



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3083616 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.08.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.06.09
(86)	European Application Nr.	14815838.9
(86)	European Filing Date	2014.12.19
(87)	The European Application's Publication Date	2016.10.26
(30)	Priority	2013.12.20, GB, 201322755 2014.04.17, GB, 201406986
(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	Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road,, Cambridge, Cambridgeshire, CB4 0QA, Storbritannia
(72)	Inventor	CHESSARI, Gianni, c/o Astex Therapeutics Limited,436 Cambridge Science Park,Milton Road,, Cambridge,Cambridgeshire, CB4 0QA, Storbritannia JOHNSON, Christopher Norbert, c/o Astex Therapeutics Limited,436 Cambridge Science Park,Milton Road,, Cambridge,Cambridgeshire, CB4 0QA, Storbritannia HOWARD, Steven, c/o Astex Therapeutics Limited,436 Cambridge Science Park,Milton Road,, Cambridge,Cambridgeshire, CB4 0QA, Storbritannia DAY, James Edward Harvey, c/o Astex Therapeutics Limited,436 Cambridge Science Park,Milton Road,, Cambridge,Cambridgeshire, CB4 0QA, Storbritannia BUCK, Ildiko Maria, c/o Astex Therapeutics Limited,436 Cambridge Science Park,Milton Road,, Cambridge,Cambridgeshire, CB4 0QA, Storbritannia GRIFFITHS-JONES, Charlotte Mary, c/o Astex Therapeutics Limited,436 Cambridge Science Park,Milton Road,, Cambridge,Cambridgeshire, CB4 0QA, Storbritannia

SAXTY, Gordon, c/o Prilaz baruna Filipovica 29,, HR-10000 Zagreb, Kroatia
TAMANINI, Emiliano, c/o Astex Therapeutics Limited,436 Cambridge Science
Park,Milton Road,, Cambridge,Cambridgeshire, CB4 0QA, Storbritannia
WILSHER, Nicola Elizabeth, c/o Astex Therapeutics Limited,436 Cambridge
Science Park,Milton Road,, Cambridge,Cambridgeshire, CB4 0QA, Storbritannia

(74) Agent or Attorney Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

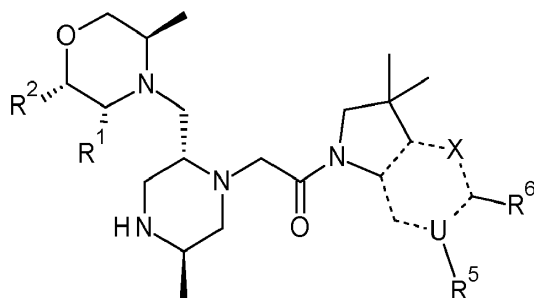
(54) Title **BICYCLIC HETEROCYCLE COMPOUNDS AND THEIR USES IN THERAPY**

(56) References
Cited: WO-A1-2012/143726

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 av formel (I):



(I)

5 eller en tautomer- eller stereokjemisk isomerform, et farmasøytisk akseptabelt salt eller et solvat derav;

hvor

X er CR⁴, N eller NR³;

hvor

- 10
- når X er CR⁴, da representerer U nitrogen, og R⁶ representerer okso; eller
 - når X er N, da representerer U karbon og R⁶ representerer hydroksymetyl eller -CH(OR^xCH₂OR^z); eller
 - når X er NR³, da representerer U karbon og R⁶ representerer okso;
- 15 stiplede binding (-----) representerer en enkelt- eller dobbeltbinding hvor minst to av de stiplede bindingene representerer en dobbeltbinding;
- R¹ og R² uavhengig representerer hydrogen eller metyl;
- R³ representerer hydrogen, metyl eller -NH₂;
- R⁴ representerer hydrogen, metyl, hydroksymetyl, -NH₂ eller fluor;
- R⁵ representerer usubstituert n-butyl eller benzyl substituert på fenylgruppen
- 20 med en eller to fluor; og
- R^x og R^z uavhengig representerer hydrogen eller metyl.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor:

- 25
- (i) én av R¹ og R² representerer hydrogen og den andre representerer metyl, eller R¹ og R² begge representerer hydrogen; eller
 - (ii) R¹ og R² begge representerer hydrogen;

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvor R⁴ representerer hydrogen eller metyl.

