

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP3651768 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

14.03.2024

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

20.12.2023

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
C07D 417/14 (2006 . 01)
C07D 413/14 (2006 . 01)
A61P 35/00 (2006 . 01)
A61K 31/505 (2006 . 01)
A61K 45/06 (2006 . 01)
C07D 411/14 (2006 . 01)
C07D 413/04 (2006 . 01)
C07D 471/04 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP18831104.7

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

13.07.2018

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

20.05.2020

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

13.07.2018 PCT/US2018042128

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

13.07.2017 US US201762531951 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Board of Regents, The University of Texas System, 201 West 7th Street, , Austin, TX 78701, (US)
2• Chempartner Corporation, 280 Utah Avenue Suite 100, South San Francisco, California 94080, (US)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• DI FRANCESCO, Maria, Emilia, 2727 Carolina Way, Houston, TX 77005, (US)
2• JONES, Philip, 2727 Carolina Way, Houston, TX 77005, (US)
3• CARROLL, Christopher, Lawrence, 3501 Mosley Ct., Houston, TX 77004-4114, (US)
4• CROSS, Jason, Bryant, 2821 Moss Lake Lane, Pearland, TX 77584, (US)
5• RAMASWAMY, Suyambu Kesava, Vijayan, 7550 Kirby Drive Apt. 924, Houston, TX 77030, (US)
6• JOHNSON, Michael, Garrett, 409 Clipper Street, San Francisco, CA 94114, (US)
7• LIVELY, Sarah, 1536 Eaton Avenue, San Carlos, CA 94070, (US)
8• LAPOINTE, David, 280 Utah Ave. Suite 100, South San Francisco, CA 94080, (US)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki, (FI)

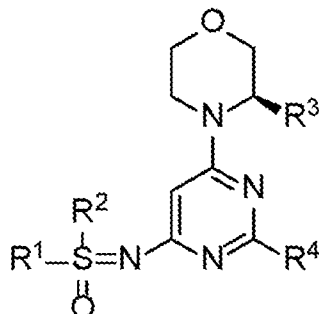
(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Heterosyklisiä ATR-kinaasin inhibiittoreita
HETEROCYCLIC INHIBITORS OF ATR KINASE

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jolla on rakennekaava (II):



tai sen suola, jossa:

- 5 R^1 ja R^2 on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -halogeenialkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{3-6} -heterosykloalkyyli, C_{5-10} -aryyli ja 5–10-jäseninen heteroaryyli, joista mikä tahansa on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla R^5 -ryhmillä, tai R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä rikin kanssa, johon ne molemmat ovat kiinnittyneet, 4-, 5-, 6- tai 7-jäsenisen
- 10 heterosykloalkyylirenkaan, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla R^5 -ryhmillä;

R^3 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli ja C_{1-6} -halogeenialkyyli;

- R^4 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat C_{5-10} -aryyli ja 5–10-jäseninen heteroaryyli, joista kumpi tahansa on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla R^6 -ryhmillä;
- 15

- kukin R^5 on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat NR^8R^9 , halogeeni, syaani, hydroksi, okso, alkyyli, halogeenialkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, 3–6-jäseninen heterosykloalkyyli, hydroksialkyyli, OR^8 , $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)OR^8$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$ ja $C(O)NR^8R^9$;
- 20

kukin R^6 on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat $NR^{11}R^{12}$, halogeeni, syaani, hydroksi, okso, alkyyli, halogeenialkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, 3–6-jäseninen heterosykloalkyyli, hydroksialkyyli, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$ ja $C(O)NR^{11}R^{12}$;

- 25 kukin R^7 , R^8 ja R^9 on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-4} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli ja 3–6-jäseninen heterosykloalkyyli, joista mikä tahansa on valinnaisesti substituoitu halogeenilla, hydroksilla, C_{1-3} -alkyyllillä, C_{1-3} -halogeenialkyyllillä ja C_{1-3} -alkoksilla; tai mitkä tahansa kaksi radikaaleista R^7 , R^8 ja R^9 voivat muodostaa yhdessä atomin kanssa, johon ne

molemmat ovat kiinnittyneet, 3–7-jäsenisen sykloalkyyli- tai heterosykloalkyyli-
renkaan; ja

kukin R^{10} , R^{11} ja R^{12} on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka
muodostavat vety, C_{1-4} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli ja 3–6-jäseninen heterosykloal-
kyyli, joista mikä tahansa on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammilla
ryhmillä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat halogeeni, hydroksi ja al-
koksi; tai mitkä tahansa kaksi radikaaleista R^{10} , R^{11} ja R^{12} voivat muodostaa
yhdessä atomin kanssa, johon ne molemmat ovat kiinnittyneet, 3–7-jäsenisen
sykloalkyyli- tai heterosykloalkyyli- renkaan.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen suola, jossa R^4 on
(i) 5–10-jäseninen heteroaryyli, ja se on valinnaisesti substituoitu yh-
dellä tai useammilla R^6 -ryhmillä; tai

(ii) R^4 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat 1H-pyratsol-1-yyli, 1H-
pyratsol-3-yyli, 1H-pyratsol-4-yyli, 1H-imidatsol-1-yyli, 1H-imidatsol-2-yyli, 1H-
imidatsol-4-yyli, pyridin-3-yyli, pyridin-4-yyli, pyrimidin-4-yyli, 1H-indol-1-yyli, 1H-
indol-4-yyli, 1H-indatsol-1-yyli, 1H-indatsol-4-yyli, 1H-bentso[d]imidatsol-1-yyli,
1H-bentso[d]imidatsol-4-yyli, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yyli, 1H-pyrrolo[2,3-
c]pyridin-4-yyli, pyratsolo[1,5-a]pyridin-3-yyli, imidatso[1,2-a]pyridin-3-yyli, imi-
datso[1,2-a]pyridin-5-yyli, 1H-imidatso[4,5-c]pyridin-1-yyli, 7H-pyrrolo[2,3-d]py-
rimidin-4-yyli, 1H-pyratsolo[3,4-b]pyridin-4-yyli, 3H-imidatso[4,5-b]pyridin-7-yyli
ja 1H-bentso[d][1,2,3]triatso[1-yyli, joista mikä tahansa on valinnaisesti substi-
tuoitu yhdellä tai kahdella R^6 -ryhmällä; tai

(iii) R^4 on pyridiini, ja se on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai use-
ammilla R^6 -ryhmillä.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdis-
te, jossa:

kukin R^6 on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat
 $NR^{11}R^{12}$, halogeeni, syaani, hydroksi, okso, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$,
 $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$ ja $C(O)NR^{11}R^{12}$;

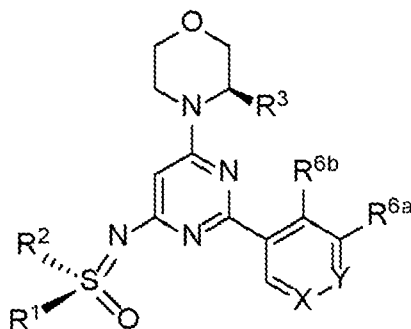
kukin R^5 on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat
 $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$ ja $C(O)NR^8R^9$;

R^1 ja R^2 on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodosta-
vat C_{1-4} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli ja 3–6-jäseninen heterosykloalkyyli; ja

R^4 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yy-
li, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yyli, pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yyli ja bentso[d]imidat-

sol-1-yyli, joista mikä tahansa on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai kahdella R⁶-ryhmällä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jolla on rakennekaava (IV):



5

tai sen suola, jolloin

X on valittu ryhmästä, jonka muodostavat N ja CR^{6c};

Y on valittu ryhmästä, jonka muodostavat N ja CR^{6d};

R¹ ja R² on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₄-halogeenialkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, C₃₋₆-heterosykloalkyyli, C₅₋₁₀-aryyli ja heteroaryyli, joista mikä tahansa on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla R⁵-ryhmillä, tai R¹ ja R² muodostavat yhdessä rikin kanssa, johon ne molemmat ovat kiinnittyneet, 4-, 5-, 6- tai 7-jäsenen heterosykloalkyylirenkkaan, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla R⁵-ryhmillä;

15

R³ on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety, C₁₋₆-alkyyli ja C₁₋₆-halogeenialkyyli;

kukin R⁵ on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat NR⁸R⁹, halogeeni, syaani, hydroksi, okso, alkyyli, halogeenialkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, 3-6-jäseninen heterosykloalkyyli, hydroksialkyyli, OR⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(O)OR⁸, NR⁷C(O)NR⁸R⁹, C(O)R⁸, C(O)OR⁸ ja C(O)NR⁸R⁹;

20

R^{6a} ja R^{6b} on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H, NR¹¹R¹², halogeeni, syaani, hydroksi, okso, alkyyli, halogeenialkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, 3-6-jäseninen heterosykloalkyyli, hydroksialkyyli, OR¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹², C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹ ja C(O)NR¹¹R¹²;

25

tai R^{6a} ja R^{6b} muodostavat yhdessä niiden välissä olevien atomien kanssa heteroaryylirenkaan, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla R⁶-ryhmillä;

kukin R^{6c} ja R^{6d} on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H, $NR^{11}R^{12}$, halogeeni, syaani, hydroksi, okso, alkyyl, halogeenialkyyl, C_{3-6} -sykloalkyyl, 3–6-jäseninen heterosykloalkyyl, hydroksialkyyl, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$ ja
 5 $C(O)NR^{11}R^{12}$;

