



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3359542 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 471/22 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

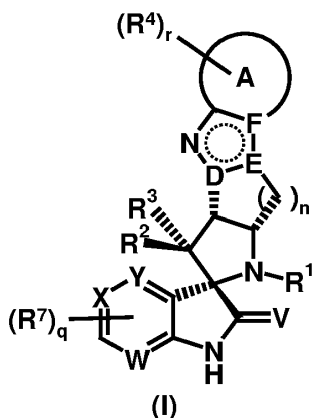
A61K 31/438 (2006.01) C07D 487/22 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

- (45) Translation Published 2021.08.02
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2021.03.17
- (86) European Application Nr. 16778038.6
- (86) European Filing Date 2016.10.07
- (87) The European Application's Publication Date 2018.08.15
- (30) Priority 2015.10.09, EP, 15189210
- (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
- Designated Validation States: MA ; MD
- (73) Proprietor Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Tyskland
- (72) Inventor GOLLNER, Andreas, Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Tyskland
BROEKER, Joachim, Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Tyskland
KERRES, Nina, Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Tyskland
KOFINK, Christiane, Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Tyskland
RAMHARTER, Juergen, Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Tyskland
WEINSTABL, Harald, Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Tyskland
GILLE, Annika, Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Tyskland
GOEPPER, Stefan, Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Tyskland
HENRY, Manuel, Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Tyskland
HUCHLER, Guenther, Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Tyskland
- (74) Agent or Attorney BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	SPIRO[3H-INDOLE-3,2'-PYRROLIDIN]-2(1H)-ONE COMPOUNDS AND DERIVATIVES AS MDM2-P53 INHIBITORS
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/038307

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/>

PATENTKRAV1. Forbindelse med formel **(I)**

5 hvor

--

R¹ er en gruppe, eventuelt substituert med en eller flere, like eller forskjellige **R^{b1}** og/eller **R^{c1}**, valgt blant C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆haloalkyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₄₋₇cykloalkenyl, C₆₋₁₀aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterosykl; 10

hver **R^{b1}** er uavhengig valgt blant -OR^{c1}, -NR^{c1}R^{c1}, halogen, -CN, -C(O)R^{c1}, -C(O)OR^{c1}, -C(O)NR^{c1}R^{c1}, -S(O)2R^{c1}, -S(O) 2NR^{c1}R^{c1}, -NHC(O)R^{c1}, -N(C₁₋₄alkyl) C(O) R^{c1} og den toverdige substituenten =O, mens =O kun kan være en substituent i ikke-aromatiske ringsystemer;

15 hver **R^{c1}** uavhengig av hverandre betyr hydrogen eller en gruppe, eventuelt substituert med én eller flere, like eller forskjellige **R^{d1}** og/eller **R^{e1}**, valgt blant C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆halogenalkyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₄₋₇cykloalkenyl, C₆₋₁₀aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterosykl;

20 hver **R^{d1}** er uavhengig valgt blant -OR^{e1}, -NR^{e1}R^{e1}, halogen, -CN, -C(O)R^{e1}, -C(O)OR^{e1}, -C(O)NR^{e1}R^{e1}, -S(O)2R^{e1}, -S(O)2NR^{e1}R^{e1}, -NHC(O)R^{e1}, -N(C₁₋₄alkyl)C(O)R^{e1} og den toverdige substituenten =O, mens =O kun kan være en substituent i ikke-aromatiske ringsystemer;

25 hver **R^{e1}** uavhengig av hverandre betyr hydrogen eller en gruppe, eventuelt substituert med én eller flere, like eller forskjellige **R^{f1}** og/eller

R^{g1}, valgt blant C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆ halogenalkyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₄₋₇cykloalkenyl, C₆₋₁₀aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterosyklyl;

hver **R^{f1}** er uavhengig valgt fra blant -OR^{g1}, -NR^{g1}R^{g1}, halogen, -CN, -
 5 C(O)R^{g1}, -C(O)OR^{g1}, -C(O)NR^{g1}R^{g1}, -S(O)₂R^{g1}, -S(O)₂NR^{g1}R^{g1}, -
 NHC(O)R^{g1}, -N(C₁₋₄alkyl)C(O)R^{g1} og den toverdige substituenten =O, mens =O kun kan være en substituent i ikke-aromatiske ringsystemer;
 hver **R^{g1}** er uavhengig valgt blant hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆ halogenalkyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₄₋₇cykloalkenyl, C₆₋₁₀aryl, 5-
 10 10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterosyklyl;

en av **R²** og **R³** er hydrogen og den andre er valgt blant fenyl og 5-6 leddet heteroaryl, hvor nevnte fenyl og 5-6 leddet heteroaryl eventuelt er substituert med én eller flere, like eller forskjellige **R^{b2}** og/eller **R^{c2}**;
 15 hver **R^{b2}** er uavhengig valgt blant -OR^{c2}, -NR^{c2}R^{c2}, halogen, -CN, -
 C(O)R^{c2}, -C(O)OR^{c2}, -C(O)NR^{c2}R^{c2}, -S(O)₂R^{c2}, -S(O)₂NR^{c2}R^{c2}, -
 NHC(O)R^{c2} og -N(C₁₋₄alkyl)C(O)R^{c2};
 hver **R^{c2}** uavhengig av hverandre betyr hydrogen eller en gruppe valgt blant C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆ halogenalkyl, C₃₋₆Cykloalkyl,
 20 C₄₋₆cykloalkenyl, fenyl, 5-6 leddet heteroaryl og 3-7 leddet heterosyklyl;
A er valgt blant fenyl og 5-6-leddet heteroaryl hvis **F** er karbon eller **A** er 5-6-leddet, nitrogenholdig heteroaryl hvis **F** er nitrogen;
 hver **R⁴** er uavhengig valgt blant **R^{a4}** og **R^{b4}**;
 hver **R^{a4}** uavhengig av hverandre er en gruppe, eventuelt substituert
 25 med én eller flere, like eller forskjellige **R^{b4}** og/eller **R^{c4}**, valgt blant C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆ halogenalkyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₄₋₇cykloalkenyl, C₆₋₁₀aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterosyklyl;
 hver **R^{b4}** er uavhengig valgt blant -OR^{c4}, -NR^{c4}R^{c4}, halogen, -CN, -
 30 C(O)R^{c4}, -C(O)OR^{c4}, -C(O)NR^{c4}R^{c4}, -C(O)NR^{g4}OR^{c4}, -S(O)₂R^{c4}, -