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori:

(i) R^5 representerer usubstituert n-butyl eller benzyl substituert med ett eller to fluor på den 2., 3. og/eller 4. posisjonen av fenygruppen; eller

(ii) R^5 representerer usubstituert n-butyl; eller

(iii) R^5 representerer benzyl substituert med ett fluor på 2,3. eller 4. posisjonen av fenygruppen, slik som 2-fluorbenzyl, 3-fluorbenzyl eller 4-fluorbenzyl, spesielt R^5 representerer benzyl substituert med ett fluor på 4. posisjon av fenygruppen, slik som 4-fluorbenzyl; eller

(iv) R^5 representerer benzyl substituert med to fluor på 2,3, 3,4 eller 2,4 posisjon i fenygruppen, slik som 2,3-difluorbenzyl, 3,4-difluorbenzyl eller 2,4-difluorbenzyl, spesielt R^5 representerer benzyl substituert med to fluor på 2,4 posisjonene i fenygruppen, slik som 2,4-difluorbenzyl; eller

(v) R^5 representerer 4-fluorbenzyl eller 2,4-difluorbenzyl; eller

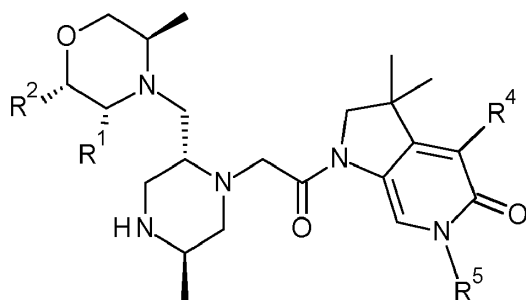
(vi) R^5 representerer 4-fluorbenzyl.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori:

(i) én av R^x og R^z representerer hydrogen og den andre representerer metyl, eller R^x og R^z representerer begge hydrogen; eller

(ii) R^x representerer hydrogen eller metyl og R^z representerer hydrogen.

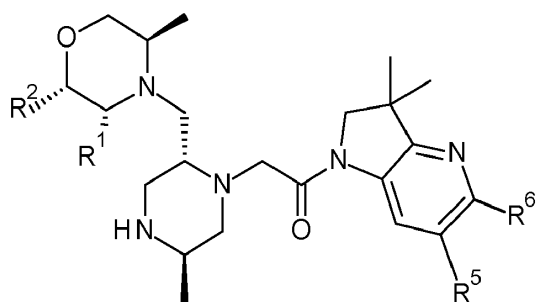
6. Forbindelse ifølge krav 1, som er en forbindelse av formel (Ia):



(Ia)

eller tautomer- eller stereokjemisk isomerform, farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav; hvori R^1 , R^2 , R^4 og R^5 er ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4.

7. Forbindelse ifølge krav 1, som er en forbindelse med formel (Ib):

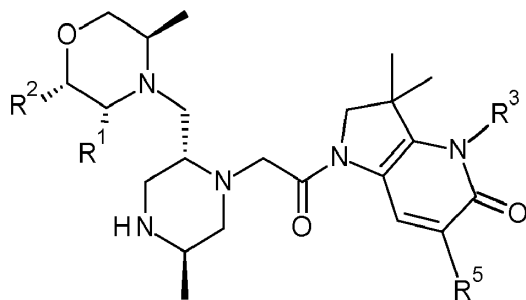


(Ib)

eller en tautomer- eller en stereokjemisk isomerform, et farmasøytisk akseptabelt salt eller et solvat derav; hvori R⁶ representerer hydroksymetyl eller -CH (OR^x) CH₂ OR^z, og hvori R¹, R², R⁵, R^x og R^z er ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 4 og 5.