R^6 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat $NR^{11}R^{12}$, halogeeni, syaani, hydroksi, okso, alkyyl, halogeenialkyyl, C_{3-6} -sykloalkyyl, 3–6-jäseninen heterosykloalkyyl, hydroksialkyyl, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$ ja $C(O)NR^{11}R^{12}$;

10 kukin R^7 , R^8 ja R^9 on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-4} -alkyyl, C_{3-6} -sykloalkyyl ja 3–6-jäseninen heterosykloalkyyl, joista mikä tahansa on valinnaisesti substituoitu halogeenilla, hydroksilla, C_{1-3} -alkyylillä, C_{1-3} -halogeenialkyylillä ja C_{1-3} -alkoksilla; tai mitkä tahansa kaksi radikaaleista R^7 , R^8 ja R^9 voivat muodostaa yhdessä atomin kanssa, johon ne molemmat ovat kiinnittyneet, 3–7-jäsenisen sykloalkyyl- tai 3–7-jäsenisen heterosykloalkyylirenkaan; ja
 15

kukin R^{10} , R^{11} ja R^{12} on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-4} -alkyyl, C_{3-6} -sykloalkyyl ja 3–6-jäseninen heterosykloalkyyl, joista mikä tahansa on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla
 20 ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat halogeeni, hydroksi ja alkoksi; tai mitkä tahansa kaksi radikaaleista R^{10} , R^{11} ja R^{12} voivat muodostaa yhdessä atomin kanssa, johon ne molemmat ovat kiinnittyneet, 3–7-jäsenisen sykloalkyyl- tai heterosykloalkyylirenkaan.

5. Patenttivaatimuksen 1 tai patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste
 25 tai sen suola, jolloin R_3 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat metyyl, fluormetyyl, difluormetyyl ja trifluormetyyl, kuten metyyl.

6. Patenttivaatimuksen 4 tai patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste tai sen suola, jossa:

R^{6a} on valittu ryhmästä, jonka muodostavat H, alkyyl, halogeenialkyyl, C_{3-6} -sykloalkyyl, 3–6-jäseninen heterosykloalkyyl ja OR^{11} ; ja
 30

R^{6b} on H.

7. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 4–6 mukainen yhdiste tai sen suola, jolloin

X on CR^{6c} ; ja

35 Y on N.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen yhdiste tai sen suola, jossa R^{6c} on NH_2 .

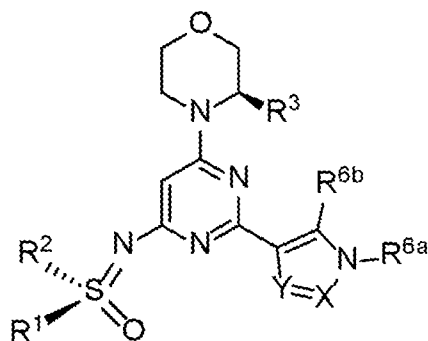
9. Patenttivaatimuksen 6 mukainen yhdiste tai sen suola, jossa:

R^{6a} on valittu ryhmästä, jonka muodostavat H ja OR^{11} ; ja

5 R^{11} on C_{1-4} -alkyyli.

10. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 4–9 mukainen yhdiste tai sen suola, jolloin R^1 ja R^2 on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat syklopropyyli, oksetan-3-yyli ja metyyli.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jolla on rakennekaava (V):



tai sen suola, jossa

X on valittu ryhmästä, jonka muodostavat N ja CR^{6c} ;

Y on valittu ryhmästä, jonka muodostavat N ja CR^{6d} ;

15 R^1 ja R^2 on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -halogeenialkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{3-6} -heterosykloalkyyli, C_{5-10} -aryyli ja 5–10-jäseninen heteroaryyli, joista mikä tahansa on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla R^5 -ryhmillä, tai R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä rikin kanssa, johon ne molemmat ovat kiinnittyneet, 4-, 5-, 6- tai 7-jäsenisen heterosykloalkyylirenkkaan, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla R^5 -ryhmillä;

R^3 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli ja C_{1-6} -halogeenialkyyli;

25 kukin R^5 on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat NR^8R^9 , halogeeni, syaani, hydroksi, okso, alkyyli, halogeenialkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, 3–6-jäseninen heterosykloalkyyli, hydroksialkyyli, OR^8 , $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)OR^8$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$ ja $C(O)NR^8R^9$;

30 R^{6a} ja R^{6b} on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H, $NR^{11}R^{12}$, halogeeni, syaani, hydroksi, okso, alkyyli, halogeenialkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, 3–6-jäseninen heterosykloalkyyli, hydroksialkyyli, OR^{11} ,

$\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ ja $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$,

5 tai R^{6a} ja R^{6b} muodostavat yhdessä niiden välissä olevien atomien kanssa heteroaryylirenkaan, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla R^6 -ryhmillä;

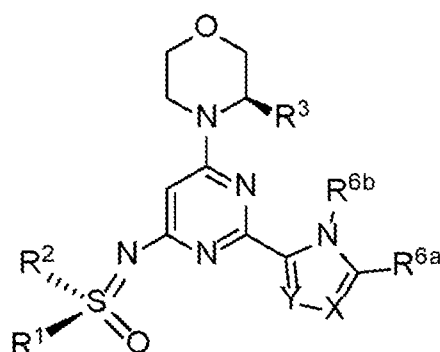
kukin R^{6c} ja R^{6d} on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H, $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, halogeeni, syaani, hydroksi, okso, alkyyl, halogeenialkyyl, C_{3-6} -sykloalkyyl, 3-6-jäseninen heterosykloalkyyl, hydroksialkyyl, OR^{11} , $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ ja
10 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

R^6 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, halogeeni, syaani, hydroksi, okso, alkyyl, halogeenialkyyl, C_{3-6} -sykloalkyyl, 3-6-jäseninen heterosykloalkyyl, hydroksialkyyl, OR^{11} , $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ ja $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

15 kukin R^7 , R^8 ja R^9 on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-4} -alkyyl, C_{3-6} -sykloalkyyl ja 3-6-jäseninen heterosykloalkyyl, joista mikä tahansa on valinnaisesti substituoitu halogeenilla, hydroksilla, C_{1-3} -alkyylillä, C_{1-3} -halogeenialkyylillä ja C_{1-3} -alkoksilla; tai mitkä tahansa kaksi radikaaleista R^7 , R^8 ja R^9 voivat muodostaa yhdessä atomin kanssa, johon ne molemmat ovat kiinnittyneet, 3-7-jäsenisen sykloalkyyl- tai heterosykloalkyylirenkaan; ja
20

kukin R^{10} , R^{11} ja R^{12} on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-4} -alkyyl, C_{3-6} -sykloalkyyl ja 3-6-jäseninen heterosykloalkyyl, joista mikä tahansa on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla
25 ryhmillä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat halogeeni, hydroksi ja alkoksi; tai mitkä tahansa kaksi radikaaleista R^{10} , R^{11} ja R^{12} voivat muodostaa yhdessä atomin kanssa, johon ne molemmat ovat kiinnittyneet, 3-7-jäsenisen sykloalkyyl- tai heterosykloalkyylirenkaan.

30 12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jolla on rakennekaava (VI):



tai sen suola, jossa

X on valittu ryhmästä, jonka muodostavat N ja CR^{6c};

Y on valittu ryhmästä, jonka muodostavat N ja CR^{6d};

- 5 R¹ ja R² on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₄-halogeenialkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, C₃₋₆-heterosykloalkyyli, C₅₋₁₀-aryyli ja 5–10-jäseninen heteroaryyli, joista mikä tahansa on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla R⁵-ryhmillä, tai R¹ ja R² muodostavat yhdessä rikin kanssa, johon ne molemmat ovat kiinnittyneet, 4-, 5-, 6- tai 7-jäsenisen
- 10 heterosykloalkyylirenkkaan, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla R⁵-ryhmillä;

R³ on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety, C₁₋₆-alkyyli ja C₁₋₆-halogeenialkyyli;

- kukin R⁵ on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat
- 15 NR⁸R⁹, halogeeni, syaani, hydroksi, okso, alkyyli, halogeenialkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, 3–6-jäseninen heterosykloalkyyli, hydroksialkyyli, OR⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(O)OR⁸, NR⁷C(O)NR⁸R⁹, C(O)R⁸, C(O)OR⁸ ja C(O)NR⁸R⁹;

- R^{6a} ja R^{6b} on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H, NR¹¹R¹², halogeeni, syaani, hydroksi, okso, alkyyli, halogeenialkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, 3–6-jäseninen heterosykloalkyyli, hydroksialkyyli, OR¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹², C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹ ja C(O)NR¹¹R¹²,
- 20

- tai R^{6a} ja R^{6b} muodostavat yhdessä niiden välissä olevien atomien kanssa heteroaryylirenkaan, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla R⁶-ryhmillä;
- 25

kukin R^{6c} ja R^{6d} on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H, NR¹¹R¹², halogeeni, syaani, hydroksi, okso, alkyyli, halogeenialkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, 3–6-jäseninen heterosykloalkyyli, hydroksialkyyli, OR¹¹,