$S(O)_2NR^{c4}R^{c4}$, $-NHSO_2R^{c4}$, $-N(C_{1-4}alkyl)SO_2R^{c4}$, $-NHC(O)R^{c4}$ og $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{c4}$;

hver R^{c4} uavhengig av hverandre betyr hydrogen eller en gruppe, eventuelt substituert med én eller flere, like eller forskjellige R^{d4}

5 og/eller R^{e4} , valgt blant $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, C_{1-6} halogenalkyl, $C_{3-7}cykloalkyl$, $C_{4-7}cykloalkenyl$, $C_{6-10}aryl$, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterosyklil;

hver R^{d4} uavhengig er valgt blant $-OR^{e4}$, $-NR^{e4}R^{e4}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{e4}$, $-C(O)OR^{e4}$, $-C(O)NR^{e4}R^{e4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{e4}$, $-S(O)_2R^{e4}$, $-$

10 $S(O)_2NR^{e4}R^{e4}$, $-NHC(O)R^{e4}$ og $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{e4}$;

hver R^{e4} uavhengig av hverandre betyr hydrogen eller en gruppe, eventuelt substituert med én eller flere, like eller forskjellige R^{f4} og/eller R^{g4} , valgt blant $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, C_{1-6} halogenalkyl, $C_{3-7}cykloalkyl$, $C_{4-7}cykloalkenyl$, $C_{6-10}aryl$, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10

15 leddet heterosyklil;

hver R^{f4} er uavhengig valgt blant $-OR^{g4}$, $-NR^{g4}R^{g4}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{g4}$, $-C(O)OR^{g4}$, $-C(O)NR^{g4}R^{g4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{g4}$, $-S(O)_2R^{g4}$, $-$

$S(O)_2NR^{g4}R^{g4}$, $-NHC(O)R^{g4}$ og $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{g4}$;

hver R^{g4} er uavhengig valgt blant hydrogen, $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, C_{1-6} halogenalkyl, $C_{3-7}cykloalkyl$, $C_{4-7}cykloalkenyl$, $C_{6-10}aryl$, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterosyklil;

20

r betyr tallet 0, 1, 2 eller 3;

--

n betyr tallet 1 eller 2;

--

25

hver R^7 er uavhengig valgt blant halogen, $C_{1-4}alkyl$, $-CN$, $C_{1-4}haloalkyl$, $-OC_{1-4}alkyl$ og $-OC_{1-4}haloalkyl$;

q betyr tallet 0, 1, 2 eller 3;

--

W, **X** og **Y** er -CH = med det forbehold at hydrogenet i hver -CH= kan erstattes av en substituent **R⁷** hvis tilstede;

--

V er oksygen eller svovel;

--

D er nitrogen, **E** er karbon og **F** er karbon; eller

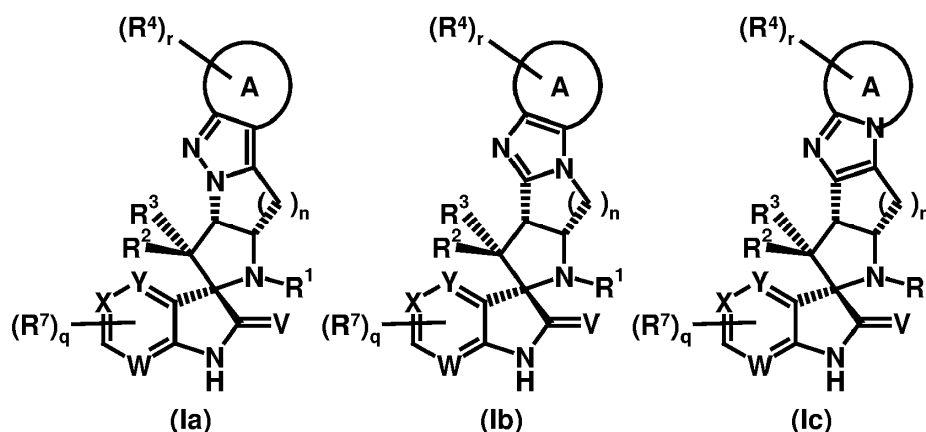
D er karbon, **E** er nitrogen og **F** er karbon; eller

D er karbon, **E** er karbon og **F** er nitrogen;

eller et salt derav.

10

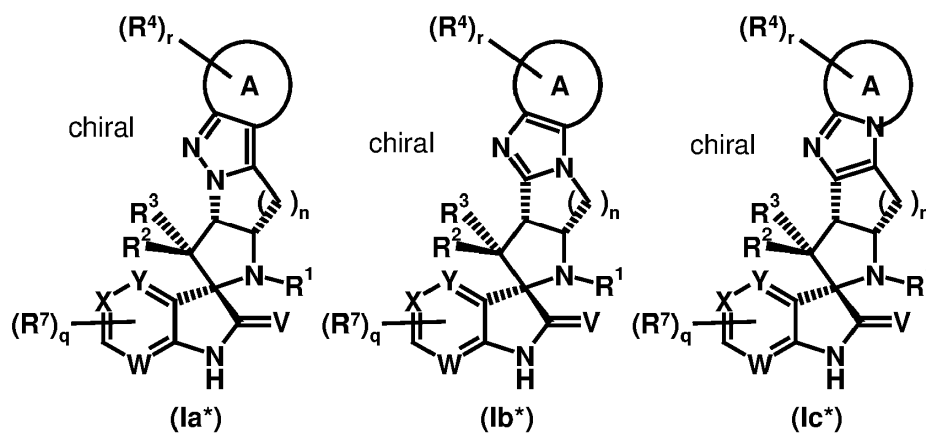
2. Forbindelse ifølge krav 1 med formel **(Ia)** eller **(b)** eller **(Ic)**



eller et salt derav.

15

3. Forbindelse ifølge krav 2 med formel **(Ia*)** eller **(Ib*)** eller **(Ic*)**



eller et salt derav.

