



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3486245 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.10.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.04.28
(86)	European Application Nr.	18212042.8
(86)	European Filing Date	2013.12.06
(87)	The European Application's Publication Date	2019.05.22
(30)	Priority	2012.12.07, US, 201261734726 P 2013.03.15, US, 201361787568 P 2013.08.21, US, 201361868132 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
(62)	Divided application	EP3418281, 2013.12.06
(73)	Proprietor	Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA
(72)	Inventor	AHMAD, Nadia, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia BOYALL, Dean, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia CHARRIER, Jean-Damien, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia DAVIS, Chris, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia DAVIS, Rebecca, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia DURRANT, Steven, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia ETXEBARRIA I JARDI, Gorka, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia FRAYSSE, Damien, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia JIMENEZ, Juan-Miguel, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon, Oxfordshire

OX14 4RW, Storbritannia
KAY, David, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia
KNEGTEL, Ronald, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia
MIDDELTON, Donald, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia
ODONNELL, Michael, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia
PANESAR, Maninder, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia
PIERARD, Francoise, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia
PINDER, Joanne, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia
SHAW, David, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia
STORCK, Pierre-Henri, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia
STUDLEY, John, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia
TWIN, Heather, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia

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

(54) Title **2-AMINO-N-(PIPERIDIN-1-YL-PYRIDIN-3-YL) PYRAZOLO[1,5ALPHA]PYRIMIDINE-3-CARBOXAMID AS INHIBITOR OF ATR KINASE**

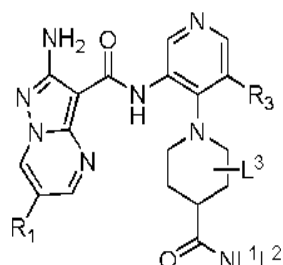
(56) References
Cited: WO-A1-2012/138938
WO-A1-2010/071837

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. En forbindelse med formel I-B:

5



I-B

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

hvor (I):

R^1 er uavhengig valgt fra fluor, klor eller $-C(J^1)_2CN$;

10

J^1 er uavhengig valgt fra H eller C_{1-2} alkyl; eller

to forekomster av J^1 som sammen med karbonatomet som de er festet til danner en eventuelt substituert 3-4-leddet karbosyklisk ring;

R_3 er uavhengig valgt fra H; klor; fluor; C_{1-4} alkyl eventuelt substituert med 1-3 forekomster av halogen; C_{3-4} sykloalkyl; $-CN$; eller en C_{1-3} alifatisk kjede hvor opptil to metylenenheter i den alifatiske kjeden eventuelt er erstattet med $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$, eller $-S(O)_n$;

15

L^1 er H; en 3-7-leddet aromatisk eller ikke-aromatisk ring med 0-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel; eller en C_{1-6} alifatisk kjede hvor opptil to metylenenheter i den alifatiske kjeden eventuelt er erstattet med $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$, eller $-S(O)_n$; hver L^1 er eventuelt substituert med C_{1-4} alifatisk; $-CN$; halogen; $-OH$; eller en 3-6-leddet ikke-aromatisk ring med 0-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel;

20

L^2 er H; en 3-7-leddet aromatisk eller ikke-aromatisk ring med 0-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel; eller en C_{1-6} alifatisk kjede hvor opptil to metylenenheter i den alifatiske kjeden eventuelt er erstattet med $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$, eller $-S(O)_n$; hver L^2 er eventuelt substituert med C_{1-4} alifatisk; $-CN$;

25

halogen; -OH; eller en 3-6-leddet ikke-aromatisk ring med 0-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel; eller

L^1 og L^2 sammen med nitrogenet som de er festet til danner en Ring D, idet Ring D er eventuelt substituert med 0-5 forekomster av J^G ;

5 Ring D er uavhengig valgt fra en 3-7-leddet heterosyklisk ring med 1-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel; eller en 7-12-leddet fullt mettet eller delvis umettet bisyklisk ring med 1-5 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel;

10 J^G er uavhengig valgt fra halogen; $-N(R^\circ)_2$; en 3-6-leddet karbosyklisk rest; en 3-6-leddet heterosyklisk rest med 1-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel; eller en C_{1-4} alkylkjede, hvor opptil to metylenenheter av alkylkjeden eventuelt er erstattet med -O-, -NR-, -C(O)-, eller -S(O) $_n$; hver J^G er eventuelt substituert med 0-2 forekomster av J^K ;

15 to forekomster av J^G på samme atom som sammen med atomet de er bundet til danner en 3-6-leddet ring som har 0-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel;

to forekomster av J^G som sammen med Ring D danner et mettet eller delvis umettet brodannende ringsystem med 6-10 ledd;

20 J^K er en 3-7-leddet aromatisk eller ikke-aromatisk ring som har 0-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel;

L^3 er uavhengig valgt fra H; klor; fluor; C_{1-4} alkyl eventuelt substituert med 1-3 forekomster av halogen; -CN; eller en C_{1-3} alifatisk kjede hvor opptil to metylenenheter i den alifatiske kjeden kan eventuelt erstattes med -O-, -NR-, -C(O)-, eller -S(O) $_n$;

25 n er 0, 1 eller 2; og

R og R° er H eller C_{1-4} alkyl; eller:

hvor (II):

30 R^1 er uavhengig valgt fra fluor, klor eller $-C(J^1)_2CN$;

J^1 er uavhengig valgt fra H eller C_{1-2} alkyl; eller

to forekomster av J^1 som sammen med karbonatomet som de er festet til danner en eventuelt substituert 3-4-leddet karbosyklisk ring;

R^3 er uavhengig valgt fra H; klor; fluor; C_{1-4} alkyl eventuelt substituert med 1-3 forekomster av halogen; C_{3-4} sykloalkyl; -CN; eller en C_{1-3} alifatisk kjede hvor opptil to metylenenheter i den alifatiske kjeden eventuelt er erstattet med -O-, -NR-, -C(O)-, eller -S(O)_n;

5 L^1 er H; en 3-7-leddet aromatisk eller ikke-aromatisk ring med 0-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel; eller en C_{1-6} alifatisk kjede hvor opptil to metylenenheter i den alifatiske kjeden eventuelt er erstattet med -O-, -NR-, -C(O)-, eller -S(O)_n; hver L^1 er eventuelt substituert med C_{1-4} alifatisk; -CN; halogen; -OH; eller en 3-6-leddet ikke-aromatisk ring med 0-2 heteroatomer
10 valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel;

L^2 er H; en 3-7-leddet aromatisk eller ikke-aromatisk ring med 0-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel; eller en C_{1-6} alifatisk kjede hvor opptil to metylenenheter i den alifatiske kjeden eventuelt er erstattet med -O-, -NR-, -C(O)-, eller -S(O)_n; hver L^2 er eventuelt substituert med C_{1-4} alifatisk; -CN;

15 halogen; -OH; eller en 3-6-leddet ikke-aromatisk ring med 0-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel; eller

L^1 og L^2 sammen med nitrogenet som de er festet til danner en Ring D, idet Ring D er eventuelt substituert med 0-5 forekomster av J^G ;

L^3 er H; C_{1-3} alifatisk; eller CN;

20 Ring D er uavhengig valgt fra en 3-7-leddet heterosyklisk ring med 1-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel; eller en 7-12-leddet fullt mettet eller delvis umettet bisyklisk ring med 1-5 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel;

J^G er uavhengig valgt fra halogen; -CN; -N(R^o)₂; →O; en 3-6-leddet

25 karbosyklisk rest; en 3-6-leddet heterosyklisk rest med 1-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel; eller en C_{1-4} alkylkjede, hvor opptil to metylenenheter av alkylkjeden eventuelt er erstattet med -O-, -NR-, -C(O)-, eller -S(O)_n; hver J^G er eventuelt substituert med 0-2 forekomster av J^K ;

to forekomster av J^G på samme atom som sammen med atomet de er bundet til
30 danner en 3-6-leddet ring som har 0-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel;

to forekomster av J^G som sammen med Ring D danner et mettet eller delvis umettet brodannende ringsystem med 6-10 ledd;

J^K er en 3-7-leddet aromatisk eller ikke-aromatisk ring som har 0-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel;

n er 0, 1 eller 2; og

R og R° er H eller C_{1-4} alkyl; eller:

5

hvor (III):

R^1 er uavhengig valgt fra fluor, klor eller $-C(J^1)_2CN$;

J^1 er uavhengig valgt fra H eller C_{1-2} alkyl; eller

10 to forekomster av J^1 som sammen med karbonatomet som de er festet til danner en eventuelt substituert 3-4-leddet karbosyklisk ring;

R_3 er uavhengig valgt fra H; klor; fluor; C_{1-4} alkyl eventuelt substituert med 1-3 forekomster av halogen; C_{3-4} sykloalkyl; $-CN$; eller en C_{1-3} alifatisk kjede hvor opptil to metylenenheter i den alifatiske kjeden eventuelt er erstattet med $-O-$, $-NR-$, $-C(O)_n-$, eller $-S(O)_n$;

15

L^1 er H; en 3-7-leddet aromatisk eller ikke-aromatisk ring med 0-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel; eller en C_{1-6} alifatisk kjede hvor opptil to metylenenheter i den alifatiske kjeden eventuelt er erstattet med $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$, eller $-S(O)_n$; hver L^1 er eventuelt substituert med C_{1-4} alifatisk; $-CN$; halogen; $-OH$; eller en 3-6-leddet ikke-aromatisk ring med 0-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel;

20

L^2 er H; en 3-7-leddet aromatisk eller ikke-aromatisk ring med 0-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel; eller en C_{1-6} alifatisk kjede hvor opptil to metylenenheter i den alifatiske kjeden eventuelt er erstattet med $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$, eller $-S(O)_n$; hver L^2 er eventuelt substituert med C_{1-4} alifatisk; $-CN$; halogen; $-OH$; eller en 3-6-leddet ikke-aromatisk ring med 0-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel; eller