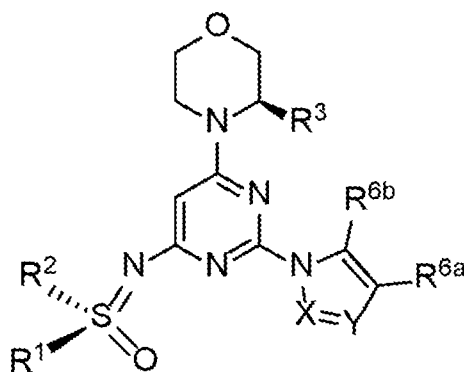
$\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ ja $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

R^6 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, halogeeni, syaani, hydroksi, okso, alkyylili, halogeenialkyylili, C_{3-6} -sykloalkyyli, 3-6-jäseninen heterosykloalkyyli, hydroksialkyylili, OR^{11} , $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ ja $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

kukin R^7 , R^8 ja R^9 on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-4} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli ja 3-6-jäseninen heterosykloalkyyli, joista mikä tahansa on valinnaisesti substituoitu halogeenilla, hydroksilla, C_{1-3} -alkyyllillä, C_{1-3} -halogeenialkyyllillä ja C_{1-3} -alkoksilla; tai mitkä tahansa kaksi radikaaleista R^7 , R^8 ja R^9 voivat muodostaa yhdessä atomin kanssa, johon ne molemmat ovat kiinnittyneet, 3-7-jäsenisen sykloalkyyli- tai heterosykloalkyylirenkään; ja

kukin R^{10} , R^{11} ja R^{12} on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-4} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli ja 3-6-jäseninen heterosykloalkyyli, joista mikä tahansa on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat halogeeni, hydroksi ja alkoksi; tai mitkä tahansa kaksi radikaaleista R^{10} , R^{11} ja R^{12} voivat muodostaa yhdessä atomin kanssa, johon ne molemmat ovat kiinnittyneet, 3-7-jäsenisen sykloalkyyli- tai heterosykloalkyylirenkään.

13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jolla on rakennekaava (VII):



tai sen suola, jossa:

X on valittu ryhmästä, jonka muodostavat N ja CR^{6c} ;

Y on valittu ryhmästä, jonka muodostavat N ja CR^{6d} ;

R^1 ja R^2 on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -halogeenialkyylili, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{3-6} -heterosykloalkyyli, C_{5-10} -aryyli ja 5-10-jäseninen heteroaryyli, joista mikä tahansa on valinnaisesti

substituoitu yhdellä tai useammalla R^5 -ryhmillä, tai R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä rikin kanssa, johon ne molemmat ovat kiinnittyneet, 4-, 5-, 6- tai 7-jäsenisen heterosykloalkyylirenkaan, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla R^5 -ryhmillä;

5 R^3 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-6} -alkyyli ja C_{1-6} -halogeenialkyyli;

kukin R^5 on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat NR^8R^9 , halogeeni, syaani, hydroksi, okso, alkyyli, halogeenialkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, 3–6-jäseninen heterosykloalkyyli, hydroksialkyyli, OR^8 , $NR^7C(O)R^8$,
10 $NR^7C(O)OR^8$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$ ja $C(O)NR^8R^9$;

R^{6a} ja R^{6b} on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H, $NR^{11}R^{12}$, halogeeni, syaani, hydroksi, okso, alkyyli, halogeenialkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, 3–6-jäseninen heterosykloalkyyli, hydroksialkyyli, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$ ja
15 $C(O)NR^{11}R^{12}$,

tai R^{6a} ja R^{6b} muodostavat yhdessä niiden välissä olevien atomien kanssa heteroaryylirenkaan, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla R^6 -ryhmillä;

kukin R^{6c} ja R^{6d} on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H, $NR^{11}R^{12}$, halogeeni, syaani, hydroksi, okso, alkyyli, halogeenialkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, 3–6-jäseninen heterosykloalkyyli, hydroksialkyyli, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$ ja
20 $C(O)NR^{11}R^{12}$;

R^6 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat $NR^{11}R^{12}$, halogeeni, syaani, hydroksi, okso, alkyyli, halogeenialkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, 3–6-jäseninen heterosykloalkyyli, hydroksialkyyli, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$,
25 $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$ ja $C(O)NR^{11}R^{12}$;

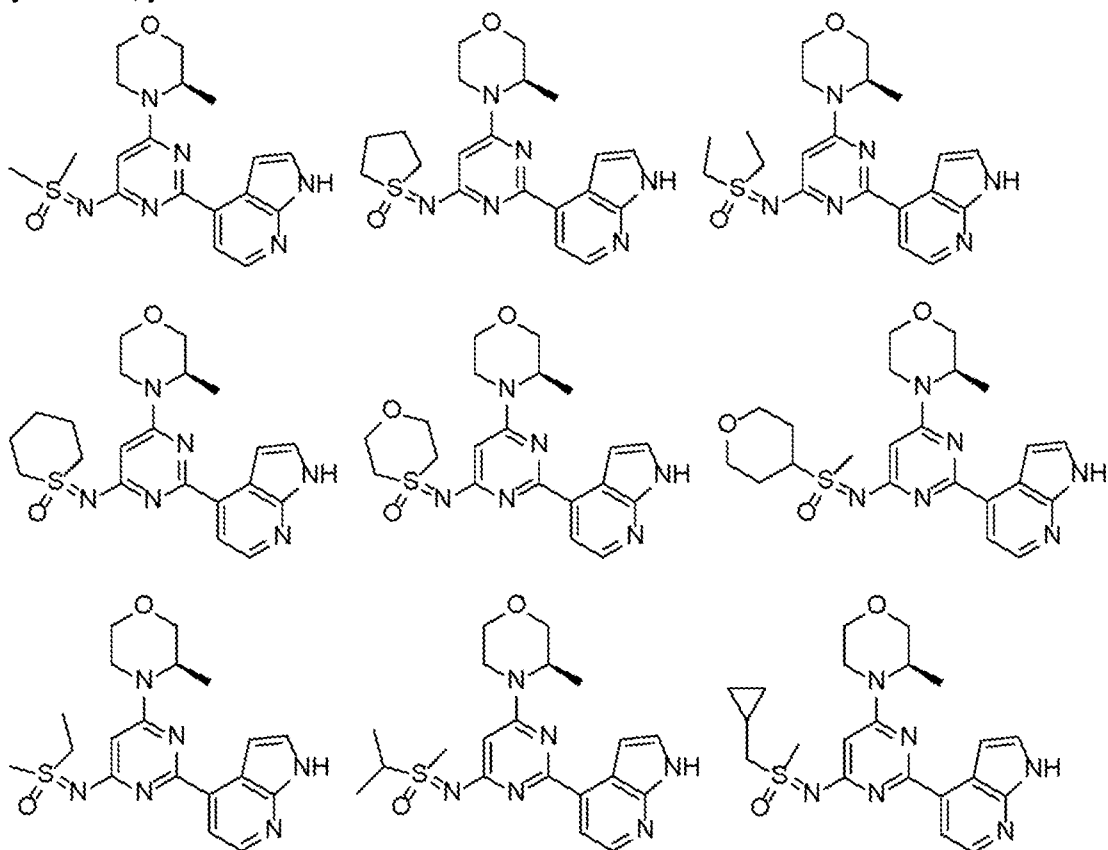
kukin R^7 , R^8 ja R^9 on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-4} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli ja 3–6-jäseninen heterosykloalkyyli, joista mikä tahansa on valinnaisesti substituoitu halogeenilla, hydroksilla, C_{1-3} -alkyyllillä, C_{1-3} -halogeenialkyyllillä ja C_{1-3} -alkoksilla; tai mitkä tahansa kaksi radikaaleista R^7 , R^8 ja R^9 voivat muodostaa yhdessä atomin kanssa, johon ne molemmat ovat kiinnittyneet, 3–7-jäsenisen sykloalkyyli- tai heterosykloalkyylirenkaan; ja
30