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor **R¹** er en gruppe, eventuelt substituert med én eller flere, like eller forskjellige **R^{b1}** og/eller **R^{c1}**, valgt blant C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆ halogenalkyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₄₋₇cykloalkenyl, C₆₋₁₀aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterosyklil;

hver **R^{b1}** er uavhengig valgt blant -OR^{c1}, -NR^{c1}R^{c1}, halogen, -CN, -C(O)R^{c1}, -C(O)OR^{c1}, -C(O)NR^{c1}R^{c1}, -S(O)2R^{c1}, -S(O)2NR^{c1}R^{c1}, -NHC(O)R^{c1} og -N(C₁₋₄alkyl)C(O)R^{c1};

hver **R^{c1}** uavhengig av hverandre betyr hydrogen eller en gruppe, eventuelt substituert med én eller flere, like eller forskjellige **R^{d1}** og/eller **R^{e1}**, valgt blant C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆ halogenalkyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₄₋₇cykloalkenyl, C₆₋₁₀aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterosyklil;

hver **R^{d1}** er uavhengig valgt blant -OR^{e1}, -NR^{e1}R^{e1}, halogen, -CN, -C(O)R^{e1}, -C(O)OR^{e1}, -C(O)NR^{e1}R^{e1}, -S(O)2R^{e1}, -S(O)2NR^{e1}R^{e1}, -NHC(O)R^{e1} og -N(C₁₋₄alkyl)C(O)R^{e1};

hver **R^{e1}** uavhengig av hverandre betyr hydrogen eller en gruppe, eventuelt substituert med én eller flere, like eller forskjellige **R^{f1}** og/eller **R^{g1}**, valgt blant C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆ halogenalkyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₄₋₇cykloalkenyl, C₆₋₁₀aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterosyklil;

hver **R^{f1}** er uavhengig valgt blant -OR^{g1}, -NR^{g1}R^{g1}, halogen, -CN, -C(O)R^{g1}, -C(O)OR^{g1}, -C(O)NR^{g1}R^{g1}, -S(O)₂R^{g1}, -S(O)₂NR^{g1}R^{g1}, -NHC(O)R^{g1} og -N(C₁₋₄alkyl)C(O)R^{g1};

hver **R^{g1}** er uavhengig valgt blant hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆ halogenalkyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₄₋₇cykloalkenyl, C₆₋₁₀aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterosyklil;

eller et salt derav.

5. Forbindelse ifølge krav 1, hvor en av **R²** og **R³** er hydrogen og den andre er valgt blant fenyl og 5-6-

leddet heteroaryl, hvor fenyl- og 5-6-leddet heteroaryl eventuelt er substituert med en eller flere, like eller forskjellige substituenten valgt blant -OC₁₋₆alkyl, halogen, C₁₋₆alkyl og C₁₋₆haloalkyl; eller et salt derav.

5

6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor

R³ er hydrogen;
eller et salt derav.

10

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor

A er valgt blant fenyl og 5-6-leddet heteroaryl hvis **F** er karbon eller **A** er 5-6-leddet, nitrogenholdig heteroaryl hvis **F** er nitrogen;

15

hver **R⁴** er uavhengig valgt blant **R^{a4}** og **R^{b4}**;

hver **R^{a4}** uavhengig av hverandre er en gruppe, eventuelt substituert med én eller flere, like eller forskjellige **R^{b4}** og/eller **R^{c4}**, valgt blant C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆ halogenalkyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₄₋₇cykloalkenyl, C₆₋₁₀aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet

20

heterosyklyl;

hver **R^{b4}** er uavhengig valgt blant -OR^{c4}, -NR^{c4}R^{c4}, halogen, -CN, -C(O)R^{c4}, -C(O)OR^{c4}, -C(O)NR^{c4}R^{c4}, -C(O)NHOR^{c4}, -S(O)₂R^{c4}, -S(O)₂NR^{c4}R^{c4}, -NHSO₂R^{c4}, -N(C₁₋₄alkyl)SO₂R^{c4}, -NHC(O)R^{c4} og -N(C₁₋₄alkyl)C(O)R^{c4};

25

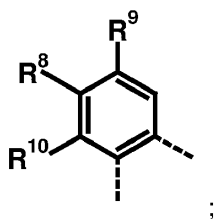
hver **R^{c4}** uavhengig av hverandre er valgt blant hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆ halogenalkyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₄₋₇cykloalkenyl, C₆₋₁₀aryl, 5-10 leddet heteroaryl og 3-10 leddet heterosyklyl;

r betyr tallet 0, 1, 2 eller 3;
eller et salt derav.

30

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor

A sammen med **r** substituenten **R⁴** er



R⁸ er valgt blant hydrogen, C₁₋₆alkyl, -OC₁₋₆alkyl, halogen, -CN, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆alkyl, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁₋₆alkyl, -C(O)N(C₁₋₆alkyl)₂ og -S(O)₂C₁₋₆alkyl;

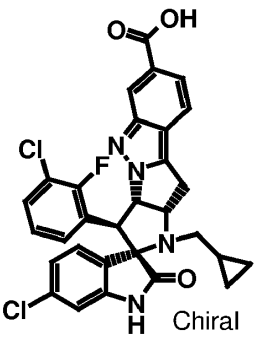
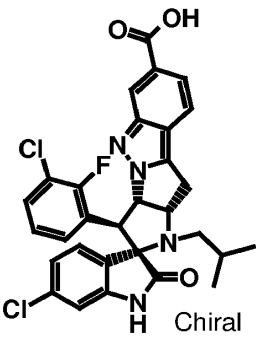
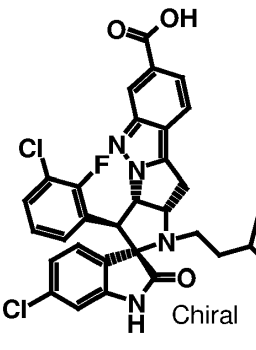
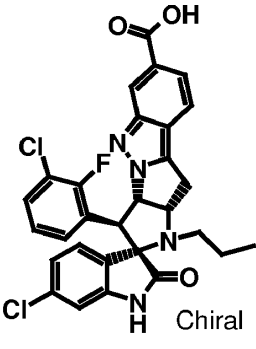
R⁹ er valgt blant hydrogen, C₁₋₆alkyl, -OC₁₋₆alkyl, halogen, -CN, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆alkyl, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁₋₆alkyl, -C(O)N(C₁₋₆alkyl)₂ og -S(O)₂C₁₋₆alkyl;