25

L^1 og L^2 sammen med nitrogenet som de er festet til danner en Ring D, idet Ring D er eventuelt substituert med 0-5 forekomster av J^G ;

30

J^G er uavhengig valgt fra halogen; $-CN$; $-N(R^\circ)_2$; en 3-6-leddet karbosyklisk rest; en 3-6-leddet heterosyklisk rest med 1-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel; eller en C_{1-4} alkylkjede, hvor opptil to metylenenheter av alkylkjeden eventuelt er erstattet med $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$, eller $-S(O)_n$; hver J^G er eventuelt substituert med 0-2 forekomster av J^K ;

to forekomster av J^G på samme atom som sammen med atomet de er bundet til danner en 3-6-leddet ring som har 0-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel;

to forekomster av J^G som sammen med Ring D danner et mettet eller delvis umettet brodannende ringsystem med 6-10 ledd;

J^K er en 3-7-leddet aromatisk eller ikke-aromatisk ring som har 0-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel;

n er 0, 1 eller 2; og

R og R° er H eller C_{1-4} alkyl; eller:

hvor (IV):

R^1 er uavhengig valgt fra fluor, klor eller $-C(J^1)_2CN$;

J^1 er uavhengig valgt fra H eller C_{1-2} alkyl; eller

to forekomster av J^1 som sammen med karbonatomet som de er festet til danner en eventuelt substituert 3-4-leddet karbocyklisk ring;

R_3 er uavhengig valgt fra H; klor; fluor; C_{1-4} alkyl eventuelt substituert med 1-3 forekomster av halogen; C_{3-4} sykloalkyl; $-CN$; eller en C_{1-3} alifatisk kjede hvor opptil to metylenheter i den alifatiske kjeden eventuelt er erstattet med $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$, eller $-S(O)_n$;

L^1 er H; en 3-7-leddet aromatisk eller ikke-aromatisk ring med 0-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel; eller en C_{1-6} alifatisk kjede hvor opptil to metylenheter i den alifatiske kjeden eventuelt er erstattet med $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$, eller $-S(O)_n$; hver L^1 er eventuelt substituert med C_{1-4} alifatisk; $-CN$;

halogen; $-OH$; eller en 3-6-leddet ikke-aromatisk ring med 0-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel;

L^2 er H; en 3-7-leddet aromatisk eller ikke-aromatisk ring med 0-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel; eller en C_{1-6} alifatisk kjede hvor opptil to metylenheter i den alifatiske kjeden eventuelt er erstattet med $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$, eller $-S(O)_n$; hver L^2 er eventuelt substituert med C_{1-4} alifatisk; $-CN$; halogen; $-OH$; eller en 3-6-leddet ikke-aromatisk ring med 0-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel; eller

L^1 og L^2 sammen med nitrogenet som de er festet til danner en Ring D, idet Ring D er eventuelt substituert med 0-5 forekomster av J^G ;

Ring D er uavhengig valgt fra en 3-7-leddet heterosyklisk ring med 1-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel; eller en 7-12-leddet fullt mettet eller delvis umettet bisyklisk ring med 1-5 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel;

- 5 J^G er uavhengig valgt fra halogen; $-N(R^\circ)_2$; en 3-6-leddet karbosyklisk rest; en 3-6-leddet heterosyklisk rest med 1-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel; eller en C_{1-4} alkylkjede, hvor opptil to metylenenheter av alkylkjeden eventuelt er erstattet med $-O-$, $-NR-$, $-C(O)-$, eller $-S(O)_n$; hver J^G er eventuelt substituert med 0-2 forekomster av J^K ;
- 10 to forekomster av J^G på samme atom som sammen med atomet de er bundet til danner en 3-6-leddet ring som har 0-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel;
- to forekomster av J^G som sammen med Ring D danner et mettet eller delvis umettet brodannende ringsystem med 6-10 ledd;
- 15 J^K er en 3-7-leddet aromatisk eller ikke-aromatisk ring som har 0-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel;
- n er 0, 1 eller 2; og
- R og R° er H eller C_{1-4} alkyl; eller:

20 hvor (V):

R^1 er uavhengig valgt fra fluor, klor eller $-C(J^1)_2CN$;

J^1 er uavhengig valgt fra H eller C_{1-2} alkyl; eller

- 25 to forekomster av J^1 som sammen med karbonatomet som de er festet til danner en eventuelt substituert 3-4-leddet karbosyklisk ring;

R_3 er uavhengig valgt fra H; klor; fluor; C_{1-4} alkyl eventuelt substituert med 1-3 forekomster av halogen; C_{3-4} sykloalkyl; eller $-CN$;

L^1 er en eventuelt substituert C_{1-6} alifatisk rest;

L^2 er en eventuelt substituert C_{1-6} alifatisk rest; eller

- 30 L^1 og L^2 sammen med nitrogenet som de er festet til danner en Ring D, idet Ring D er eventuelt substituert med 0-5 forekomster av J^G ;

Ring D er uavhengig valgt fra en 3-7-leddet heterosyklisk ring med 1-2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel; eller en 8-12-leddet helt

mettet eller delvis umettet bisyklisk ring med 1-5 heteroatomer valgt fra
 oksygen, nitrogen eller svovel;

J^G er uavhengig valgt fra C_{1-6} alkyl, $-N(R^o)_2$ eller en 3-5-leddet karbosyklisk rest;
 eller

- 5 to forekomster av J^G som sammen med Ring D danner et mettet eller delvis
 umettet brodannende ringsystem med 6-10 ledd; og
 R^o er H eller C_{1-4} alkyl.

2. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 (I) til 1 (IV),

- 10 hvor (I) R^1 er fluor; eller:
 hvor (II) R^1 er $-CH_2CN$; eller:
 hvor (III) R^1 er klor.

3. Forbindelse ifølge krav 1 til 2 (II), hvor R^3 uavhengig er valgt fra H, klor, fluor, syklopropyl
 15 eller C_{1-4} alkyl.

4. Forbindelse ifølge krav 3, hvor (I) R^3 er uavhengig valgt fra H, klor eller fluor; eller:

- hvor (II) R^3 er H; eller:
 hvor (III) R^3 er klor; eller:
 20 hvor (IV) R^3 er fluor.

5. Forbindelse ifølge krav 4, hvori L^1 og L^2 er H; $-(C_{1-3}alkyl)O(C_{1-2}alkyl)$; $-(C_{1-3}alkyl)N(C_{1-2}alkyl)_2$; $C_{1-4}alkyl$; azetidinyll; piperidinyll; oksytanyll; eller pyrrolidinyll.

- 25 6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4, hvor L^1 og L^2 sammen med
 nitrogenet som de er bundet til danner Ring D.

7. Forbindelse ifølge krav 6, hvor Ring D er en 3-7-leddet heterosyklisk ring med 1-2
 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel.

- 30 8. Forbindelse ifølge krav 7, hvor (I) Ring D er uavhengig valgt fra piperazinyll, piperidinyll,
 morfolinyll, tetrahydropyranyll, azetidinyll, pyrrolidinyll eller 1,4-diazepanyll; eventuelt hvor Ring
 D er piperazinyll, piperidinyll, 1,4-diazepanyll, pyrrolidinyll eller azetidinyll; eventuelt dertil hvor
 Ring D er piperazinyll eller piperidinyll; eller: hvor (II) Ring D er en 8-12-leddet fullt mettet

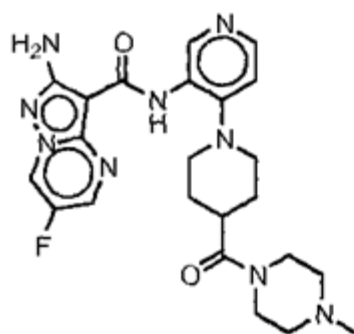
eller delvis umettet bisyklisk ring som har 0-5 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel; eventuelt hvor Ring D er oktahydropyrrolo [1,2-a] pyrazin eller oktahydropyrrolo [3,4-c] pyrrol.

- 5 9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7 og 8, hvor J^G er halogen, C_{1-4} alkyl, -
 $O(C_{1-3}$ alkyl), C_{3-6} cycloalkyl, en 3-6-leddet heterosyklisk rest, - $NH(C_{1-3}$ alkyl), -OH, eller -
 $N(C_{1-4}$ alkyl)₂; eventuelt hvor J^G er metyl, - $N(C_{1-4}$ alkyl)₂, etyl, - $O(C_{1-3}$ alkyl), syklopropyl,
 oksetanyl, syklobutyl, pyrrolidinyll, piperidinyll eller azetidinyll; eventuelt dertil hvor J^G er
 metyl, - $O(C_{1-3}$ alkyl), oksetanyl, pyrrolidinyll, piperidinyll eller azetidinyll; eventuelt dertil hvor
 10 J^G er metyl.

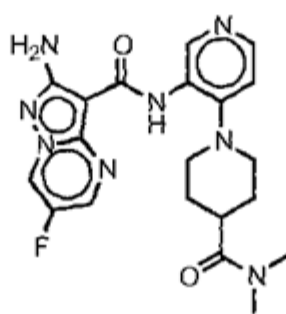
10. Forbindelse ifølge krav 8, hvor to forekomster av J^G sammen med Ring D danner et mettet
 eller delvis umettet, brodannende ringsystem med 6-10 ledd; eventuelt hvor det brodannende
 ringsystemet er 1,4-diazabisyklo[3.2.2]nonan, 1,4-diazabisyklo[3.2.1]oktan eller 2,5-
 15 diazabisyklo[2.2.1]heptan.

11. Forbindelser ifølge et hvilket som helst av kravene 7 og 8 (I), hvor to forekomster av J^G på
 samme atom sammen med atomet de er bundet til danner en 3-6-leddet ring med 0-2
 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel; eventuelt hvor ringen dannet av de to
 20 forekomstene av J^G på det samme atom er valgt fra oksetanyl eller syklopropyl.