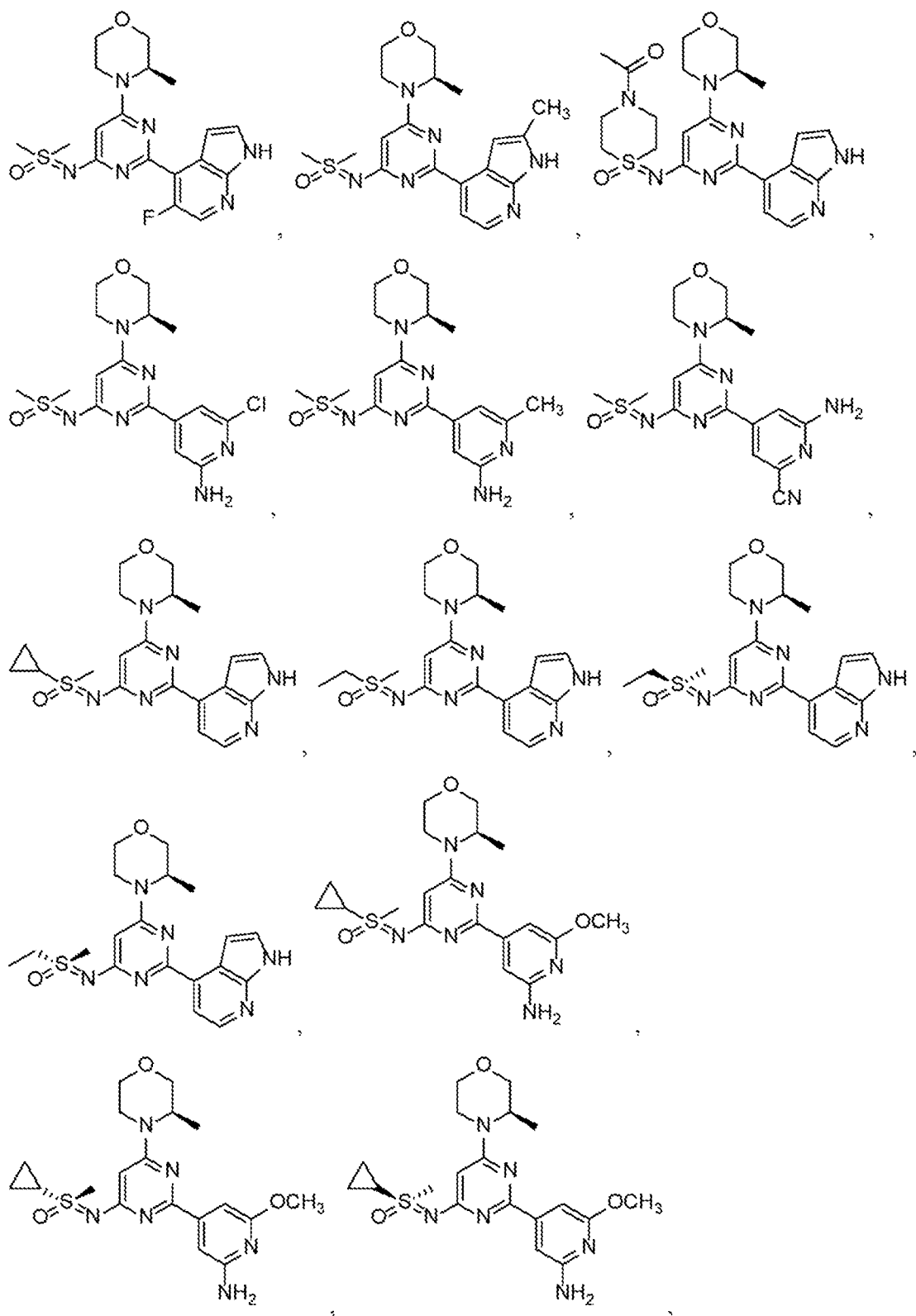
kukin R^{10} , R^{11} ja R^{12} on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-4} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli ja 3–6-jäseninen heterosykloal-

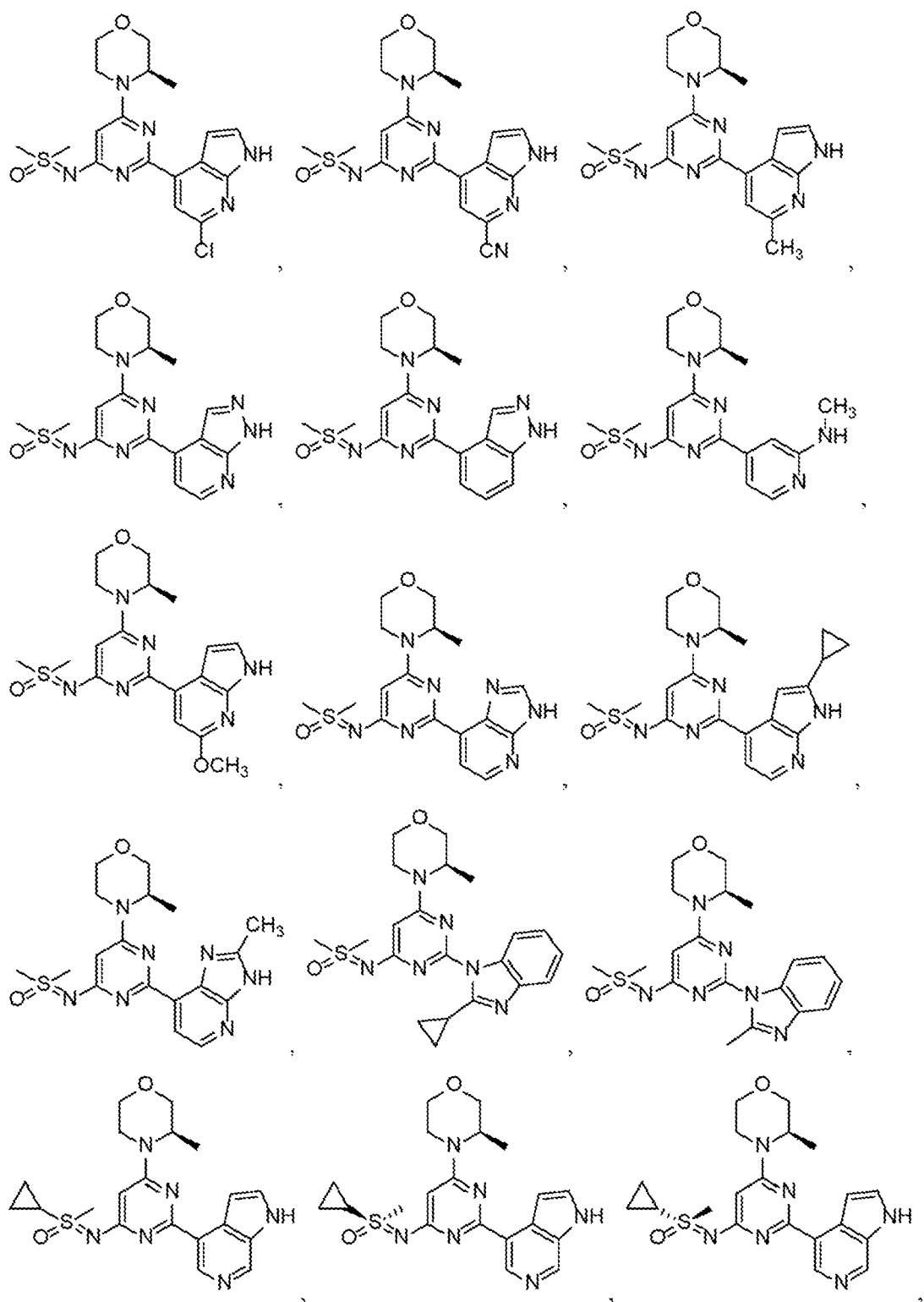
kyyli, joista mikä tahansa on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammilla ryhmillä, jotka on valittu joukosta, jonka muodostavat halogeeni, hydroksi ja alkoksi; tai mitkä tahansa kaksi radikaaleista R^{10} , R^{11} ja R^{12} voivat muodostaa yhdessä atomin kanssa, johon ne molemmat ovat kiinnittyneet, 3–7-jäsenisen

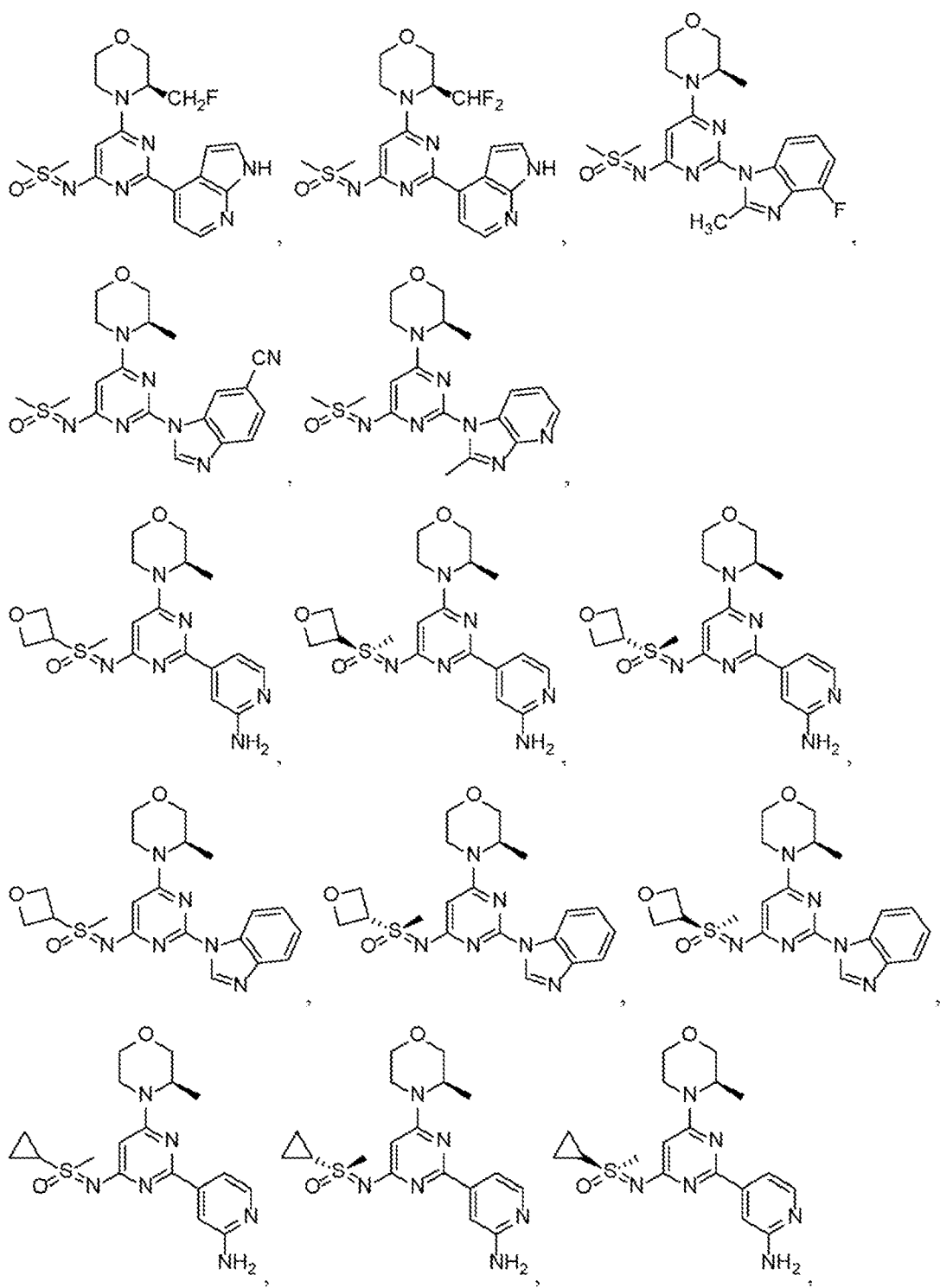
5 sykloalkyyli- tai heterosykloalkyylirenkkaan.