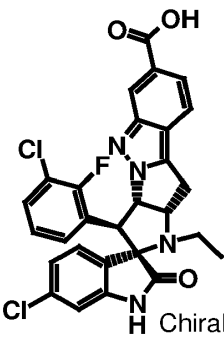
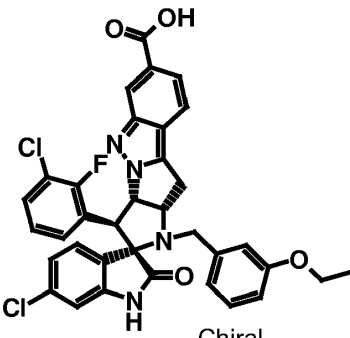
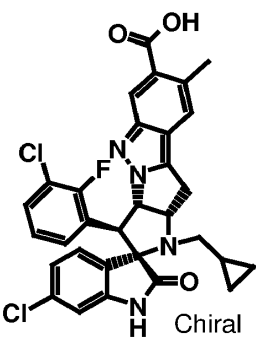
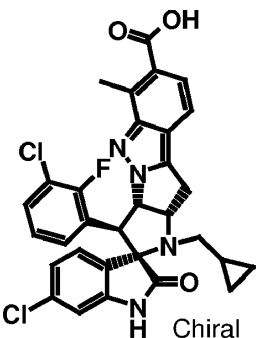
R¹⁰ er valgt blant hydrogen, C₁₋₆alkyl, -OC₁₋₆alkyl, halogen, -CN, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆alkyl, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁₋₆alkyl, -C(O)N(C₁₋₆alkyl)₂ og -S(O)₂C₁₋₆alkyl;

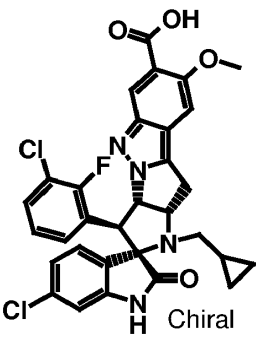
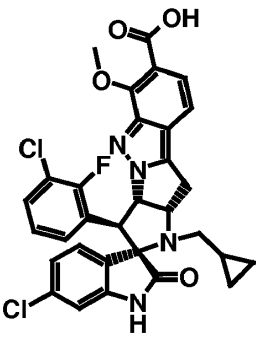
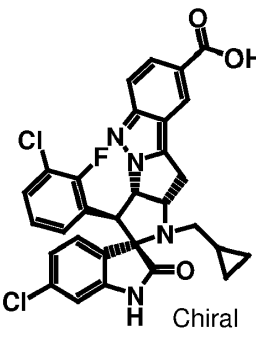
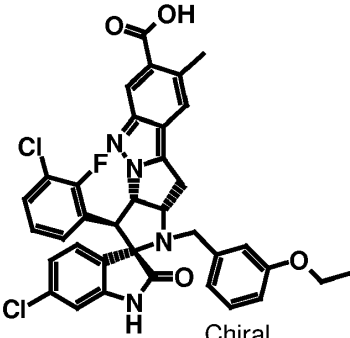
med det forbehold at minst én av **R⁸** til **R¹⁰** men ikke alle **R⁸** til **R¹⁰** er hydrogen;
eller et salt derav.

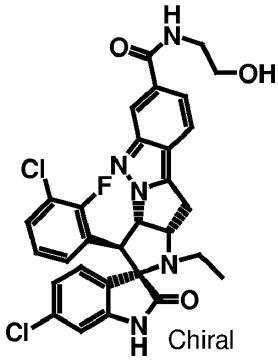
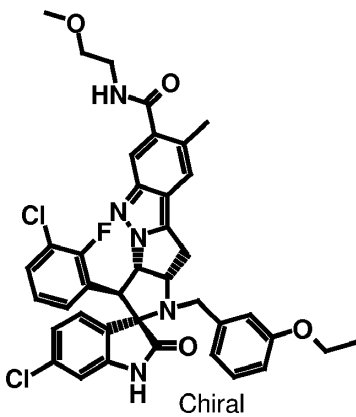
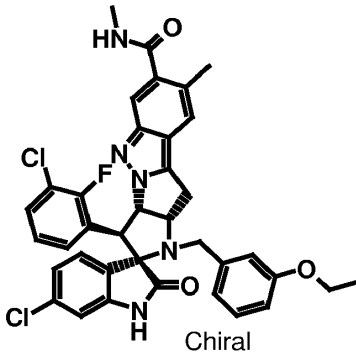
9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor hver **R⁷** uavhengig er halogen eller -CN og **q** er 1 eller 2;
eller et salt derav.

10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav valgt blant

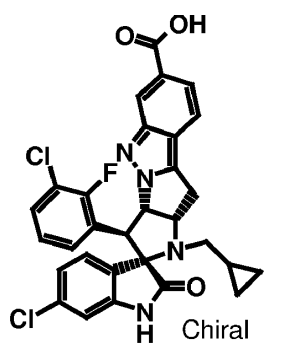
Ia-25	 Chemical structure of Ia-25: A complex polycyclic molecule featuring a central core with two chlorine atoms (Cl) and a fluorine atom (F). The structure includes a carboxylic acid group (COOH) and a chiral center (Chiral). The molecule is shown in a perspective view.
Ia-27	 Chemical structure of Ia-27: A complex polycyclic molecule featuring a central core with two chlorine atoms (Cl) and a fluorine atom (F). The structure includes a carboxylic acid group (COOH) and a chiral center (Chiral). The molecule is shown in a perspective view.
Ia-28	 Chemical structure of Ia-28: A complex polycyclic molecule featuring a central core with two chlorine atoms (Cl) and a fluorine atom (F). The structure includes a carboxylic acid group (COOH) and a chiral center (Chiral). The molecule is shown in a perspective view.
Ia-29	 Chemical structure of Ia-29: A complex polycyclic molecule featuring a central core with two chlorine atoms (Cl) and a fluorine atom (F). The structure includes a carboxylic acid group (COOH) and a chiral center (Chiral). The molecule is shown in a perspective view.