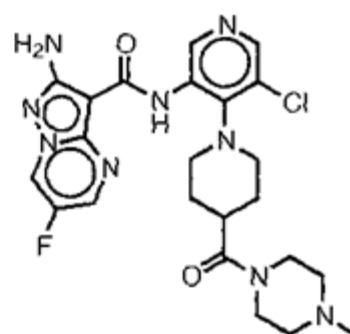
12. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 11, uavhengig valgt fra:



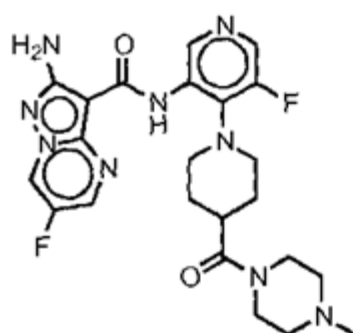
I-G-1



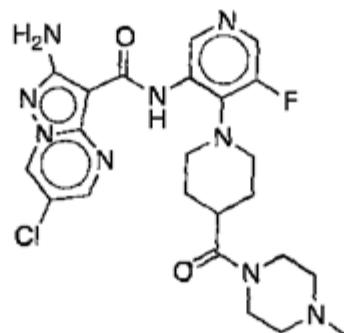
I-G-2



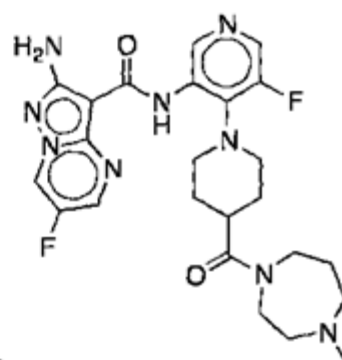
I-G-3



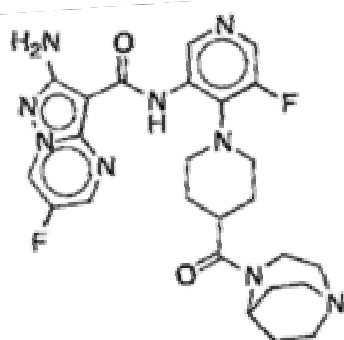
I-G-4



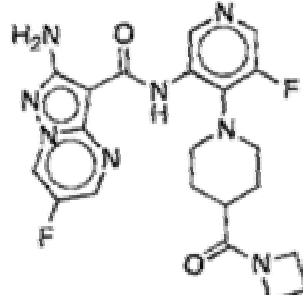
I-G-5



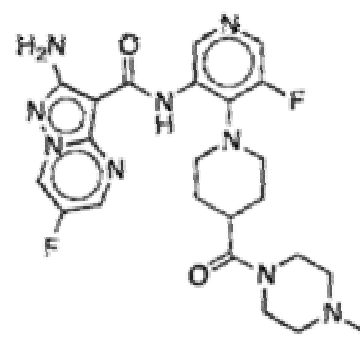
I-G-6



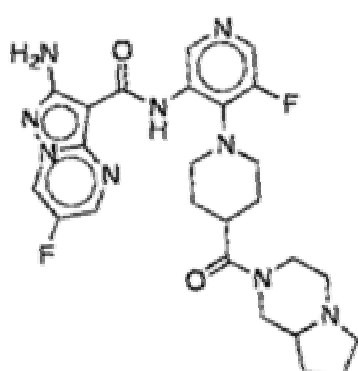
I-G-7



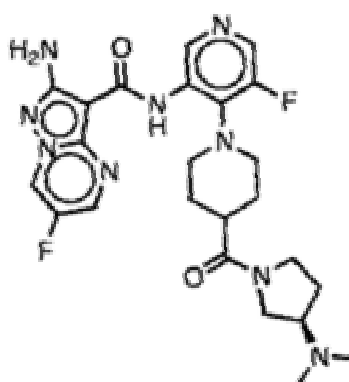
I-G-8



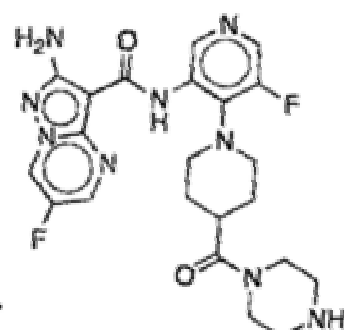
I-G-9



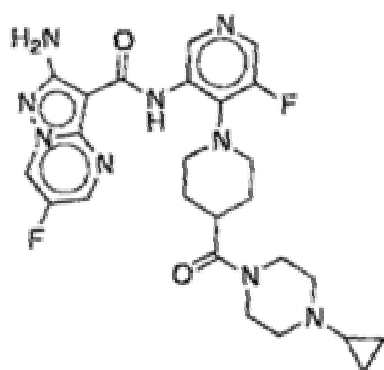
I-G-10



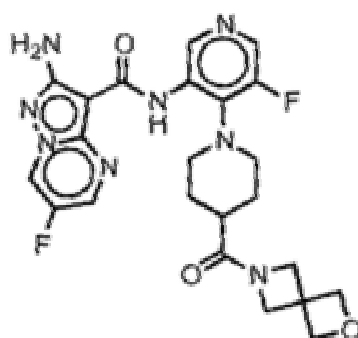
I-G-11



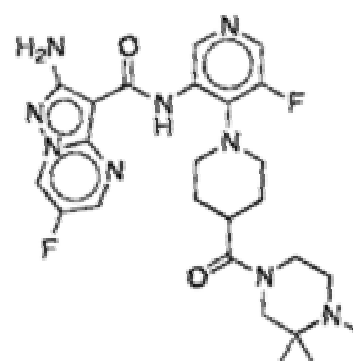
I-G-12



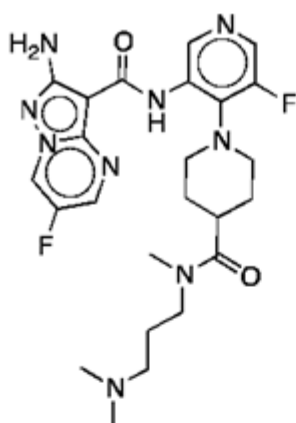
I-G-13



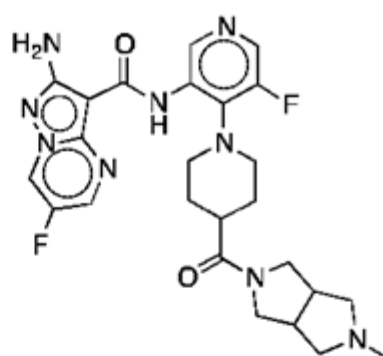
I-G-14



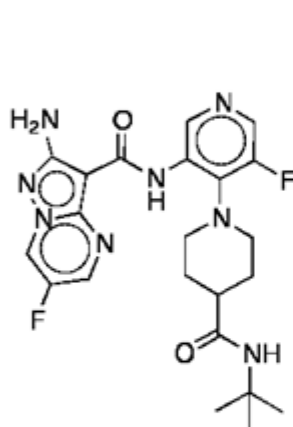
I-G-15



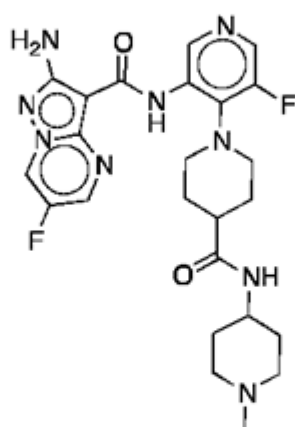
I-G-16



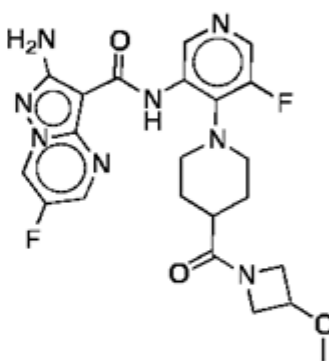
I-G-18



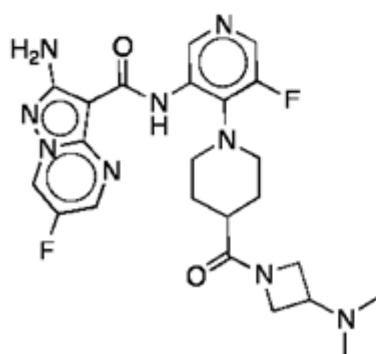
I-G-19



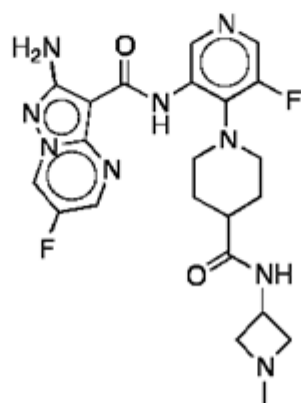