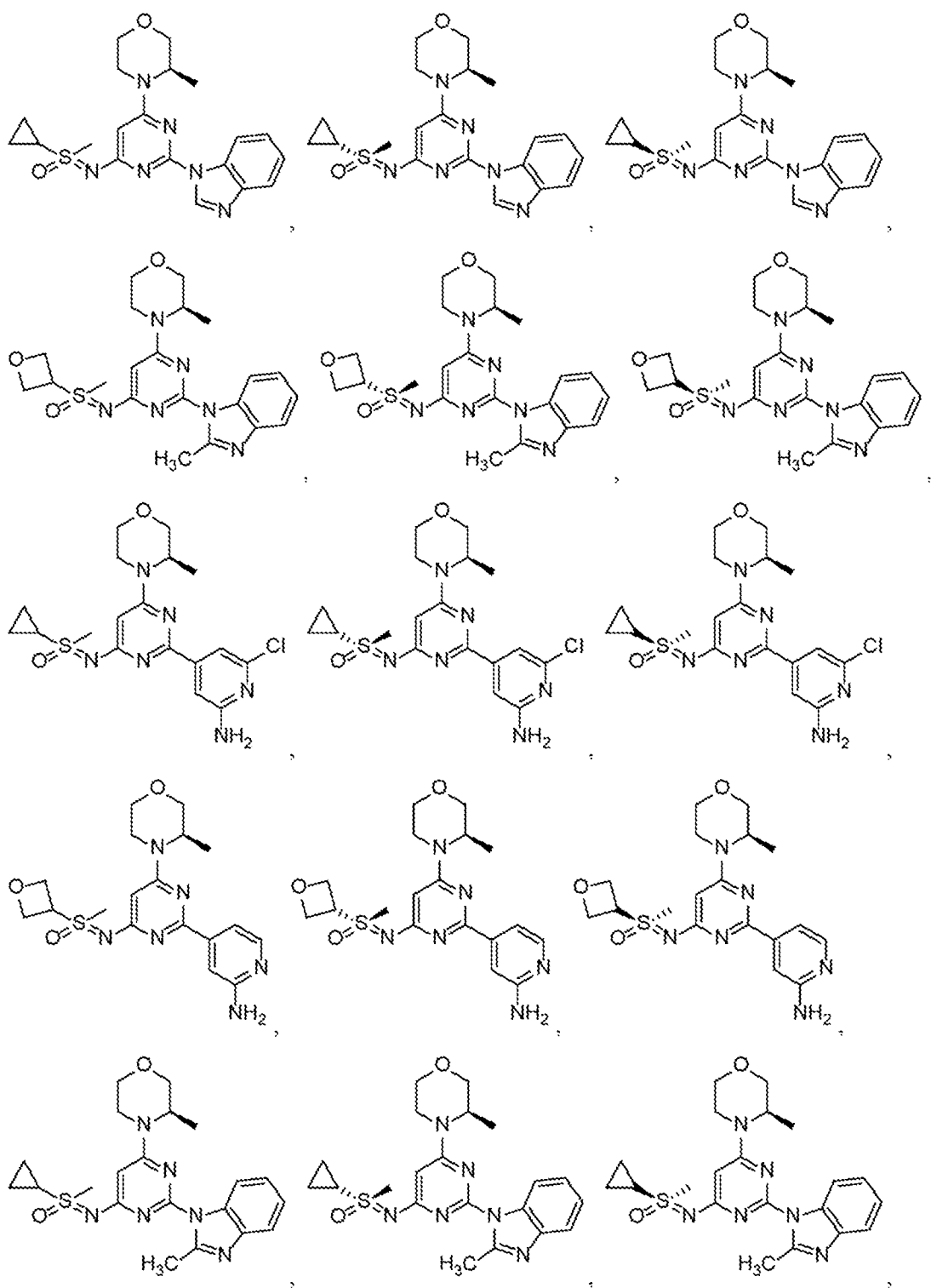
14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa yhdiste on valittu ryhmästä, jonka muodostavat