Ia-30	 Chiral ,
Ia-32	 Chiral ,
Ia-33	 Chiral ,
Ia-34	 Chiral ,

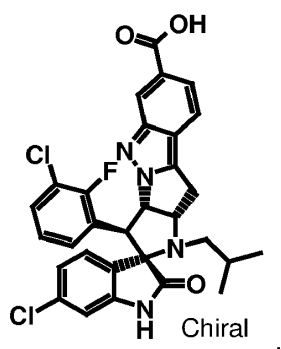
Ia-35	 Chemical structure of Ia-35: A complex polycyclic molecule featuring a central indole-like core. It has a carboxylic acid group (COOH) and a methoxy group (OMe) on the upper ring, a chlorine atom (Cl) on the left ring, and a chlorine atom (Cl) on the lower ring. A chiral auxiliary, labeled 'Chiral', is attached to the nitrogen atom of the lower ring. The structure is shown with stereochemistry.
Ia-36	 Chemical structure of Ia-36: A complex polycyclic molecule featuring a central indole-like core. It has a carboxylic acid group (COOH) and a methoxy group (OMe) on the upper ring, a chlorine atom (Cl) on the left ring, and a chlorine atom (Cl) on the lower ring. A chiral auxiliary, labeled 'Chiral', is attached to the nitrogen atom of the lower ring. The structure is shown with stereochemistry.
Ia-38	 Chemical structure of Ia-38: A complex polycyclic molecule featuring a central indole-like core. It has a carboxylic acid group (COOH) on the upper ring, a chlorine atom (Cl) on the left ring, and a chlorine atom (Cl) on the lower ring. A chiral auxiliary, labeled 'Chiral', is attached to the nitrogen atom of the lower ring. The structure is shown with stereochemistry.
Ia-40	 Chemical structure of Ia-40: A complex polycyclic molecule featuring a central indole-like core. It has a carboxylic acid group (COOH) on the upper ring, a chlorine atom (Cl) on the left ring, and a chlorine atom (Cl) on the lower ring. A chiral auxiliary, labeled 'Chiral', is attached to the nitrogen atom of the lower ring. The structure is shown with stereochemistry.

	,
Ia-50	 Chiral
Ia-55	 Chiral og
Ia-56	 Chiral ;

11. Forbindelse ifølge krav 10 med formel

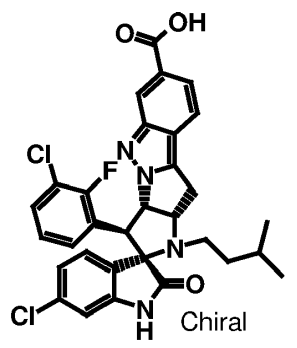
Ia-25

12. Forbindelse ifølge krav 10 med formel

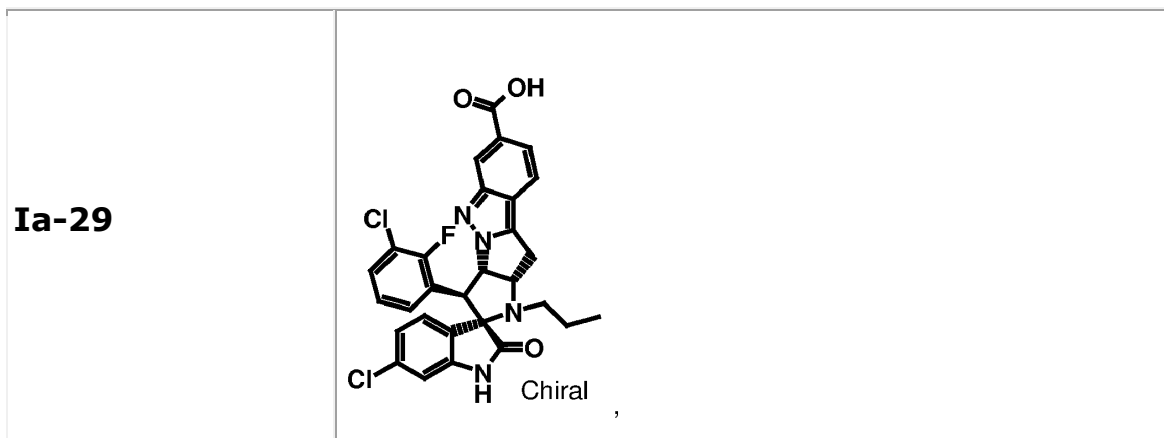
Ia-27

5

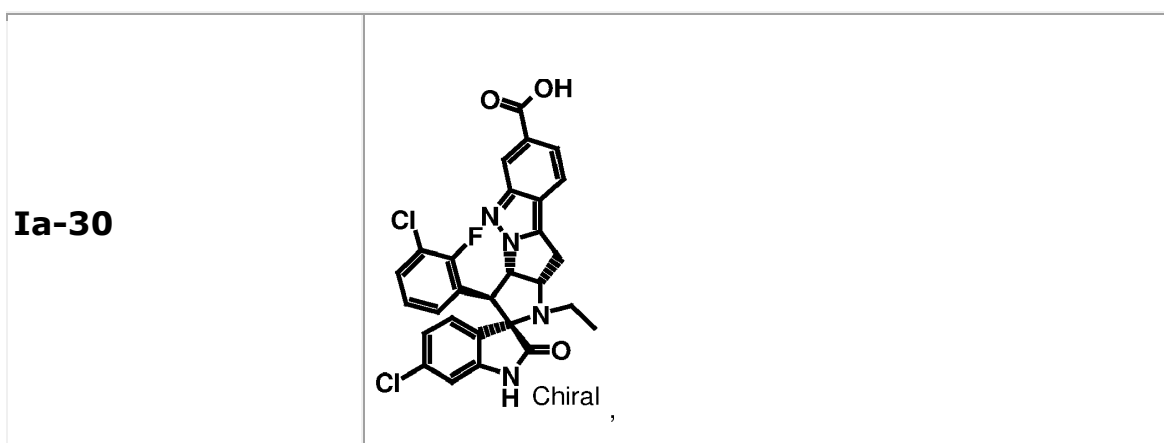
13. Forbindelse ifølge krav 10 med formel