I-G-20



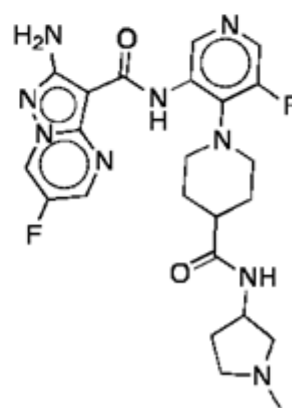
I-G-21



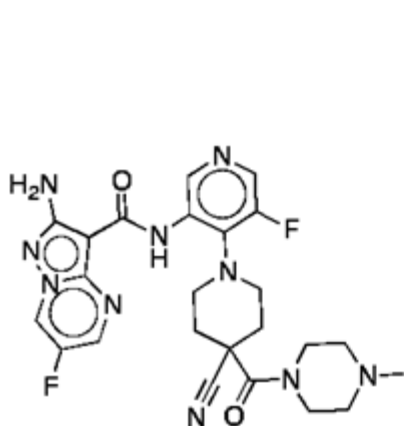
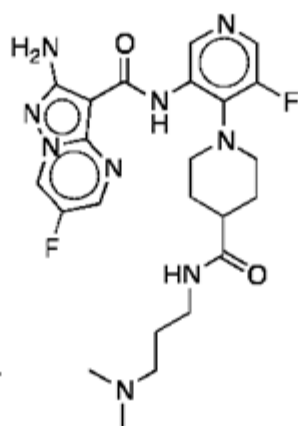
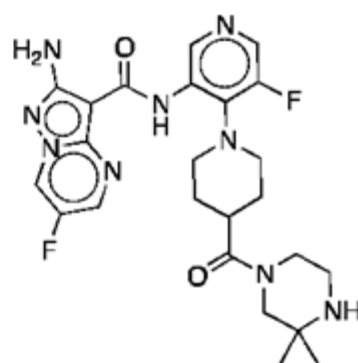
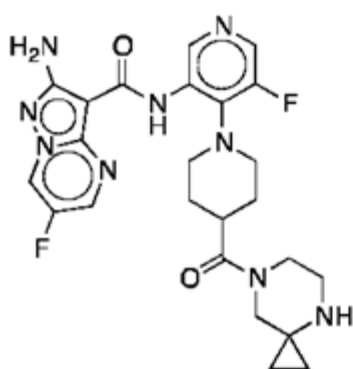
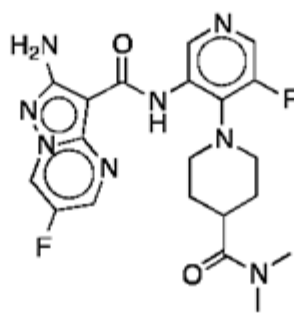
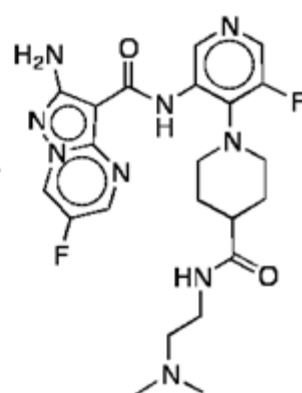
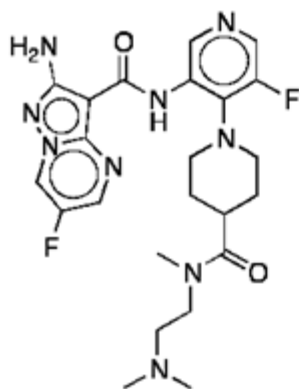
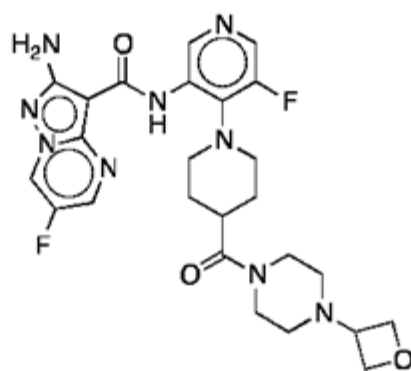
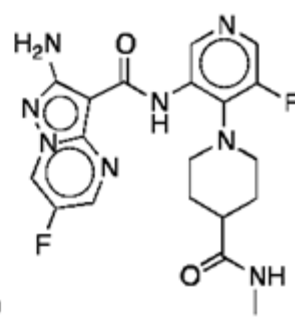
I-G-22

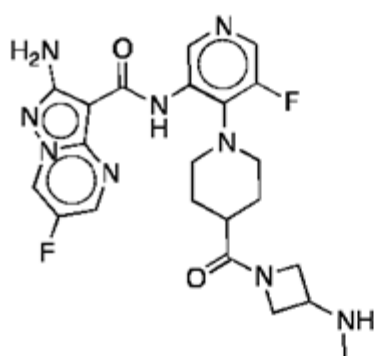
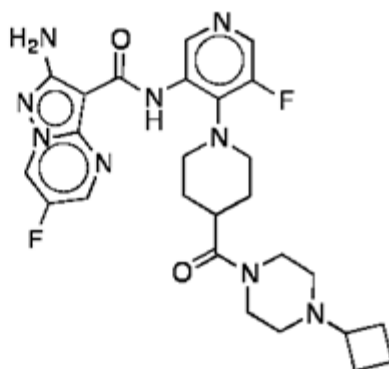
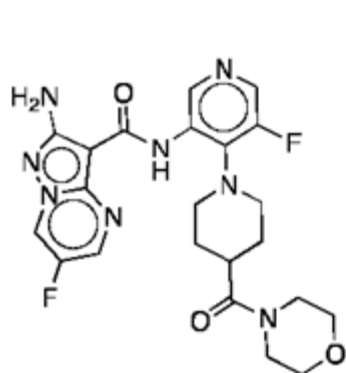
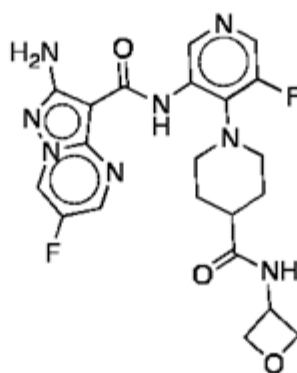
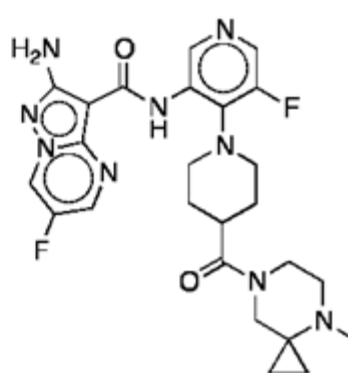
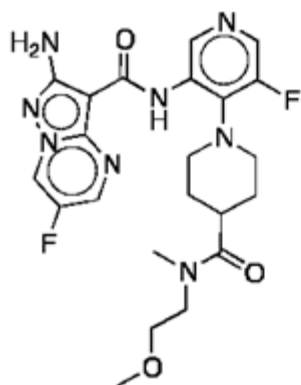
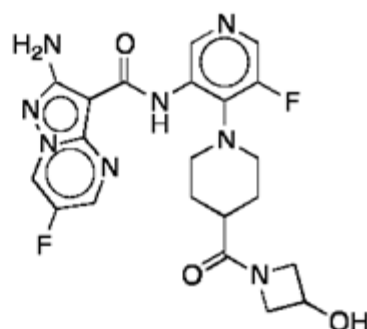


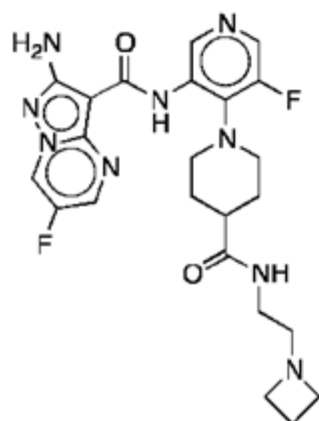
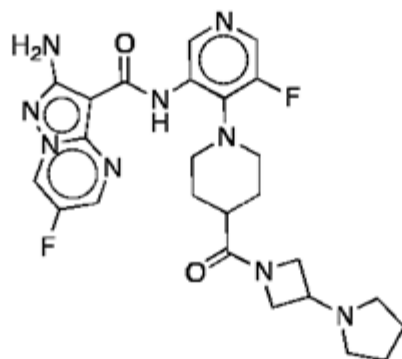
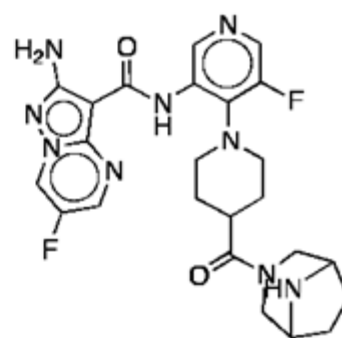
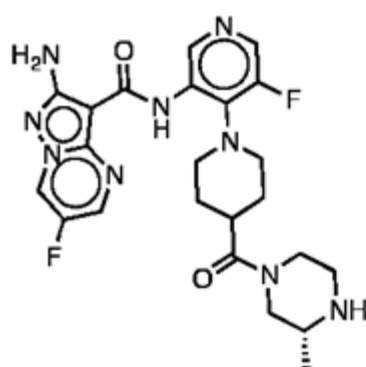
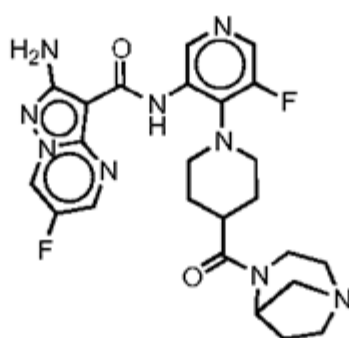
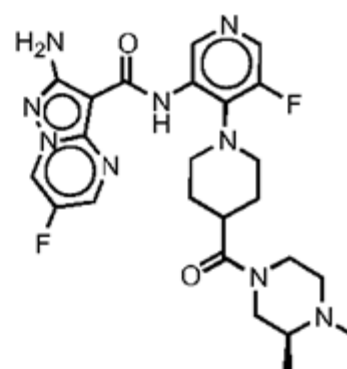
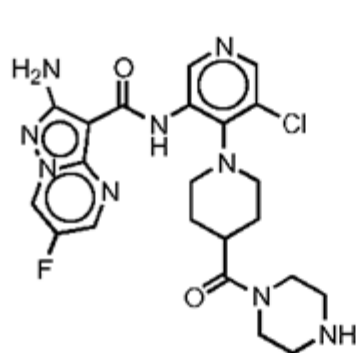
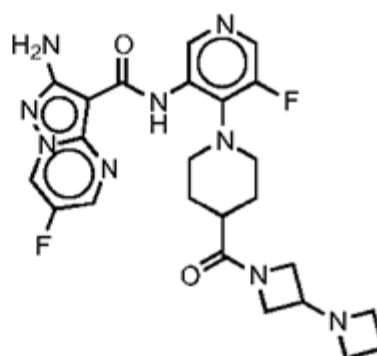
I-G-23