5

8. Forbindelse ifølge krav 1, som er en forbindelse av formel (Ic):

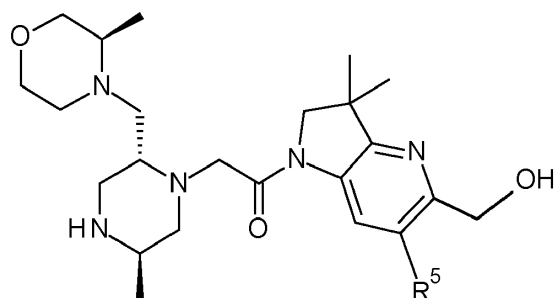


(Ic)

eller tautomer- eller stereokjemisk isomerform, farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav; hvori R¹, R², R³ og R⁵ er ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2 og 4.

10

9. Forbindelse ifølge krav 1, som er en forbindelse av formel (Id):



(Id)

eller tautomer- eller stereokjemisk isomerform, farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav og hvori R⁵ er ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 4.

15

10. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen velges fra:

2-[(2R,5R)-2-[[[(3R,5R)-3,5-Dimethylmorpholin-4-yl]methyl]-5-methylpiperazin-1-yl]-1-{6-[(4-fluorfenyl)methyl]-5-(hydroksymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}etan-1-on;

1-{6-[(4-Fluorfenyl)methyl]-5-(hydroksymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[[[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl]piperazin-1-yl]etan-1-on;

1-{2-[(2R,5R)-2-[[[(3R,5R)-3,5-Dimethylmorpholin-4-yl]methyl]-5-methylpiperazin-1-yl]acetyl]-6-[(4-fluorfenyl)methyl]-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on;

1-{6-[(2-Fluorfenyl)methyl]-5-(hydroksymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[[[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl]piperazin-1-yl]etan-1-on;

6-[(4-Fluorfenyl)methyl]-3,3-dimetyl-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[[[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl]piperazin-1-yl]acetyl]-1H,2H,3H,4H,5H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on;

6-[(4-Fluorfenyl)methyl]-3,3,4-trimetyl-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[[[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl]piperazin-1-yl]acetyl]-1H,2H,3H,4H,5H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on;

6-[(2,4-Difluorfenyl)methyl]-1-{2-[(2R,5R)-2-[[[(3R,5R)-3,5-dimethylmorpholin-4-yl]methyl]-5-methylpiperazin-1-yl]acetyl]-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on;

6-[(2,4-Difluorfenyl)methyl]-3,3-dimetyl-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[[[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl]piperazin-1-yl]acetyl]-1H,2H,3H,4H,5H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on;

6-[(2-Fluorfenyl)methyl]-3,3,4-trimetyl-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[[[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl]piperazin-1-yl]acetyl]-1H,2H,3H,4H,5H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on;

1-{2-[(2R,5R)-2-[[[(3R,5R)-3,5-Dimethylmorpholin-4-yl]methyl]-5-methylpiperazin-1-yl]acetyl]-6-[(4-fluorfenyl)methyl]-3,3,4-trimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on;

1-{6-[(2,4-Difluorfenyl)methyl]-5-(hydroksymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[[[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl]piperazin-1-yl]etan-1-on;

6-[(2,4-Difluorfenyl)metyl]-1-{2-[(2R,5R)-2-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorfolin-4-yl)metyl]-5-metylpiperazin-1-yl]acetyl}-3,3,4-trimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on;

1-[5-((R eller S)-1,2-Dihydroksyetyl)-6-[(4-fluorfenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on;

1-[5-((R eller S)-1,2-Dihydroksyetyl)-6-[(4-fluorfenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on;

1-{6-[(3-Fluorfenyl)metyl]-5-(hydroksymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on;

1-{2-[(2R,5R)-2-[(3R,5R)-3,5-Dimetylmorfolin-4-yl)metyl]-5-metylpiperazin-1-yl]acetyl}-6-[(4-fluorfenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,5H,6H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-on;

6-[(4-Fluorfenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]acetyl}-1H,2H,3H,5H,6H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-on;

1-{2-[(2R,5R)-2-[(2S,5R)-2,5-Dimetylmorfolin-4-yl)metyl]-5-metylpiperazin-1-yl]acetyl}-6-[(4-fluorfenyl)metyl]-3,3,4-trimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on;

6-[(2,4-Difluorfenyl)metyl]-3,3,4-trimetyl-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl)metyl]piperazin-1-yl]acetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on;

