



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2791140 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

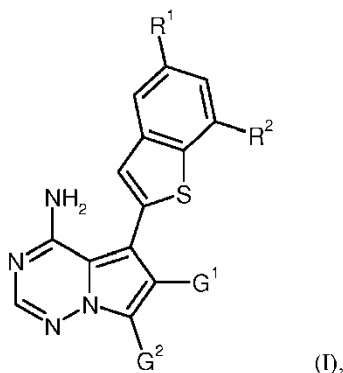
(21)	Translation Published	2016.11.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.06.15
(86)	European Application Nr.	12798738.6
(86)	European Filing Date	2012.12.10
(87)	The European Application's Publication Date	2014.10.22
(30)	Priority	2011.12.15, EP, 11193841
(84)	Designated Contracting States:	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR Designated Extension States: BA ME
(73)	Proprietor	Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, DE-Tyskland Bayer Intellectual Property GmbH, Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, DE-Tyskland
(72)	Inventor	BROHM, Dirk, Grafschaftstr. 10F, 40822 Mettmann, DE-Tyskland HEROULT, Melanie, Pappelallee 3-4, 10437 Berlin, DE-Tyskland COLLIN, Marie-Pierre, Katernberger Schulweg 52,, 42113 Wuppertal, DE-Tyskland HÜBSCH, Walter, Wildsteig 22, 42113 Wuppertal, DE-Tyskland LOBELL, Mario, Am Eigenbach 16, 42113 Wuppertal, DE-Tyskland LUSTIG, Klemens, Falkenberg 159, 42113 Wuppertal, DE-Tyskland GRÜNEWALD, Sylvia, Kirchstr. 9, 10557 Berlin, DE-Tyskland BÖMER, Ulf, Leipziger Str. 49, 16548 Glienicke, DE-Tyskland VÖHRINGER, Verena, Fischergasse 17, 88364 Wolfegg, DE-Tyskland
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	DISUBSTITUTED BENZOTHIENYL-PYRROLOTRIAZINES AND THEIR USE AS FGFR KINASE INHIBITORS
(56)	References Cited:	WO-A1-00/71129 WO-A2-2007/061737 WO-A2-2007/079164

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)



5 hvor

R^1 er hydrogen, klor, metyl eller metoksy,

R^2 er hydrogen eller metoksy,

med det forbehold at minst én av R^1 og R^2 er forskjellig fra hydrogen,

G^1 representerer klor, (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -alkoksykarbonyl, 5-leddet aza-heteroaryl, eller gruppen $-CH_2-OR^3$, $-CH_2-NR^4R^5$ eller $-C(=O)-NR^4R^6$, hvor

R^3 er hydrogen, (C_1-C_4) -alkyl, (C_3-C_6) -cykloalkyl eller fenyl,

(i) nevnte (C_1-C_4) -alkyl er eventuelt substituert med hydroksy, (C_1-C_4) -alkoksy, hydroksykarbonyl, (C_1-C_4) -alkoksykarbonyl, amino, aminokarbonyl, mono- (C_1-C_4) -alkylaminokarbonyl, di- (C_1-C_4) -alkylaminokarbonyl, (C_3-C_6) -cykloalkyl eller opp til tre fluoratomer, og

(ii) nevnte (C_3-C_6) -cykloalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av (C_1-C_4) -alkyl, hydroksy og amino,

og

(iii) nevnte fenyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, cyano, trifluormetyl, trifluormetoksy, (C_1-C_4) -alkyl og (C_1-C_4) -alkoksy,

R^4 er hydrogen eller (C_1-C_4) -alkyl,

R^5 er hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkylkarbonyl, (C₃-C₆)-cykloalkyl eller 4- til 6-leddet heterocykloalkyl, hvor

(i) nevnte (C₁-C₄)-alkyl er eventuelt substituert med hydroksy, (C₁-C₄)-alkoksy, hydroksykarbonyl, (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl, aminokarbonyl, mono-(C₁-C₄)-alkylaminokarbonyl, di-(C₁-C₄) alkylaminokarbonyl eller (C₃-C₆)-cykloalkyl,

og

(ii) nevnte (C₃-C₆)-cykloalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av (C₁-C₄)-alkyl, hydroksy og amino,

og

(iii) nevnte 4- til 6-leddet heterosykloalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av (C₁-C₄)-alkyl, hydroksy, okso og amino,

R^6 er hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₆)-cykloalkyl eller 4- til 6-leddet heterocykloalkyl, hvor