Ia-28

14. Forbindelse ifølge krav 10 med formel

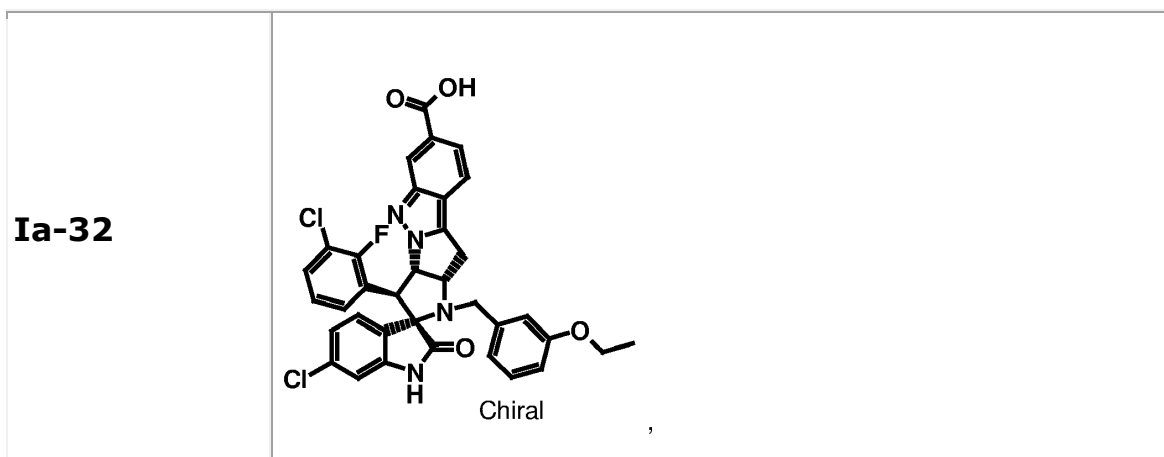


15. Forbindelse ifølge krav 10 med formel

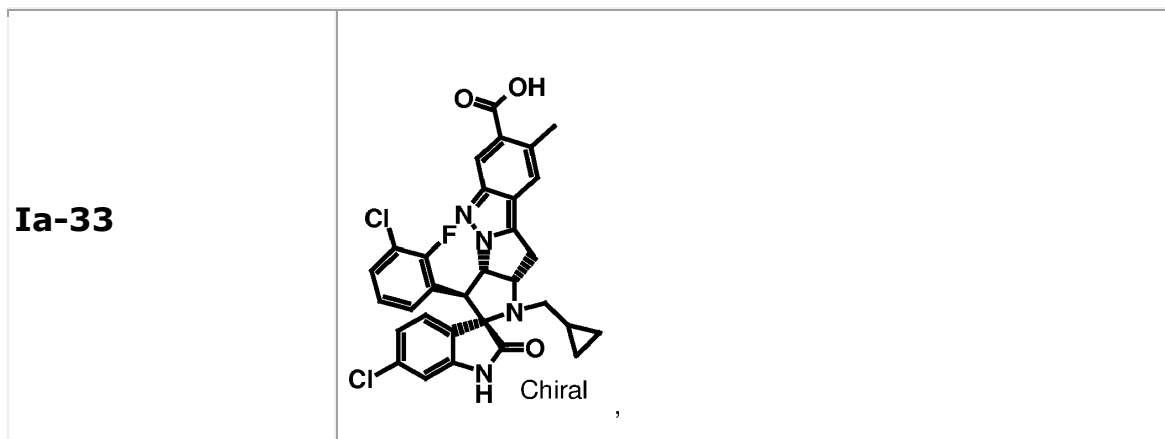


5

16. Forbindelse ifølge krav 10 med formel

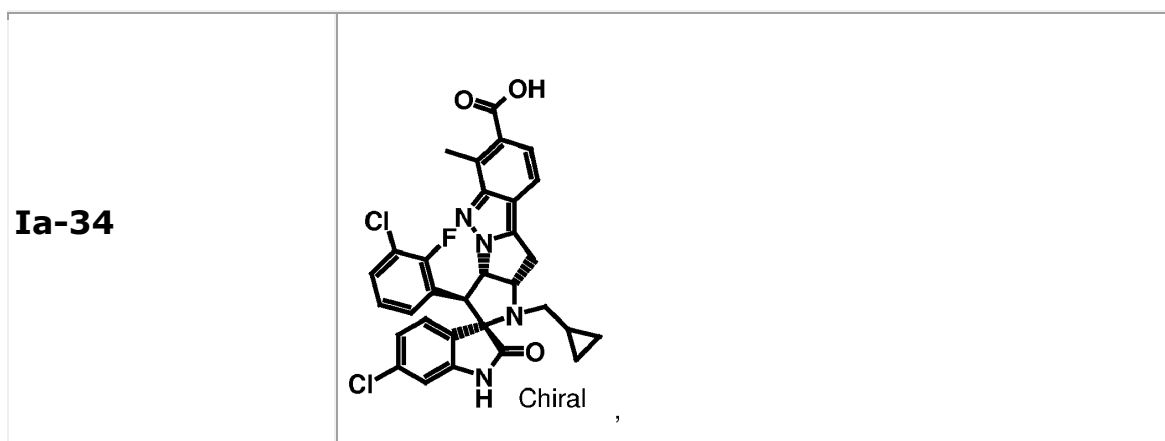


17. Forbindelse ifølge krav 10 med formel

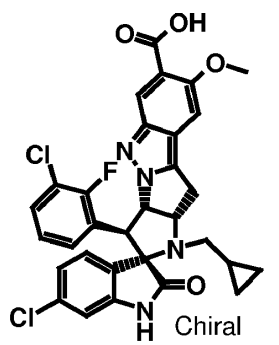


5

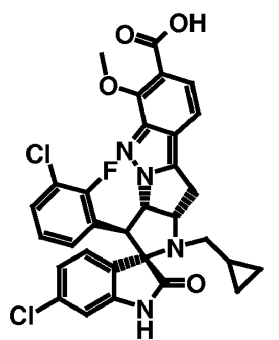
18. Forbindelse ifølge krav 10 med formel