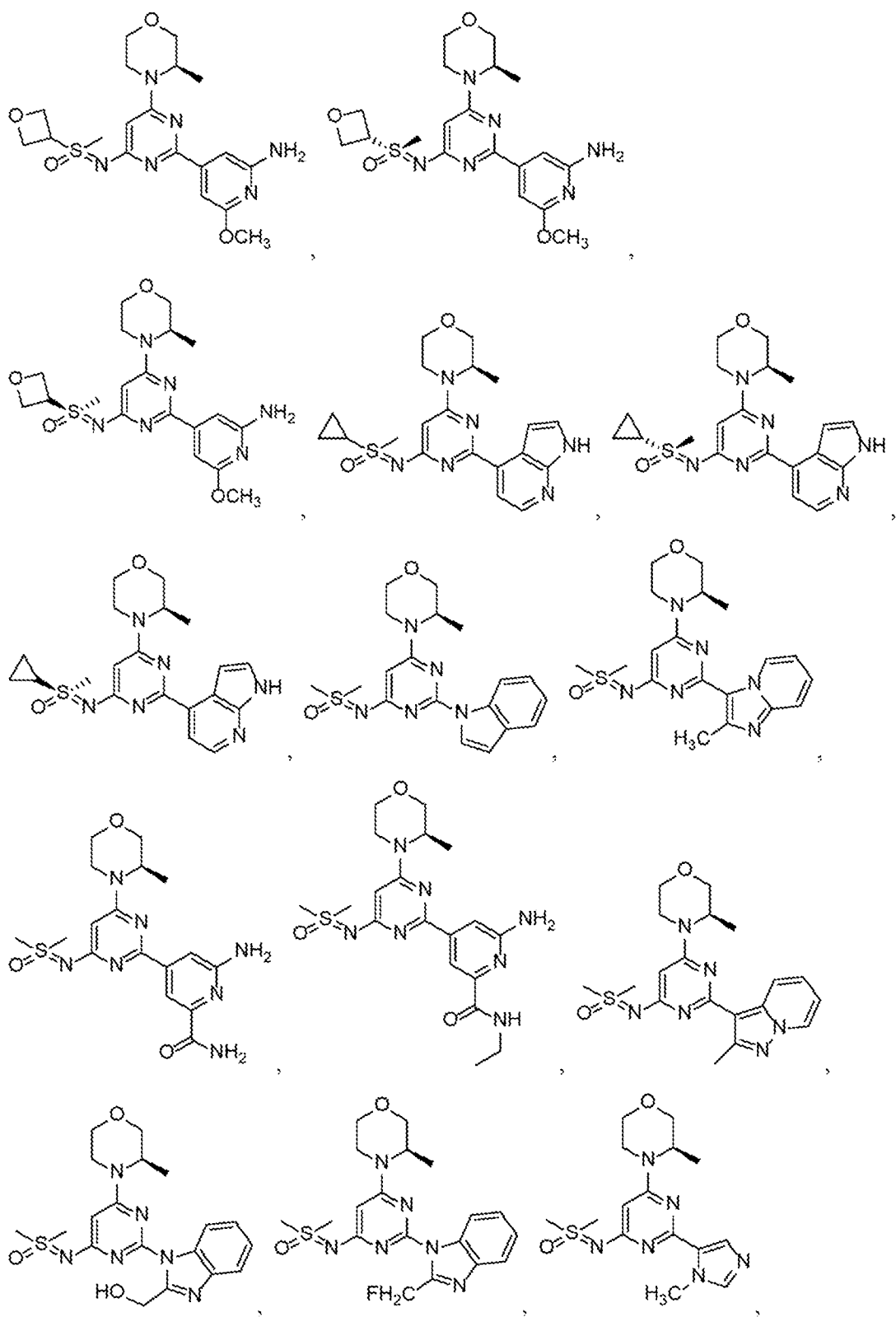


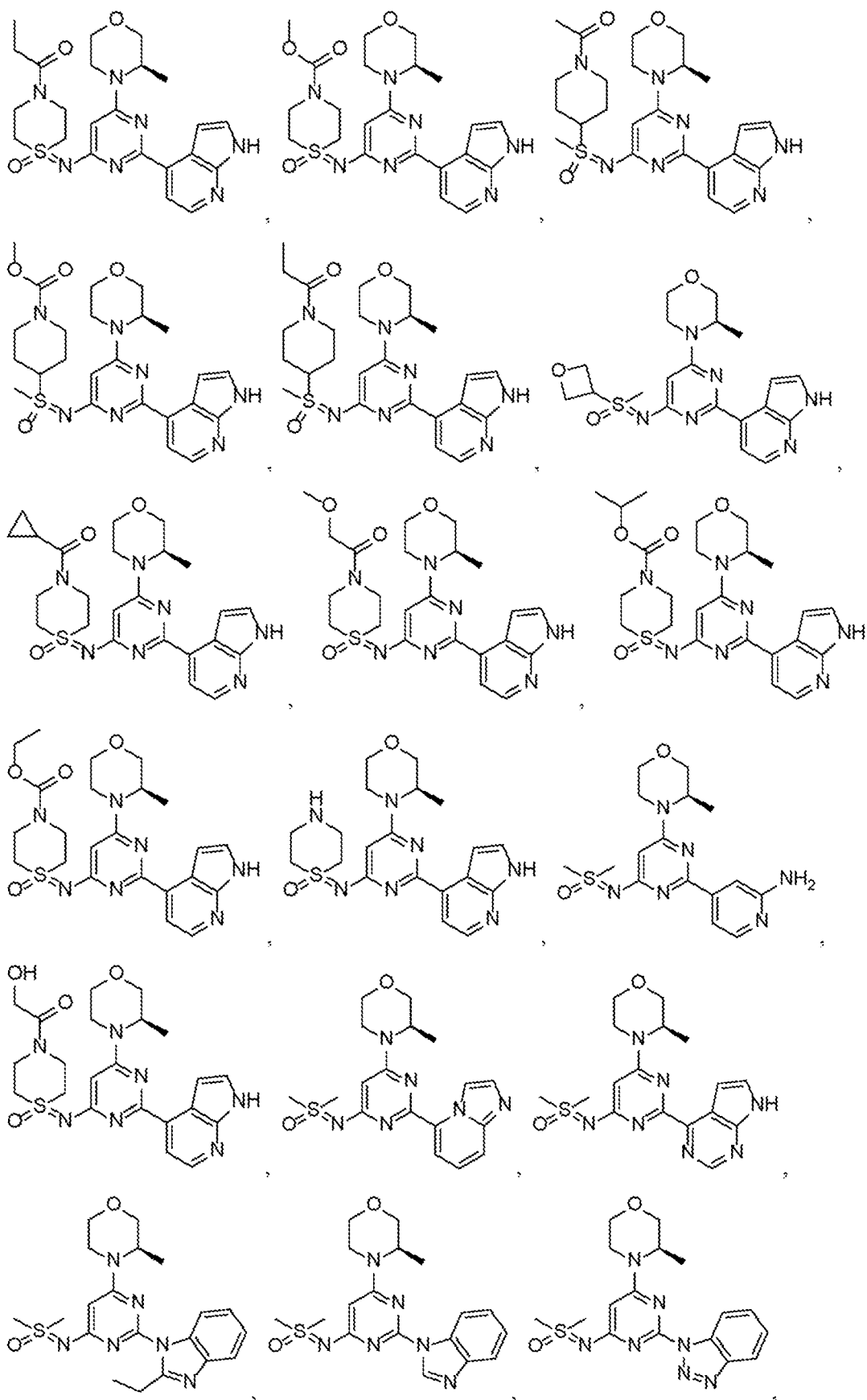


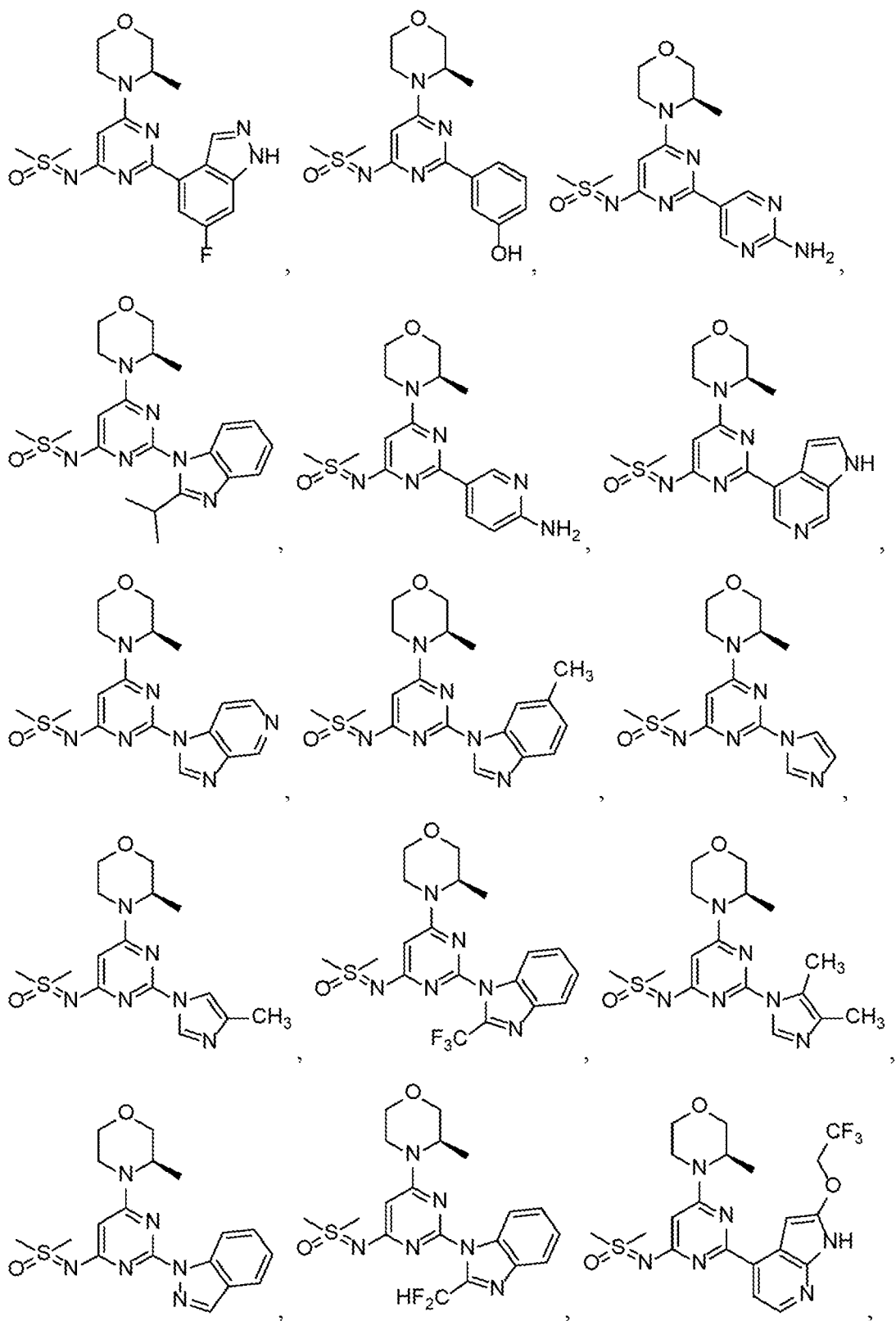


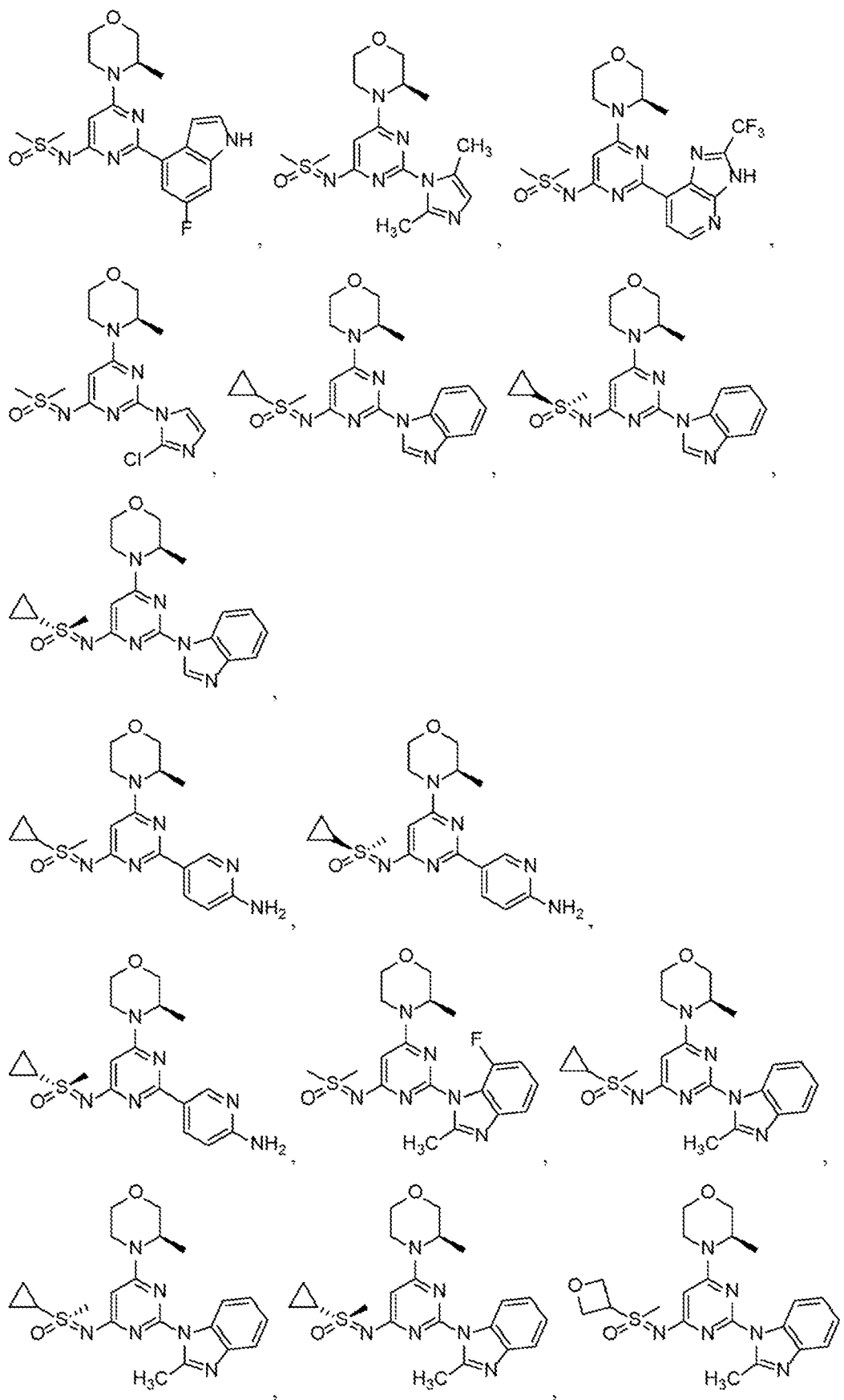


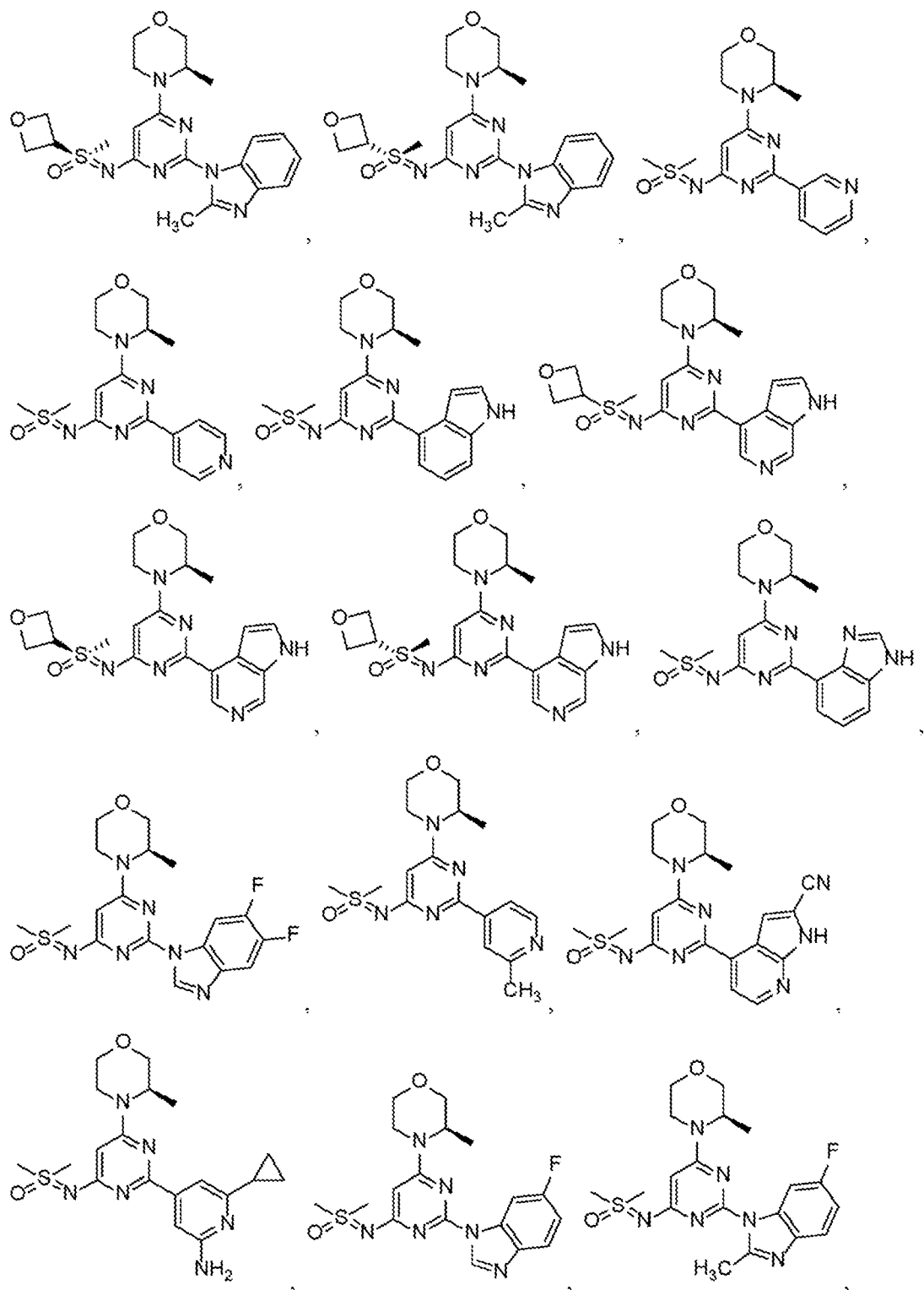


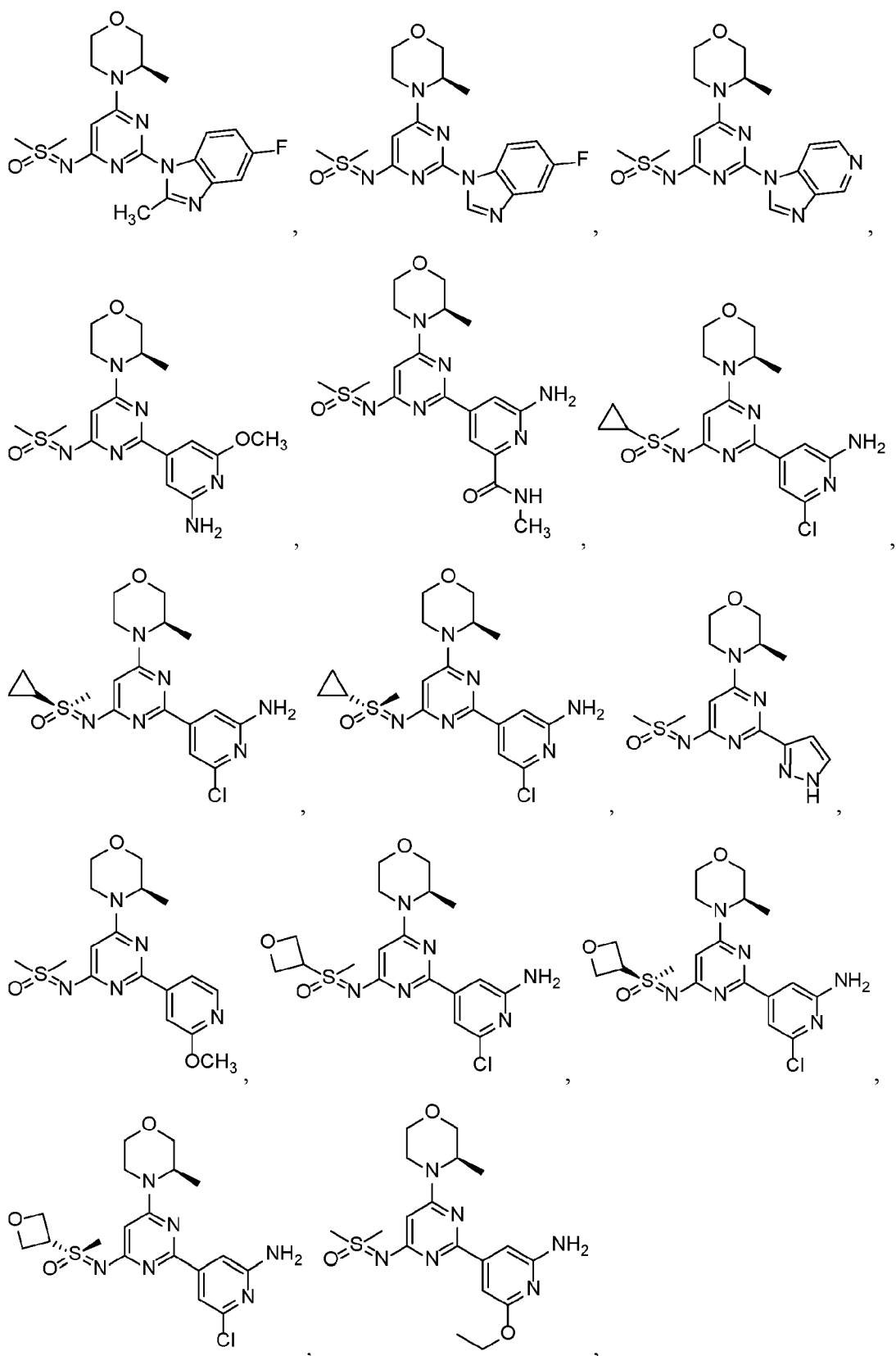


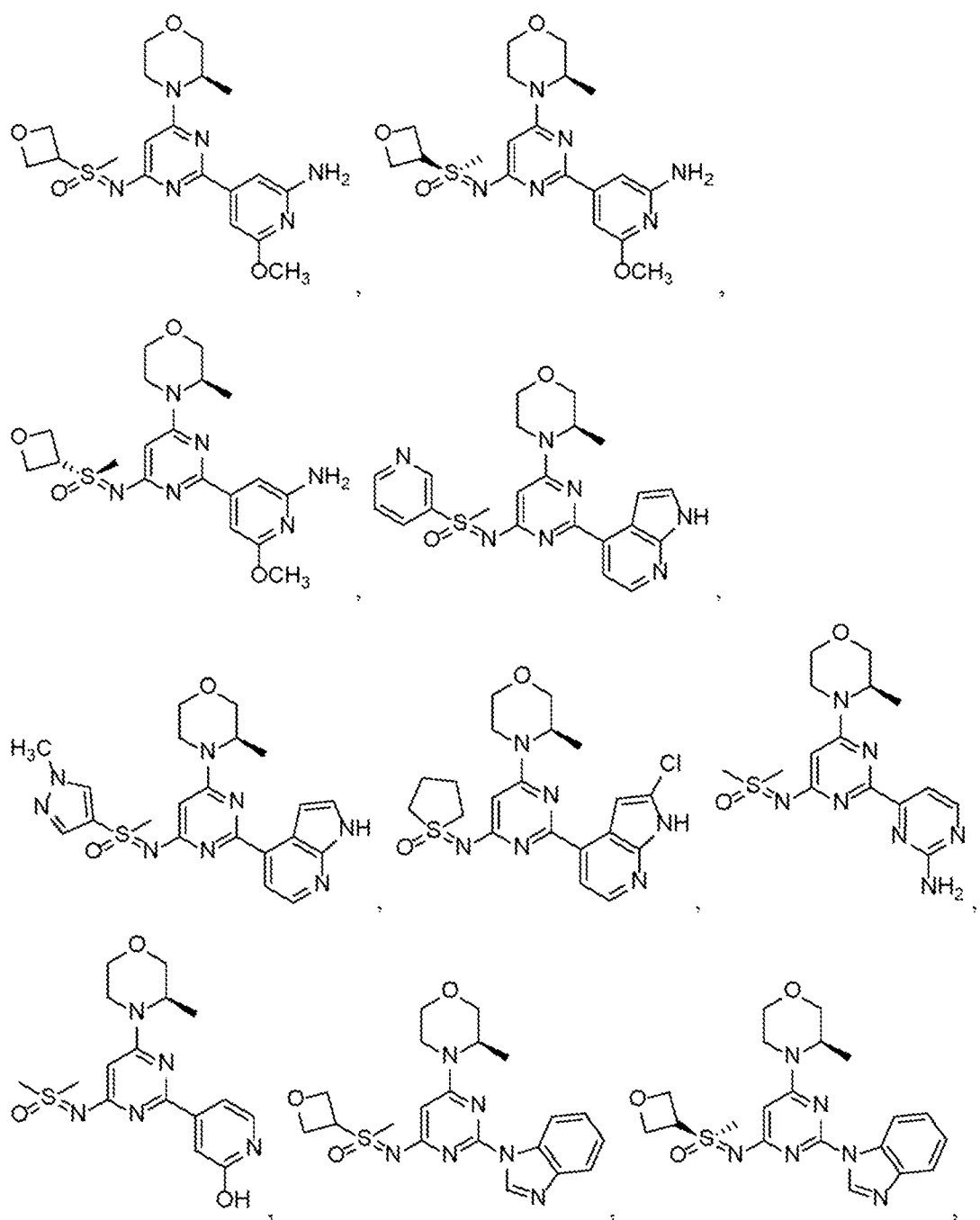


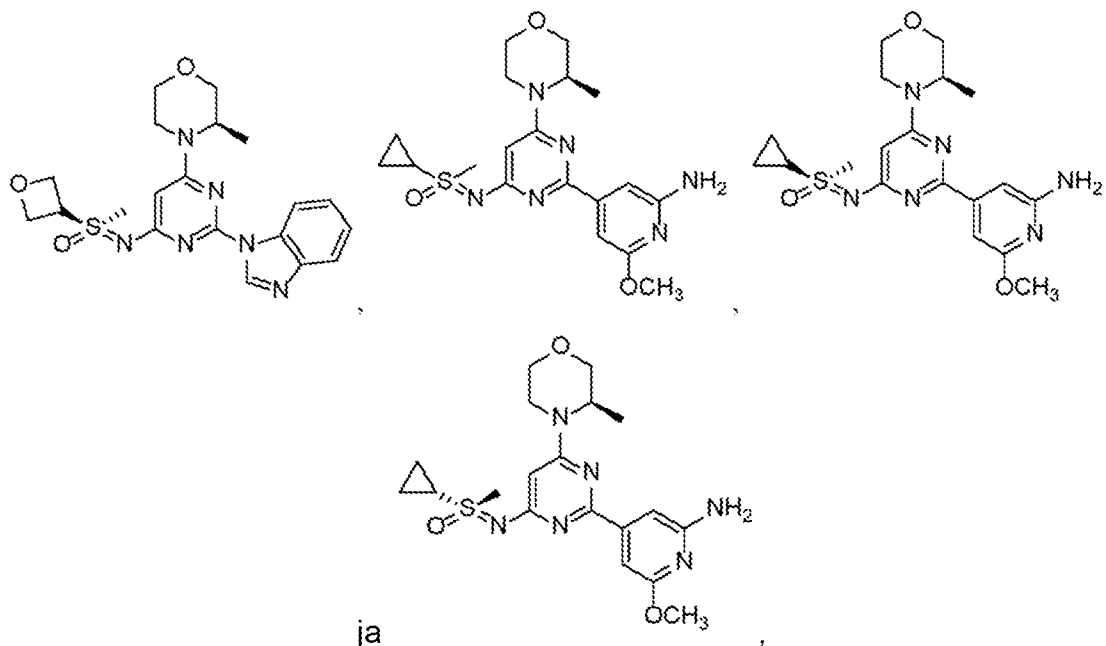












tai minkä tahansa edellä mainitun suola.

15. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää minkä tahansa patenttivaatimuksen 1–14 mukaisen yhdisteen tai sen suolan yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa.

16. Jonkin patenttivaatimuksen 1–14 mukainen yhdiste tai sen suola käytettäväksi menetelmässä, jolla herkistetään potilaan solut DNA:ta vaurioittaville aineille.