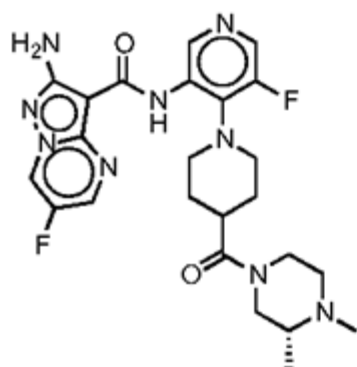
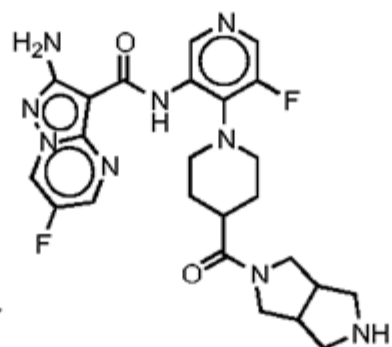
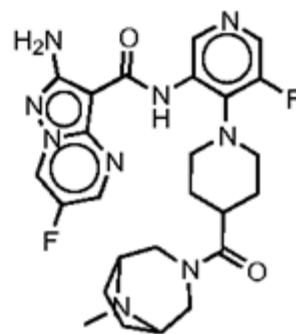
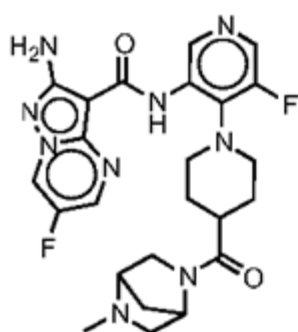
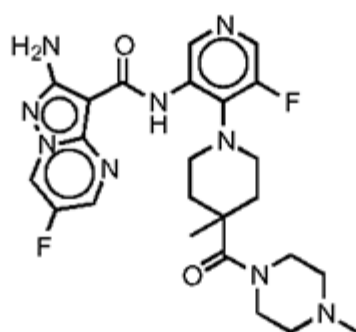
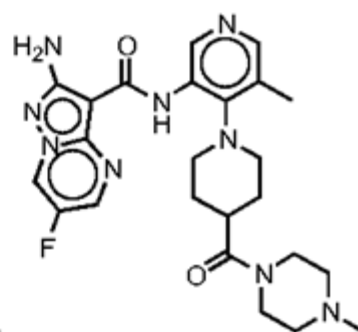
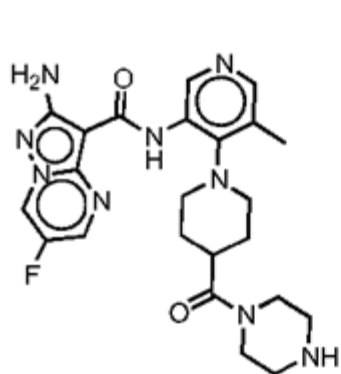
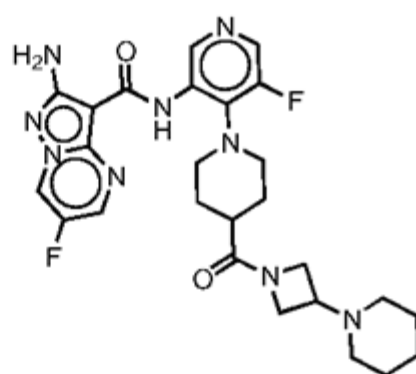


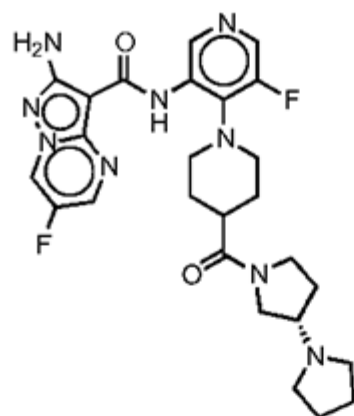
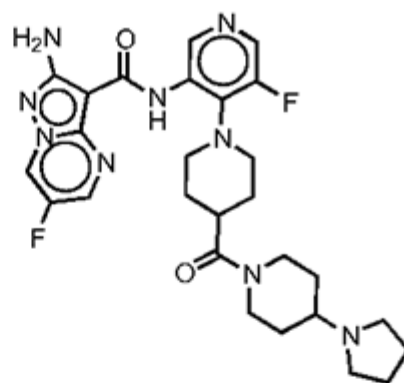
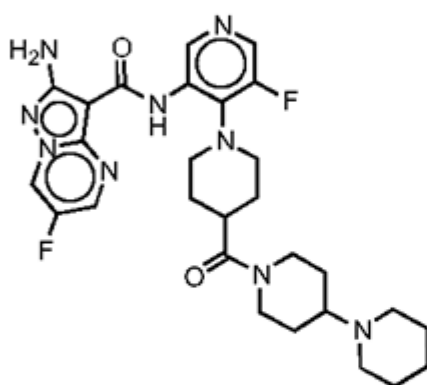
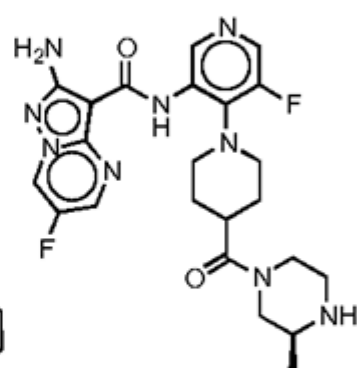
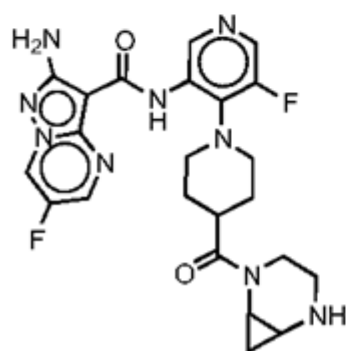
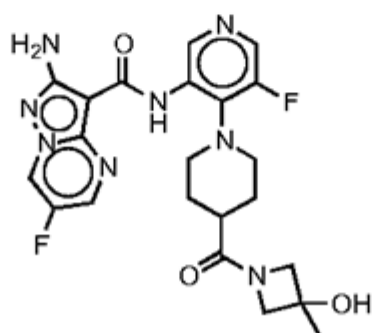
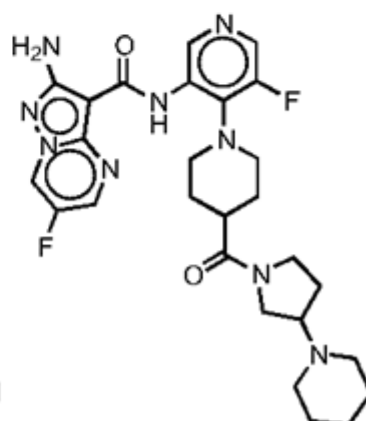
I-G-24

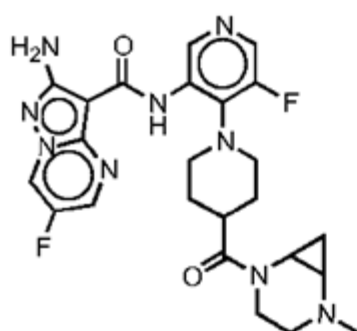
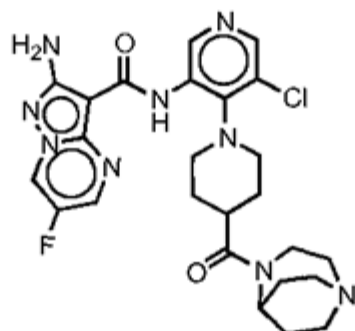
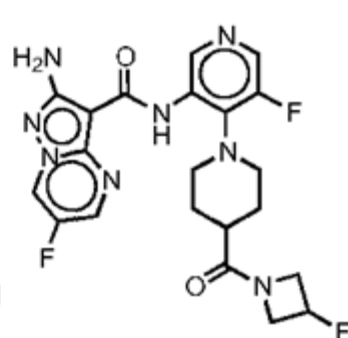
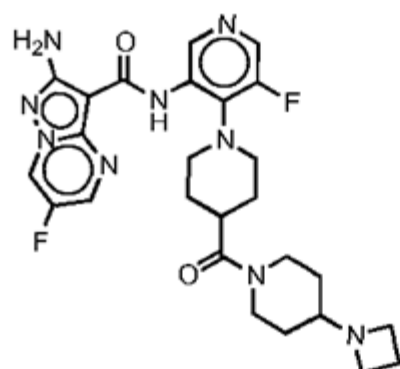
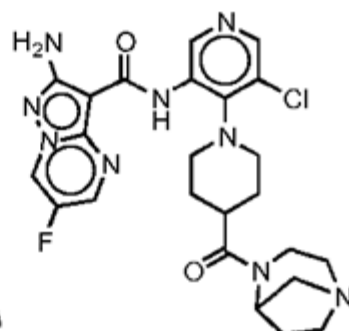
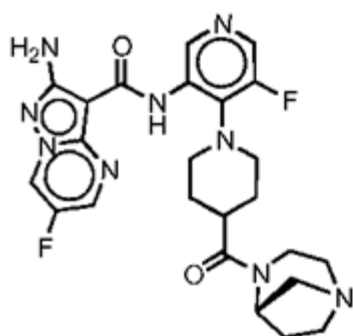
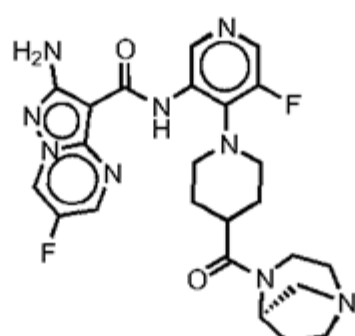
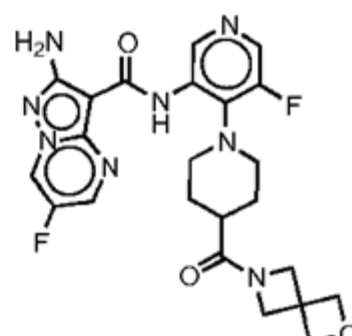
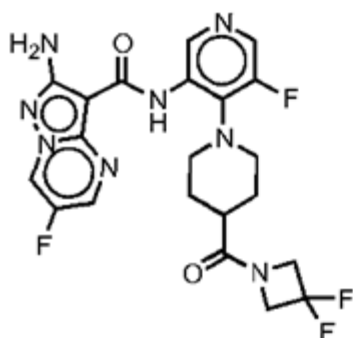
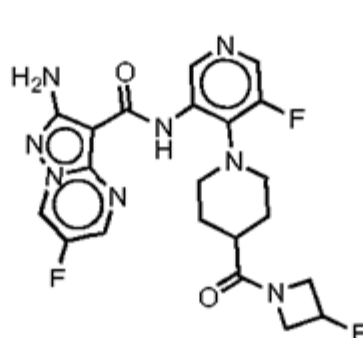
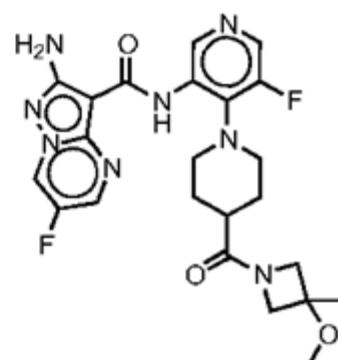
**I-G-25****I-G-26****I-G-27****I-G-28****I-G-29****I-G-30****I-G-31****I-G-32****I-G-33**