19. Forbindelse ifølge krav 10 med formel

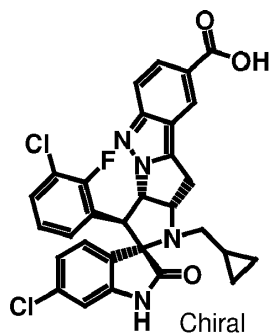
Ia-35

20. Forbindelse ifølge krav 10 med formel

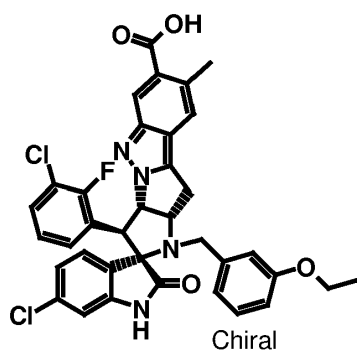
Ia-36

5

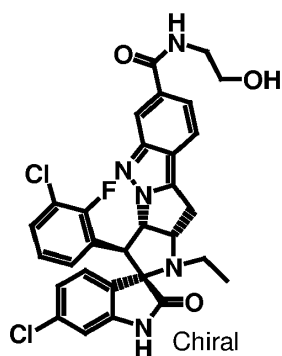
21. Forbindelse ifølge krav 10 med formel

Ia-38

22. Forbindelse ifølge krav 10 med formel

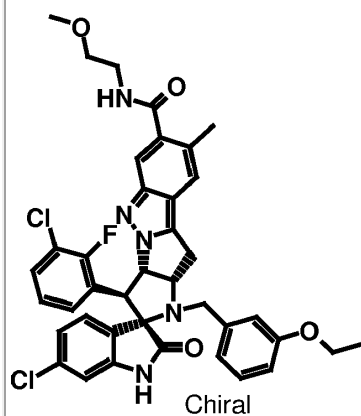
Ia-40

23. Forbindelse ifølge krav 10 med formel

Ia-50

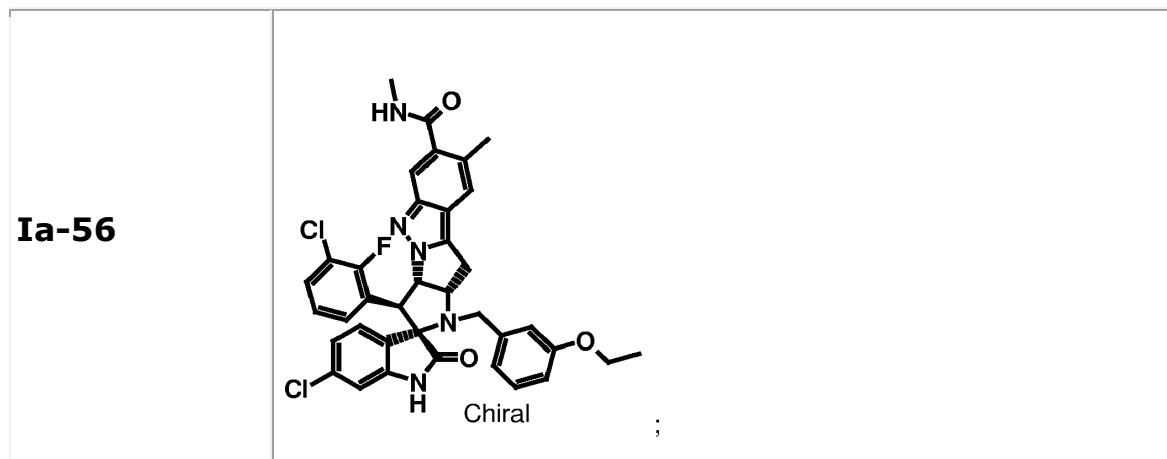
5

24. Forbindelse ifølge krav 10 med formel

Ia-55

og

25. Forbindelse ifølge krav 10 med formel



5

26. Farmasøytisk akseptabelt salt av hvilke som helst av forbindelsene ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 25.

27. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 25 - eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav - for anvendelse som et medikament.

28. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 25 - eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav - for anvendelse ved behandling og/eller forebygging av en sykdom og/eller tilstand valgt blant virusinfeksjoner (f.eks. HIV og Kaposis sarkom); inflammatoriske og autoimmune sykdommer (f.eks. kolitt, leddgikt, Alzheimers sykdom, glomerulonefritt og sårheling); bakterie-, sopp- og/eller parasittinfeksjoner; leukemi, lymfomer og faste svulster (f.eks. karsinomer og sarkomer), hudsykdommer (f.eks. psoriasis); sykdommer basert på hyperplasi som er **karakterisert ved** en økning i antall celler (f.eks. fibroblaster, hepatocytter, bein og benmargsceller, brusk eller glatte muskelmasse eller epitelceller (f.eks.

endometriehyperplasi); bensykdommer og kardiovaskulære sykdommer (f.eks. restenose og hypertrofi). De er også egnet for beskytter prolifererende celler (f.eks. hår, tarm, blod og stamceller) mot DNA-skade forårsaket av stråling, UV-behandling og/eller cytostatisk behandling; hjernesvulster som f.eks. akustisk neurinom, astrocytomer som pilocytisk astrocytomer, fibrillært astrocytom, protoplasmatisk astrocytom, gemistocytært astrocytom, anaplastisk astrocytom og glioblastom, gliom, hjernelymfomer, hjernemetastaser, hypofysær svulst som prolaktinom, HGH (humant veksthormon) som produserer svulst og ACTH-produserende svulst (adrenokortikotrop hormon), kraniofaryngiom, medulloblastom, meningeom og oligodendrogliom; nerve tumorer (neoplasmer) som for eksempel svulster i det vegetative nervesystemet som neuroblastom sympatikum, ganglionevrom, paragangliom (feochromocytom, chromaffinom) og glomus-caroticum tumor, svulster i det perifere nervesystemet som amputasjonsnevrom, neurofibrom, nevrinom (nevrilemmom, Schwannom) og ondartet Schwannom, så vel som tumorer i sentralnervesystemet som svulster i hjernen og benmargen; tarmkreft, slik som for eksempel karsinom i endetarmen, tykktarmskarsinom, tykktarmskreft, analkarsinom, karsinom i tykktarmen, svulster i tynntarmen og tolvfingertarmen; øyelokktumorer slik som basaliom eller basalcellekarsinom; pankreatisk kreft eller kreft i bukspyttkjertelen; blærekreft eller karsinom i blæren og annen urotelcancer; lungekreft (bronkial karsinom) slik som for eksempel småcellet bronkiale karsinomer (småcellet lungekreft) og ikke-småcellet bronkiale karsinomer (NSCLC) slik som plateepitelkarsinomer, adenokarsinomer og storcellet bronkiale karsinomer; brystkreft som for eksempel brystkreft som infiltrerende duktalt karsinom, kolloid karsinom, lobulært invasivt karsinom, tubulært karsinom, adenocystisk karsinom og papillært karsinom, hormonreseptor positiv brystkreft (østrogenreseptor positiv brystkreft, progesteronreseptor positiv