6-[(2,4-Difluorfenyl)metyl]-1-{2-[(2R,5R)-2-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorfolin-4-yl)metyl]-5-metylpiperazin-1-yl]acetyl}-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,5H,6H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-on;

1-[5-((R eller S)-1,2-Dihydroksyetyl)-6-[(4-fluorfenyl)metyl]-3,3-dimeyl-1H,2H,3H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-[(2R,5R)-2-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorfolin-4-yl)metyl]-5-metylpiperazin-1-yl]etan-1-on;

6-[(2,4-Difluorfenyl)metyl]-1-{2-[(2R,5R)-2-[(2S,5R)-2,5-dimetylmorfolin-4-yl)metyl]-5-metylpiperazin-1-yl]acetyl}-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,5H,6H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-on;

4-Amino-6-[(2,4-difluorfenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]acetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on;

5 4-Amino-6-[(4-fluorfenyl)metyl]-3,3-dimetyl-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]acetyl}-1H,2H,3H,4H,5H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on;

6-[(2,4-Difluorfenyl)metyl]-1-{2-[(2R,5R)-2-[(2S,5R)-2,5-dimetylmorfolin-4-yl]metyl]-5-metyl]piperazin-1-yl]acetyl}-3,3,4-trimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on;

10 1-{6-[(4-Fluorfenyl)metyl]-5-((R eller S)-1-hydroksy-2-metoksyetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on

15 1-{6-[(4-Fluorfenyl)metyl]-5-((R eller S)-1-hydroksy-2-metoksyetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on;

1-{6-[(4-Fluorfenyl)metyl]-5-((R eller S)-1-hydroksy-2-metoksyetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on;

20 1-{6-[(4-Fluorfenyl)metyl]-5-((R eller S)-1-hydroksy-2-metoksyetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on;

4-Amino-6-butyl-1-{2-[(2R,5R)-2-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorfolin-4-yl]metyl]-5-metyl]piperazin-1-yl]acetyl}-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on;

25 6-[(2,4-Difluorfenyl)metyl]-3,3,4-trimetyl-1-{2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]acetyl}-1H,2H,3H,5H,6H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-on;

6-Butyl-1-{2-[(2R,5R)-2-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorfolin-4-yl]metyl]-5-metyl]piperazin-1-yl]acetyl}-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on;

30 6-Butyl-1-{2-[(2R,5R)-2-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorfolin-4-yl]metyl]-5-metyl]piperazin-1-yl]acetyl}-3,3,4-trimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on;

1-[6-Butyl-5-(hydroksymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-2-[(2R,5R)-2-[(3R,5R)-3,5-dimetyl morfolin-4-yl]metyl]-5-metyl piperazin-1-yl]etan-1-on;

6-Butyl-1-{2-[(2R,5R)-2-[(3R,5R)-3,5-dimetyl morfolin-4-yl]metyl]-5-metyl piperazin-1-yl]acetyl}-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,5H,6H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-on;

2-[(2R,5R)-2-[(3R,5R)-3,5-Dimetyl morfolin-4-yl]metyl]-5-metyl piperazin-1-yl]-1-{6-[(4-fluorfenyl)metyl]-5-((R eller S)-2-hydroksy-1-metoksyetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]etan-1-on; og

6-Butyl-1-{2-[(2R,5R)-2-[(2S,5R)-2,5-dimetyl morfolin-4-yl]metyl]-5-metyl piperazin-1-yl]acetyl}-3,3-dimetyl-1H,2H,3H,4H,5H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-on;

eller en tautomer-eller stereokjemisk isomerform, farmasøytisk akseptabelt salt eller solvatet derav.

11. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er 1-{6-[(4-Fluorfenyl)metyl]-5-(hydroksymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metyl morfolin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on eller en tautomer- eller en stereokjemisk isomerform, farmasøytisk akseptabelt salt eller solvatet derav.

12. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er et laktat-, mesylat- eller sulfatsalt av 1-{6-[(4-fluorfenyl)metyl]-5-(hydroksymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metyl morfolin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on.

13. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er et L-(+)- laktatsaltet av 1-{6-[(4-Fluorfenyl)metyl]-5-(hydroksymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metyl morfolin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on.

14. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er 1-{6-[(4-Fluorfenyl)metyl]-5-(hydroksymetyl)-3,3-dimetyl-1H,2H,3H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-2-[(2R,5R)-5-metyl-2-[(3R)-3-metyl morfolin-4-yl]metyl]piperazin-1-yl]etan-1-on L-(+)-laktat form C, som er **karakterisert ved** å ha store topper målt ved XRPD ved $8,7 \pm 0,2^\circ$, $17,1 \pm 0,2^\circ$, $17,9 \pm 0,2^\circ$ og $18,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$

15. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse av formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.

5 **16.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse av formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, i kombinasjon med ett eller flere terapeutiske midler.

17. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 for anvendelse i terapi.

10

18. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 for anvendelse:

(i) i profylaksen eller behandlingen av kreft; eller

(ii) i profylaksen eller behandlingen av en kreft mediert av IAP, slik som en XIAP og/eller cIAP; eller

15 (iii) i profylaksen eller behandlingen av en kreft som overuttrykker IAP, slik som XIAP og/eller cIAP; eller

(iv) i profylaksen eller behandlingen av svulster av epitelopprinnelse; hematologiske maligniteter og premalignante hematologiske sykdommer og lidelser ved borderline malignitet; svulster av mesenkymal opprinnelse; svulster i det sentrale eller perifere nervesystemet; endokrine svulster; okulære og adneksale svulster; kimcelle og trofoblastiske svulster; og pediatriske og embryonale svulster; eller syndromer, medfødte eller på annen måte, som gjør pasienten utsatt for ondartet sykdom; eller

20

(v) i profylaksen eller behandlingen av karsinomer i blæren og urinveiene, bryst, mage-tarmkanalen, leveren, galleblæren og galleveiene, eksokrin bukspyttkjertel, nyre, lunge (slik som adenokarsinomer, småcellet lungekarsinomer, ikke-småcellet lungekarsinomer, bronkioalveolære karsinomer eller mesoteliomer), hode og nakke, eggstokk, eggleder, bukhinne, skjede, vulva, penis, livmorhals, myometrium, endometrium, skjoldbruskkjertel, binyrene, prostata, hud eller adnexae; eller

25

(vi) i profylaksen eller behandlingen av mesoteliom; eller

(vii) i profylaksen eller behandlingen av hepatocellulært karsinom, melanom, øsofagus, nyre-, kolon-, kolorektal-, lunge-, bryst-, blære-, gastrointestinal-, ovarie- eller prostatakreft; eller

30

(viii) i profylaksen eller behandlingen av nyre-, melanom, tykktarms-, lunge-, bryst-, ovarie- eller prostatakraft, slik som melanom, tykktarm-, bryst- eller eggstokkreft, spesielt melanom; eller

(ix) i profylaksen eller behandlingen av brystkreft, slik som inflammatorisk brystkreft; eller

(x) i profylaksen eller behandlingen av en inflammatorisk svulst, slik som melanom, tykktarm, bryst eller eggstokk, spesielt melanom; eller

(i) hematologiske maligniteter og relaterte tilstander av lymfoid avstamning og hematologiske maligniteter og relaterte tilstander av myeloid avstamning; eller

(xii) i profylaksen eller behandlingen av leukemier eller lymfomer, slik som MALT lymfom; eller

(iii) i profylaksen eller behandlingen av akutt lymfatisk leukemi [ALL], kronisk lymfatisk leukemi [CLL], B-cellelymfomer, follikulært lymfom, Burkitts lymfom, mantelcellelymfom, T-cellelymfomer og leukemi, naturlig dreper [NK] cellelymfomer, Hodgkins lymfomer, hårcelleleukemi, monoklonal gammopati av usikker betydning, plasmacytom, multippelt myelom og lymfoproliferative lidelser etter transplantasjon; eller

(xiv) i profylaksen eller behandlingen av diffust stort B-celle lymfom [DLBCL]; eller

(xv) i profylaksen eller behandlingen av refraktær DLBCL; eller

(iv) i profylaksen eller behandlingen av akutt myelogen leukemi [AML], kronisk myelogen leukemi [CML], kronisk myelomonocytisk leukemi [CMML], hypereosinofilt syndrom, myeloproliferative lidelser, myeloproliferativt syndrom, myelodysplastisk syndrom og promyelocytisk leukemi.

19. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 for anvendelse i profylaksen eller behandlingen av T-cellelymfomer.

20. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 i kombinasjon med:

(i) ett eller flere andre terapeutiske midler, eller

(ii) 1 eller 2 andre terapeutiske midler; eller

(iii) ett eller flere andre anti-kreftmidler; eller

(iv) 1 eller 2 andre anti-kreftmidler.

21. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 i kombinasjon med:

(i) ett eller flere andre terapeutiske midler, eller

(ii) 1 eller 2 andre terapeutiske midler; eller

(iii) ett eller flere andre anti-kreftmidler; eller

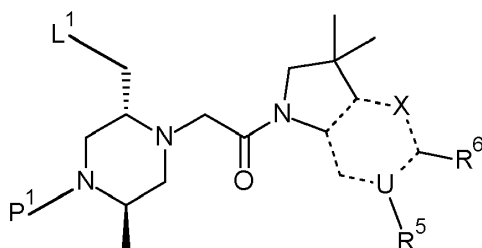
5 (iv) 1 eller 2 andre anti-kreftmidler;

for anvendelse i terapi, slik som profylaksen eller behandlingen av kreft.

22. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (I) ifølge krav 1 som omfatter:

10 (a)

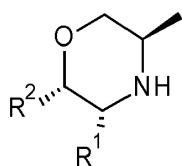
(i) reagere en forbindelse av formel (II):



(II)

hvor R^5 , R^6 , U og X er ifølge krav 1 for forbindelser av formel (I) L^1 representerer en egnet utgående gruppe, slik som et hydrogenatom og P^1 representerer hydrogen eller en egnet beskyttelsesgruppe slik som en tert-butylloksykarbonyl (t-Boc)-gruppe, med en forbindelse av formel (III):

15

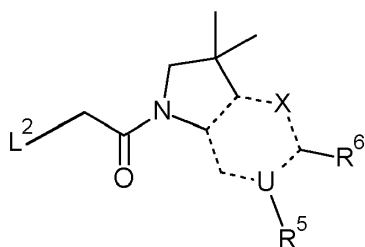


(III)

eller et eventuelt beskyttet derivat derav; hvor R^1 og R^2 er ifølge krav 1 for forbindelser av formel (I) etterfulgt av en avbeskyttelsesreaksjon egnet for å fjerne P^1 -beskyttelsesgruppen, og eventuelle andre beskyttelsesgrupper som nødvendig; eller

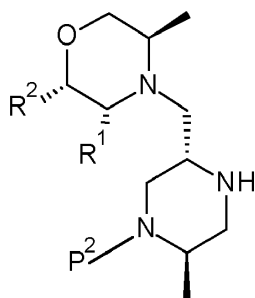
20

(ii) reagere en forbindelse av formel (IV):



(IV)

hvor R^5 , R^6 , X og U er ifølge krav 1 for forbindelser av formel (I) og L^2 representerer en egnet utgående gruppe, slik som halogen, med en forbindelse av formel (V):



(V)

eller et eventuelt beskyttet derivat derav; hvori R^1 og R^2 , er ifølge krav 1 for forbindelser av formel (1) og P^2 representerer hydrogen eller en egnet beskyttelsesgruppe slik som en tert-butyloksykarbonyl (t-Boc)-gruppe, etterfulgt av en avbeskyttelsesreaksjon egnet for å fjerne P^2 -beskyttelsesgruppen og eventuelle andre beskyttelsesgrupper som nødvendig; og/eller

(b) avbeskyttelse av et beskyttet derivat av en forbindelse av formel (I); og/eller
(c) interkonvertering av en forbindelse av formel (I) eller beskyttet derivat derav
til en ytterligere forbindelse av formel (I) eller beskyttet derivat derav; og

(d) eventuell dannelse av et farmasøytisk akseptabelt salt av en forbindelse av formel (I).

23. Prosessen ifølge krav 22, hvori L^1 representerer et kloratom.

24. Prosessen ifølge krav 22, hvori L^2 representerer klor.