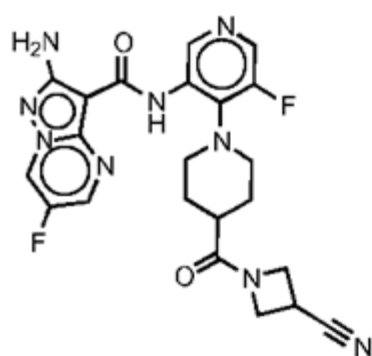
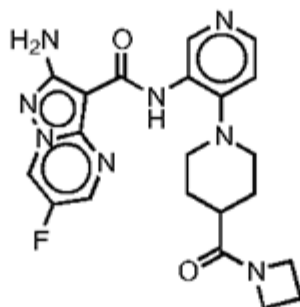
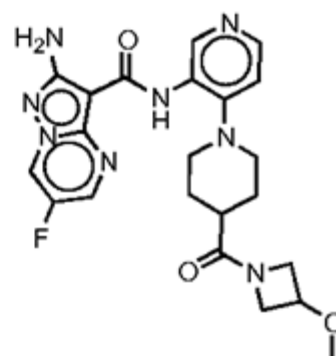
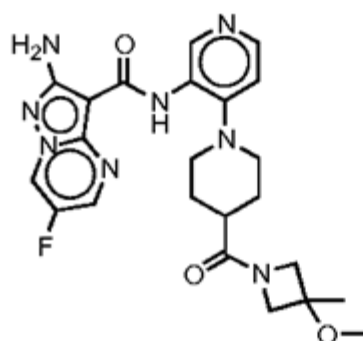
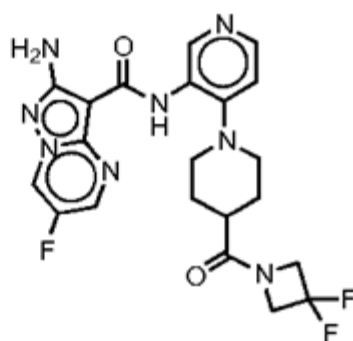
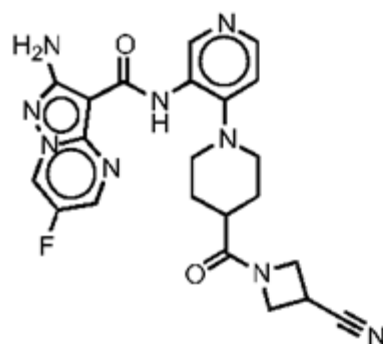
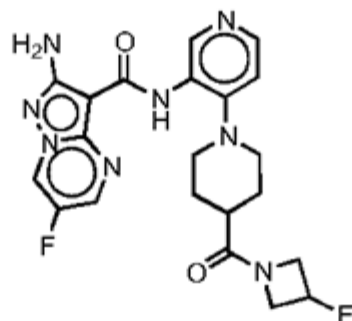
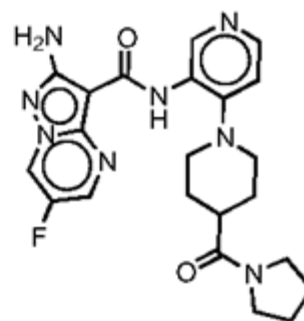
**I-G-34****I-G-35****I-G-36****I-G-37****I-G-38****I-G-40****I-G-41**

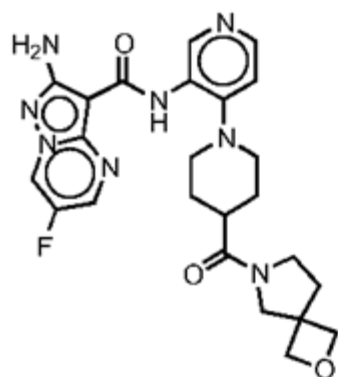
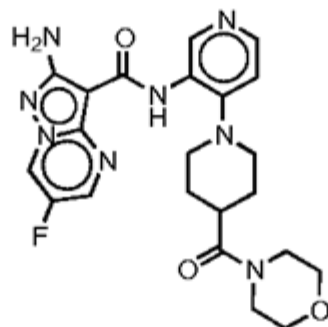
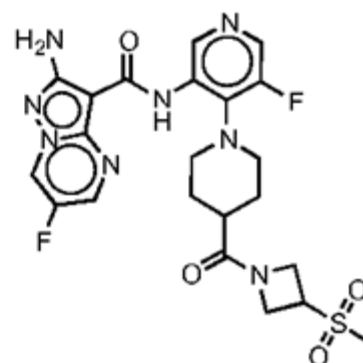
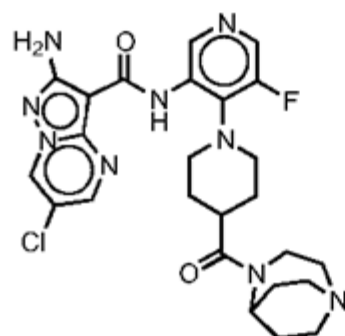
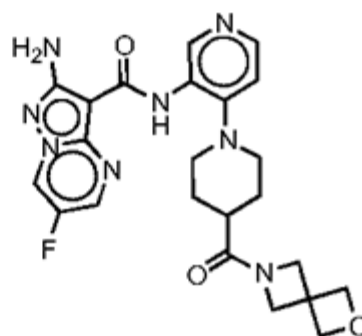
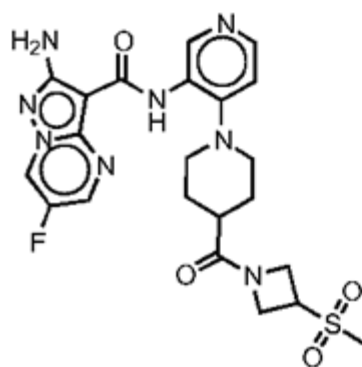
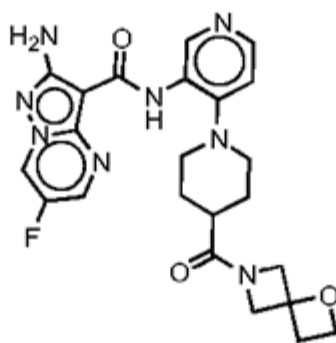
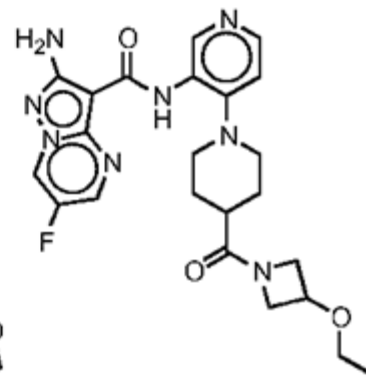
**I-G-42****I-G-43****I-G-44****I-G-45****I-G-46****I-G-47****I-G-48****I-G-49**

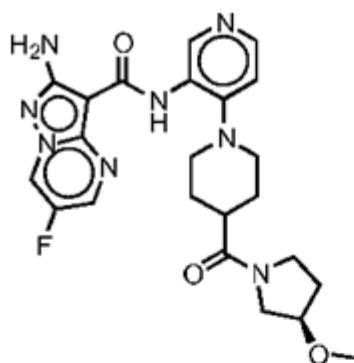
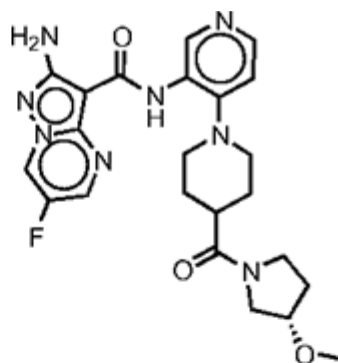
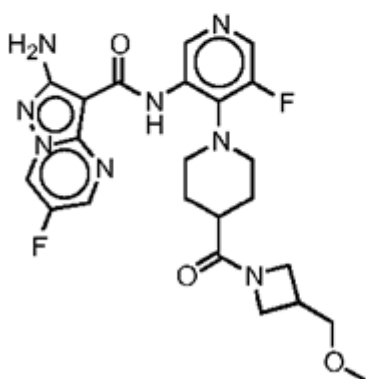
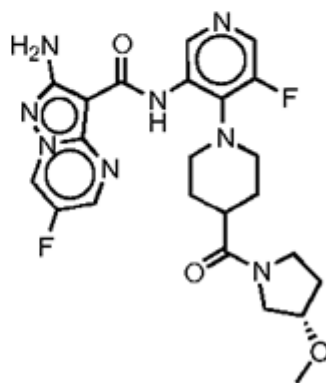
**I-G-50****I-G-51****I-G-52****I-G-53****I-G-54****I-G-55****I-G-56****I-G-57**