brystkreft), Her2 positiv brystkreft, trippel negativ brystkreft; ikke-Hodgkins lymfomer (NHL) slik som for eksempel Burkitts lymfom, lav-malignitet ikke-Hodgkins lymfomer (NHL) og mukose fungoider; livmorkreft eller endometriumkarsinom eller korpuskarsinom; CUP syndrom (kreft av ukjent primær opprinnelse); eggstokkreft eller eggstokkreft som slimhinne-, endometrium- eller serøs kreft; galleblærekreft; gallekanalkreft som for eksempel Klatskin-svulst; testikkelkreft som for eksempel seminomer og ikke-seminomer; lymfom (lymfosarkom) som for eksempel ondartet lymfom, Hodgkins sykdom, ikke-Hodgkins lymfomer (NHL) som kronisk lymfatisk leukemi, leukemisk retikuloendoteliose, immuncytom, plasmocytom, multippelt myelom (MM), immunoblastom, Burkitts lymfom, T-sone mycose, storcellet anaplastisk lymfoblastom og lymfoblastom; strupehodekreft slik som for eksempel svulster i stemmebåndene, supraglottale, glottale og subglottale laryngeale svulster; beinkreft som for eksempel osteokondrom, kondrom, kondroblastom, kondromyksoid fibrom, osteom, osteoid osteom, osteoblastom, eosinofil granulom, storcelle tumor, kondrosarcom, osteosarcom, Ewings sarcom, reticulo-sarcom, lipos sarcom, ungdoms sarkom beincyster og aneurysmatiske beincyster; hode- og nakkesvulster slik som for eksempel svulster i leppene, tungen, munnbunnen, munnhulen, tannkjøttet, ganen, spyttkjertlene, halsen, nesehulen, bihulene i bihulen, strupehode og mellomøret; leverkreft som for eksempel levercellekarsinom eller hepatocellulært karsinom (HCC); leukemi, slik som for eksempel akutt leukemi, slik som akutt lymfatisk/lymfoblastisk leukemi (ALL), akutt myeloid leukemi (AML); kroniske leukemier som kronisk lymfatisk leukemi (CLL), kronisk myeloid leukemi (CML); myelodysplastiske syndromer (MDS); magekreft eller gastrisk karsinom slik som for eksempel papillær, tubulær og mucinøs adenokarsinom, signetringcellekarsinom, adenosquamous carcinom, småcellet carcinom og udifferensiert karsinom; melanomer som for eksempel overfladisk

spredning, nodulær, lentigo-maligna og akral-lentiginøs melanom; nyrekreft slik som for eksempel nyrecellekarsinom eller hypernefrom eller Grawitzs tumor; spiserørskreft eller kreft i spiserøret; peniskreft; prostatakreft (f.eks. kastreringsresistent prostatakreft); halskreft eller karsinomer i svelget, slik som for eksempel nasofarynx carcinom, orofarynx carcinom og hypofarynx carcinom; retinoblastom, vaginal kreft eller vaginal karsinom, mesotheliom, plateepitelkarsinomer, adenokarsinomer, in situ karsinomer, ondartede melanomer og sarkomer; skjoldbruskkjertelkarsinomer slik som for eksempel papillær, follikulær og medullær skjoldbruskkjertel, samt anaplastiske karsinomer; spinaliom, epidormoid karsinom og plateepitelkarsinom i huden; tymomer, kreft i urinrøret, livmorhalskreft, adenoid cystisk karsinom (AdCC), adrenokortisk karsinom og kreft i vulva.

29. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 28 i behandling og/eller forebygging av lungekreft valgt fra gruppen bestående av småcellet bronkiale karsinomer og ikke-småcellet bronkiale karsinomer (NSCLC) slik som plateepitelkarsinomer, adenokarsinomer og store- cellebronkial karsinomer.

20

30. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 28 i behandling og/eller forebygging av en sykdom eller tilstand valgt fra gruppen bestående av bløtvevsarkom og liposarkom.

31. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 28 i behandling og/eller forebygging av en hjernesvulst valgt fra gruppen bestående av akustisk neurinom, astrocytomer, glioblastom, gliom, hjernelymfomer, hjernemetastaser, hypofysøs svulst slik som prolaktinom, HGH-produserende svulst og ACTH-produserende svulst, craniopharyngioma, medulloblastom, meningeoma og oligodendrogliom.

30

32. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 25 - eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav - for anvendelse ved behandling og/eller forebygging av kreft, infeksjoner, betennelser eller autoimmune sykdommer.

5

33. Forbindelse - eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav - for anvendelse ifølge krav 28 i behandling av kreft.

10

34. Farmasøytisk sammensetning omfattende minst en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 25 - eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav - og en farmasøytisk akseptabel bærer.

15

35. Farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 25 - eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav - og minst en annen cytostatisk og/eller cytotoksisk aktiv substans.

20

36. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 25 - eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav - for anvendelse ved behandling og/eller forebygging av kreft, infeksjoner, betennelser eller autoimmune sykdommer hvor forbindelsen administreres før, etter eller sammen med minst et annet cytostatisk eller cytotoksisk aktivt stoff.