(i) nevnte (C₁-C₄)-alkyl er eventuelt substituert med hydroksy, (C₁-C₄)-alkoksy, hydroksykarbonyl, (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl, amino, aminokarbonyl, mono-(C₁-C₄)-alkylaminokarbonyl, di-(C₁-C₄)-alkylaminokarbonyl eller (C₃-C₆)-cykloalkyl,

og

(ii) nevnte (C₃-C₆)-cykloalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av (C₁-C₄)-alkyl, hydroksy og amino,

og

(iii) nevnte 4- til 6-leddet heterosykloalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av (C₁-C₄)-alkyl, hydroksy, okso og amino,

eller

R^4 og R^5 , eller R^4 og R^6 , henholdsvis, er sammenføyet og, tatt sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet, danner en monocyklisk, mettet 4- til 7-leddet heterocykloalkylring som kan inneholde et andre heteroatom i ringen valgt fra N(R^7) og O, og som kan være substituert på ringkarbon-

atomer med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av (C₁-C₄)-alkyl, okso, hydroksy, amino og aminokarbonyl, og hvor

R⁷ er hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, formyl eller (C₁-C₄)-alkylkarbonyl,

5

og

G² representerer klor, cyano, (C₁-C₄)-alkyl, eller gruppen -CR^{8A}R^{8B}-OH, -CH₂-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR¹¹R¹² eller -CH₂-OR¹⁵, hvor

10 R^{8A} og R^{8B} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, cyklopropyl og cyklobutyl,
R⁹ er hydrogen eller (C₁-C₄)-alkyl,
R¹⁰ er hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkylkarbonyl, (C₃-C₆)-cykloalkyl eller 4- til 6-leddet heterocykloalkyl, hvor

15

(i) nevnte (C₁-C₄)-alkyl er eventuelt substituert med hydroksy, amino, aminokarbonyl, mono-(C₁-C₄)-alkylaminokarbonyl eller di-(C₁-C₄)-alkylaminokarbonyl,

og

20 (ii) nevnte (C₃-C₆)-cykloalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av (C₁-C₄)-alkyl, hydroksy og amino,

og

25 (iii) nevnte 4- til 6-leddet heterosykloalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av (C₁-C₄)-alkyl, hydroksy, okso og amino,

25

R¹¹ er hydrogen eller (C₁-C₄)-alkyl,

R¹² er hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₆)-cykloalkyl eller 4- til 6-leddet heterocykloalkyl, hvor

30

(i) nevnte (C₁-C₄)-alkyl er eventuelt substituert med hydroksy, amino, aminokarbonyl, mono-(C₁-C₄)-alkylaminokarbonyl eller di-(C₁-C₄)-alkylaminokarbonyl,

og

35

(ii) nevnte (C₃-C₆)-cykloalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av (C₁-C₄)-alkyl,

hydroksy og amino,

og

(iii) nevnte 4- til 6-leddet heterosykloalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av (C₁-C₄)-alkyl, hydroksy, okso og amino,

eller

R⁹ og R¹⁰, eller R¹¹ og R¹², henholdsvis, er sammenføyet og, tatt sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet, danner en monocyklisk, mettet 4- til 7-leddet heterocykloalkylring som kan inneholde et andre heteroatom i ringen valgt fra N(R¹³), O, S og S(O)₂, og som kan være substituert på ringkarbonatomene med opp til tre substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av fluor, (C₁-C₄)-alkyl, okso, hydroksy, amino og aminokarbonyl, og hvor

R¹³ er hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₆)-cykloalkyl, formyl eller (C₁-C₄)-alkylkarbonyl,

og

R¹⁵ er (C₁-C₄)-alkyl,

med det forbehold at G¹ ikke er klor når G² er klor eller cyano, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat og/eller solvat derav.

2. Forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1, hvor

R¹ er klor, metyl eller metoksy,

R² er hydrogen eller metoksy,

G¹ representerer klor, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl eller 5-leddet aza-heteroaryl valgt fra gruppen bestående av pyrazolyl, imidazolyl, oksazolyl, isoksazolyl og oksadiazolyl, eller representerer gruppen -CH₂-OR³ eller -CH₂-NR⁴R⁵, hvor

R³ er hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl eller (C₃-C₆)-cykloalkyl,

hvor nevnte (C₁-C₄)-alkyl er eventuelt substituert med hydroksy, (C₁-C₄)-alkoksy, hydroksykarbonyl, (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl, amino, aminokarbonyl, (C₃-C₆)-cykloalkyl eller opp til tre fluoratomer,

R⁴ er hydrogen eller (C₁-C₄)-alkyl,

R^5 er hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkylkarbonyl, (C₃-C₆)-cykloalkyl eller 5- eller 6-leddet heterocykloalkyl, hvor