**I-G-58****I-G-59****I-G-60****I-G-61****I-G-62****I-G-63****I-G-64**

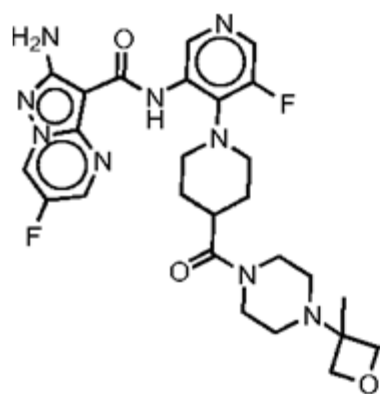
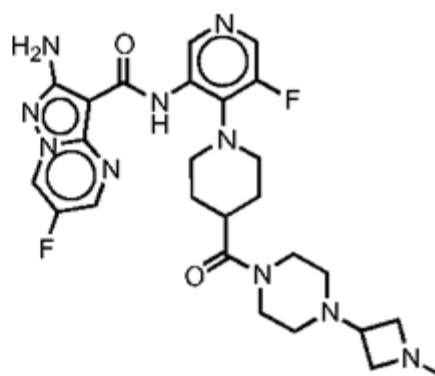
**I-G-65****I-G-66****I-G-67****I-G-68****I-G-69****I-G-70****I-G-71****I-G-72****I-G-73****I-G-74****I-G-75**

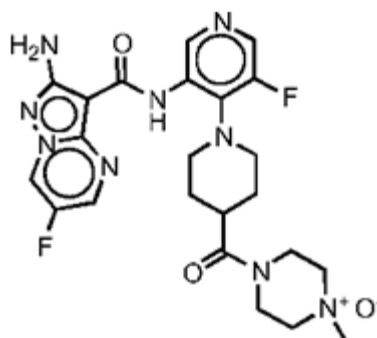
**I-G-76****I-G-77****I-G-78****I-G-79****I-G-80****I-G-81****I-G-82****I-G-83**

**I-G-84****I-G-85****I-G-86****I-G-87****I-G-88****I-G-89****I-G-90****I-G-91**

**I-G-93****I-G-94****I-G-98****I-G-99**

eller valgt fra

**I-G-92****I-G-95**



I-G-96

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 5 13. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12 og en farmasøytisk akseptabel bærer.
14. Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, eller et farmasøytisk preparat ifølge krav 13 for bruk ved behandling av kreft
- 10 hos en pasient.
15. Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12, eller et farmasøytisk preparat ifølge krav 13 for bruk som angitt i krav 14, hvilken anvendelse videre omfatter å administrere til pasienten et ytterligere terapeutisk middel
- 15 uavhengig valgt fra et DNA-skadelig middel; hvor det ytterligere terapeutiske middelet er passende for sykdommen som behandles; og nevnte ytterligere terapeutiske middel administreres sammen med nevnte forbindelse som en enkelt doseringsform eller separat fra nevnte forbindelse som en del av en sammensatt doseringsform; eventuelt:
- hvor (I) nevnte DNA-skadelige middel er en valgt cellegift- eller strålebehandling;
- 20 eventuelt hvor det DNA-skadelige middelet er et alkyleringsmiddel valgt fra temozolomid; eller:
- hvor (II) nevnte DNA-skadelige middel er valgt uavhengig av ioniserende stråling, radiomimetisk neokarzinostatin, et platinerende middel, en topo I-hemmer, en topo II-hemmer, en antimetabolitt, et alkyleringsmiddel, et alkylsulfonat eller et antibiotikum;
- 25 eventuelt

hvor (i) nevnte DNA-skadelige middel uavhengig er valgt fra ioniserende stråling, et platineringsmiddel, en topo I-hemmer, en topo II-hemmer eller et antibiotikum; eller:

hvor (ii) nevnte DNA-skadelige middel uavhengig er valgt fra ioniserende stråling, et platineringsmiddel, en topo I-hemmer, en topo II-hemmer, en antimetabolitt, et alkyleringsmiddel eller et alkylsulfonat; eventuelt:

hvor (a) platineringsmidlet uavhengig er valgt fra cisplatin, oxaliplatin, carboplatin, nedaplatin, lobaplatin, triplatin Tetranitrate, picoplatin, satraplatin, proLindac og aroplatin; nevnte topo I-hemmer er valgt fra camptothecin, topotecan, irinotecan/SN38, rubitecan og belotecan; nevnte topo II-hemmer er valgt fra etoposid, daunorubicin, doxorubicin, aclarubicin, epirubicin, idarubicin, amrubicin, pirarubicin, valrubicin, zorubicin og teniposid; nevnte antimetabolitt er valgt fra aminopterin, metotreksat, pemetreksed, raltitreksed, pentostatin, kladribin, clofarabin, fludarabin, tioguanin, mercaptopurin, fluorouracil, capecitabine, tegafur, carmofur, floksuridin, cytarabin; nevnte alkyleringsmiddel er valgt fra meklorethamin, cyklofosfamid, ifosfamid, trofosfamid, klorambucil, melfalan, prednimustin, bendamustin, uramustin, estramustin, karmustin, lomustin, semustin, fotemustin, nimustin, ranomustin, busetan, triaziquon, trietylenmelamin, procarbazin, dacarbazin, temozolomid, altretamin, mitobronitol, actinomycin, bleomycin, mitomycin og plicamycin; eventuelt:

hvor (aa) platineringsmidlet er uavhengig valgt fra cisplatin, oxaliplatin, carboplatin, nedaplatin eller satraplatin; nevnte topo I-hemmer er valgt fra camptothecin, topotecan, irinotecan/SN38, rubitecan; nevnte topo II-inhibitor er valgt fra etoposid; nevnte antimetabolitt er valgt fra metotreksat, pemetreksed, tioguanin, fludarabin, kladribin, cytarabin, gemcitabin, 6-merkaptopurin eller 5-fluoruracil; nevnte alkyleringsmiddel er valgt fra nitrogensennep, nitrosurea, triazener, alkylsulfonater, procarbazin eller aziridiner; og nevnte antibiotika er valgt fra hydroksyurea, antracycliner, antracenedioner eller streptomyces-familien; eller:

hvor (bb) nevnte DNA-skadelige middel uavhengig er valgt fra et platineringsmiddel eller ioniserende stråling; eventuelt hvor det ytterligere terapeutiske middel er gemcitabin og kreften er kreft i bukspyttkjertelen; eller:

- 5 hvor (cc) kjemisk stråling er gemcitabin og stråling; eller:
 hvor (b) antimetabolitten er gemcitabin; eller:
 hvor (c) det DNA-skadelige middelet er ioniserende stråling; eller:
 hvor (d) det DNA-skadelige middelet er et platineringsmiddel uavhengig valgt fra cisplatin eller karboplatin; eller:
 10 hvor (e) det DNA-skadelige middelet er en topo II-hemmer valgt fra etoposid; eller:
 hvor (f) det DNA-skadelige middelet er valgt uavhengig av ett eller flere av følgende: cisplatin, karboplatin, gemcitabin, etoposid, temozolomid eller ioniserende stråling; eventuelt dertil hvor de ytterligere terapeutiske
 15 midler er valgt fra ett eller flere av følgende: gemcitabin, cisplatin eller karboplatin, og etoposid.

16. Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, eller et farmasøytisk preparat ifølge krav 13 for bruk som angitt i krav 14 eller
 20 krav 15, hvor kreften er en solid tumor valgt fra de følgende kreftformer: oral: bukkale hulrom, leppe, tunge, munn, svelg; hjerne: sarkom (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), myxoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma og teratom; lunge: bronkogen karsinom (plateepitelcelle eller epidermoid, udifferensiert liten celle adenokarsinom, udifferensiert storcelle adenokarsinom), alveolær (bronkiolær) karsinom, bronkial adenom,
 25 sarkom, lymfom, kondromatøs hamartoma, mesothelioma; gastrointestinal: spiserør (plateepitelkarsinom, strupehode, adenokarsinom, leiomyosarkom, lymfom), mage (karsinom, lymfom, leiomyosarkom), bukspyttkjertel (duktal adenokarsinom, insulinom, glukagonoma, gastrinom, karsinoid tumorer, vipoma) , tynntarm eller små innvoller (adenokarsinom, lymfom, karcinoide svulster, Karposis sarkom, leiomyom, hemangioma, lipom, neurofibroma, fibroma),
 30 tyktarm eller store innvoller (adenokarsinom, tubulær adenom, villøs adenom, hamartom, leiomyom), kolon, kolon-rektum, kolorektal; endetarm, kjønnsorganene og urinveiene: nyre (adenokarsinom, Wilms svulst [nefroblastom], lymfom), blære og urinrør (plateepitelkreft, overgangscellekreft, adenokarsinom), prostata (adenokarsinom, sarkom), testis (seminom, teratom, embryonal karsinom , koriokarcinom, sarkom, interstitiell cellekarsinom, fibroma,