- 10 17. Jonkin patenttivaatimuksen 1–14 mukainen yhdiste tai sen suola käytettäväksi menetelmässä, jolla ehkäistään potilaan solujen korjautumista DNA-vauriosta.

18. Jonkin patenttivaatimuksen 1–14 mukainen yhdiste tai sen suola käytettäväksi menetelmässä, jolla inhiboidaan ATR-kinaasia potilaalla.

- 15 19. Jonkin patenttivaatimuksen 1–14 mukainen yhdiste tai sen suola käytettäväksi ATR-kinaasivälitteisen sairauden hoidossa, jolloin sairaus on syöpä, erityisesti jolloin mainittu syöpä on

- (i) kemoterapieresistentti syöpä; tai
 (ii) sädehoitoresistentti syöpä; tai
 20 (iii) ALT-positiivinen syöpä; tai
 (iv) sarkooma; tai
 (v) osteosarkooma ja glioblastooma; tai
 (vi) keuhkosyöpä, pään ja kaulan alueen syöpä, haimasyöpä, maha-syöpä ja aivosyöpä; tai

(vii) ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, pienisoluinen keuhkosityöpä, haimasyöpä, sappiteiden syöpä, pään ja kaulan alueen syöpä, virtsarakon syöpä, kolorektaalisyöpä, glioblastooma, ruokatorvisyöpä, rintasyöpä, heptosellulaarinen karsinooma ja munasarjasyöpä.

- 5 20. Patenttivaatimuksen 15 mukainen farmaseuttinen koostumus, joka lisäksi käsittää toisen terapeuttisen aineen, esimerkiksi jolloin toinen terapeuttinen aine inhiboi tai säätelee emäksenkorjausproteiinia.