- fibroadenom, adenomatoid svulster, lipom); lever: hepatom (hepatocellular carcinoma), cholangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, hepatocellular adenoma, hemangioma, galdeveier; ben: osteogen sarkom (osteosarkom), fibrosarkom, ondartet fibrøst histiocytom, kondrosarkom, Ewings sarkom, ondartet lymfom (retikulumcellsarkom), multippel myelom, 5 ondartet gigantcelletumorchordom, osteokronfrom (osteokartilaginøse eksostoser), godartet kondrom, kondroblastom, kondromyxofibrom, osteoid osteom og gigantcelletumorer; nervesystemet: hodeskalle (osteoma, hemangioma, granulom, xanthoma, osteitis deformans), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), hjerne (astrocytom, medulloblastoma, glioma, ependymoma, germinoma 10 [pinealoma], glioblastoma multiform, oligodendrogoma, schwannoma, retinoblastom, medfødte svulster), ryggmargsneurofibrom, meningioma, gliom, sarkom); gynekologisk/kvinne: livmor (endometriumkarsinom), cervix (cervical carcinoma, pre-tumor cervical dysplasia), ovaries (eggstokk karsinom [serøst cystadenokarsinom, mucinøst cystadenokarsinom, uklassifisert karsinom], granulosekale celletumorer, Sertoli-Leydig 15 celletumorer, dysgerminom, ondartet teratom), vulva (squamous cell carcinoma, intraepithelial carcinoma, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), skjede (klart cellekarsinom, plateepitelkarsinom, botryoid sarkom (embryonal rhabdomyosarkom), eggleder (karsinom), bryst; hud: ondartet melanom, basalcellekarsinom, plateepitelkarsinom, Karposis sarkom, keratoacanthoma, mol dysplastisk nevi, lipom, angioma, dermatofibroma, keloider, psoriasis, 20 skjoldbruskkjertel: papillær skjoldbruskkjertelkreft, follikulær skjoldbruskkjertel; medullært skjoldbruskkjertelkreft, multippel endokrin neoplasi type 2A, multiple endokrin neoplasia type 2B, familiær medullær skjoldbruskkjertelkreft, feokromocytom, paragangliom; og binyrene: neuroblastom: eventuelt: hvor nevnte kreft er valgt fra kreft i lungene eller bukspyttkjertelen; eventuelt dertil: 25 hvor kreften er lungekreft; eventuelt dertil: hvor lungekreft er ikke-småcelle lungekreft eller småcelle lungekreft; eventuelt dertil: hvor (I) lungekreft er småcelle lungekreft og de ytterligere terapeutiske midler er cisplatin og etoposid; eller hvor (II) lungekreft er ikke-småcelle lungekreft og de ytterligere terapeutiske midlene 30 er gemcitabin og cisplatin; eventuelt: hvor (i) ikke-småcelle lungekreft er ikke-småcelle plateepitel lungekreft; eller: hvor (ii) kreftterapien er gemcitabin og stråling.

17. Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12, eller et farmasøytisk preparat ifølge krav 13 for bruk som angitt i krav 14 eller krav 15, hvor (I) nevnte kreft er valgt fra lungekreft, hode- og nakkekreft, kreft i bukspyttkjertelen, magekreft eller hjernekreft; eller: hvor (II) nevnte kreft er valgt fra ikke-småcelle lungekreft, småcelle lungekreft, kreft i bukspyttkjertelen, kreft i galleveiene, kreft i hodet og nakken, blærekreft, tykktarmskreft, glioblastom, spiserørskreft, brystkreft, hepatocelle karsinom, eller eggstokkreft; eventuelt hvor kreften er brystkreft og det ytterligere terapeutiske middel er cisplatin; eventuelt dertil hvor kreften er trippel negativ brystkreft.
18. Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12 i kombinasjon med et ytterligere terapeutisk middel valgt fra gemcitabin, strålebehandling, eller både gemcitabin og strålebehandling sammen, for bruk i behandlingen av kreft i bukspyttkjertelen.
19. Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12 for bruk i en behandling som øker følsomheten til kreftceller i bukspyttkjertelen for en kreftterapi valgt fra cellegift eller stråling; eventuelt:
- hvor (I) cellegiftet er gemcitabin; eller:
 - hvor (II) kreftterapien er gemcitabin; eller:
 - hvor (III) kreftterapien er stråling.
20. Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12, eller et farmasøytisk preparat ifølge krav 13 i kombinasjon med gemcitabin (100 nM) og/eller stråling (6 Gy) for bruk i en behandling som hemmer fosforylering av Chk1 (Ser 345) i en kreftcelle i bukspyttkjertelen.
21. Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12 for anvendelse i en behandling i kombinasjon med kjemisk stråling som sensibiliserer kreftceller i bukspyttkjertelen for kjemisk stråling.
22. Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12 for bruk i en behandling omfattende (I) strålesensibilisering av hypoksiske kreftceller i bukspyttkjertelen i kombinasjon med strålebehandling; eller: omfattende (II) sensibilisering av hypoksiske kreftceller i bukspyttkjertelen i kombinasjon med cellegift.

23. Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ifølge krav 21 eller 22, hvor kreftcellen er en PSN-1, MiaPaCa-2 eller PancM kreftcelle.

5 24. Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge krav 1 til 12, for bruk i en behandling omfattende forstyrrende skadeinduserte cellesykluskontrollpunkter i kombinasjon med strålebehandling og/eller gemcitabin.

10 25. Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge krav 1 til 12, for bruk i en behandling omfattende inhibering av reparasjon av DNA-skade ved homolog rekombinasjon i en kreftcelle i bukspyttkjertelen i kombinasjon med strålebehandling og/eller gemcitabin.

15 26. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 22 til 25, hvor forbindelsen administreres til en kreftcelle i bukspyttkjertelen; eventuelt hvor kreftcellene i bukspyttkjertelen er avledet fra en bukspyttkjertelcellelinje valgt fra PSN-1, MiaPaCa-2 eller Panc-1.

20 27. Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12 for anvendelse i en behandling omfattende (I) behandling av ikke-småcelle lungekreft i kombinasjon med ett eller flere av de følgende ytterligere terapeutiske midler: cisplatin eller karboplatin, etoposid og ioniserende stråling; eller:

(II) fremme av celledød i kreftceller; eller:

(III) forhindring av reparasjon av celler fra DNA-skade; eller:

25 (IV) inhibering av ATR i en biologisk prøve omfattende trinnet å bringe en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12 i kontakt med den biologiske prøven; eventuelt hvor nevnte biologiske prøve er en celle; eller:

(V) sensibilisering av celler for DNA-skadelige midler.

30 28. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller et farmasøytisk preparat ifølge krav 13, for bruk som angitt i krav 15 til 27,

hvor (I) nevnte celle er en kreftcelle med mangler i minibankens signalkaskade; eventuelt:

hvor (i) nevnte defekt er et endret uttrykk eller en aktivitet eller én eller flere av følgende: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1, H2AX, MCPH1 / BRIT1, CTIP, eller SMC1; eller:

5 hvor (ii) nevnte defekt er en endret ekspresjon eller aktivitet av én eller flere av følgende: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 eller H2AX.

10 hvor (II) nevnte kreft, kreftcelle eller celle har en defekt i et basiseksisjonsreparasjonsprotein; eventuelt hvor basiseksisjonsreparasjonsproteinet er UNG, SMUG1, MBD4, TDG, OGG1, MYH, NTH1, MPG, NEIL1, NEIL2, NEIL3 (DNA glykosylaser); APE1, APEX2 (AP-endonukleaser); LIG1, LIG3 (DNA-ligaser I og III); XRCC1 (LIG3 tilbehør); PNK, PNKP (polynukleotidkinase og fosfatase); PARP1, PARP2 (poly(ADP-ribose)polymeraser); PolB, PolG (polymeraser); FEN1 (endonuklease) eller aprataxin; eventuelt dertil hvor basiseksisjonsreparasjonsproteinet er PARP1, PARP2 eller PolB; eventuelt dertil hvor basiseksisjonsreparasjonsproteinet er PARP1 eller PARP2.

20 29. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller et farmasøytisk preparat ifølge krav 13, for bruk som angitt i krav 14 til 27, hvori cellen er en kreftcelle som eksprimerer DNA-skadende onkogener; eventuelt hvor nevnte kreftcelle har endret eksprimering eller aktivitet av én eller flere av følgende: K-Ras, N-Ras, H-Ras, Raf, Myc, Mos, E2F, Cdc25A, CDC4, CDK2, Cyclin E, Cyclin A og Rb.

25 30. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller et farmasøytisk preparat ifølge krav 13 for anvendelse som angitt i krav 15 til 27, hvilken anvendelse videre omfatter administrering av et ytterligere terapeutisk middel til pasienten, hvor midlet hemmer eller modulerer et basiseksisjonsreparasjonsprotein; eventuelt hvor basiseksisjonsreparasjonsproteinet er valgt fra UNG, SMUG1, MBD4, TDG, OGG1, MYH, NTH1, MPG, NEIL1, NEIL2, NEIL3 (DNA glykosylaser); APE1, APEX2 (AP-endonukleaser); LIG1, LIG3 (DNA-ligaser I og III); XRCC1 (LIG3 tilbehør); PNK, PNKP (polynukleotidkinase og fosfatase); PARP1, PARP2 (poly(ADP-ribose)polymeraser); PolB, PolG (polymeraser); FEN1 (endonuklease) eller aprataxin; eventuelt dertil hvor basiseksisjonsreparasjonsproteinet er valgt fra PARP1, PARP2 eller PolB; eventuelt dertil hvor basiseksisjonsreparasjonsproteinet er valgt fra PARP1 eller PARP2; eventuelt dertil hvor

nevnte middel er valgt fra Olaparib (også kjent som AZD2281 eller KU-0059436), Iniparib (også kjent som BSI-201 eller SAR240550), Veliparib (også kjent som ABT-888), Rucaparib (også kjent som PF-01367338), CEP-9722, INO-1001, MK-4827, E7016, BMN673 eller AZD2461.