(i) nevnte (C₁-C₄)-alkyl er eventuelt substituert med hydroksy, hydroksykarbonyl eller (C₃-C₆)-cykloalkyl,

og

(ii) nevnte 5- eller 6-leddet heterocykloalkyl er eventuelt substituert med okso,

eller

R^4 og R^5 er forbundet og, tatt sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet, danner en monocyklisk, mettet, 4- til 6-leddet heterocykloalkylring som kan inneholde et andre heteroatom i ringen valgt fra N(R^7) og O, og som kan være substituert på et ringkarbonatom med okso eller hydroksy, og hvor

R^7 er hydrogen eller (C₁-C₄)-alkyl,

og

G^2 representerer klor, cyano, (C₁-C₄)-alkyl, eller gruppen $-CR^{8A}R^{8B}-OH$, $-CH_2-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ eller $-CH_2-OR^{15}$, hvor

R^{8A} og R^{8B} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl og cyklopropyl,

R^9 er hydrogen eller metyl,

R^{10} er hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkylkarbonyl, (C₃-C₆)-cykloalkyl eller 5- eller 6-leddet heterocykloalkyl, hvor

(i) nevnte (C₁-C₄)-alkyl er eventuelt substituert med hydroksy eller aminokarbonyl,

og

(ii) nevnte 5- eller 6-leddet heterocykloalkyl er eventuelt substituert med okso,

R^{11} er hydrogen eller metyl,

R^{12} er hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₆)-cykloalkyl eller 5- eller 6-leddet heterocykloalkyl, hvor

- (i) nevnte (C₁-C₄)-alkyl er eventuelt substituert med hydroksy,
 og
 (ii) nevnte 5- eller 6-leddet heterocykloalkyl er eventuelt substituert med
 okso,

eller

R⁹ og R¹⁰, eller R¹¹ og R¹², henholdsvis, er sammenføyet og, tatt sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet, danner en monocyklisk, mettet, 4- til 6-leddet heterocykloalkylring som kan inneholde et andre heteroatom i ringen valgt fra N(R¹³), O, S og S(O)₂, og som kan være substituert på ringkarbonatomene med opp til tre substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av fluor, (C₁-C₄)-alkyl, okso, hydroksy, amino og aminokarbonyl, og hvor

R¹³ er hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, cyklopropyl, cyklobutyl, formyl eller (C₁-C₄)-alkylkarbonyl,

og

R¹⁵ er metyl eller etyl,

med det forbehold at G¹ ikke er klor når G² er klor eller cyano, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat og/eller solvat derav.

3. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1 eller 2, hvor

R¹ er metyl,

R² er metoksy,

G¹ representerer metyl, oksazol-5-yl eller gruppen -CH₂-OR³ eller -CH₂-NR⁴R⁵, hvor

R³ er hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, cyklopropyl eller cyklobutyl, hvor nevnte (C₁-C₄)-alkyl er eventuelt substituert med hydroksy, metoksy, etoksy, hydroksykarbonyl, metoksykarbonyl, etoksykarbonyl, amino, aminokarbonyl, cyklopropyl, cyklobutyl eller opp til tre fluoratomer, R⁴ er hydrogen, metyl eller etyl, R⁵ er hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, acetyl, cyklopropyl, cyklobutyl eller 2-oksopyrrolidin-3-yl, hvor nevnte (C₁-C₄)-alkyl er eventuelt substituert med hydroksy,

hydroksykarbonyl, cyklopropyl eller cyklobutyl,
eller

R^4 og R^5 er sammenføyet og, tatt sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet, danner en monocyklisk, mettet 5- eller 6-leddet heterocykloalkyl-ring som kan inneholde et andre heteroatom i ringen valgt fra NH og O, og som kan være substituert på et ringkarbonatom med okso eller hydroksy,

og

G^2 representerer metyl eller gruppen $-CR^{8A}R^{8B}-OH$, $-CH_2-NR^9R^{10}$ eller $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ hvor

R^{8A} og R^{8B} er uavhengig av hverandre hydrogen eller metyl,

R^9 er hydrogen,

R^{10} er hydrogen, (C_1-C_4) -alkyl, acetyl, cyklopropyl, cyklobutyl eller 2-oksopyrrolidin-3-yl,

hvor nevnte (C_1-C_4) -alkyl er eventuelt substituert med hydroksy eller aminokarbonyl,

R^{11} er hydrogen eller metyl,

R^{12} er hydrogen, (C_1-C_4) -alkyl, cyklopropyl, cyklobutyl eller 2-oksopyrrolidin-3-yl,

hvor nevnte (C_1-C_4) -alkyl er eventuelt substituert med hydroksy, eller

R^9 og R^{10} , eller R^{11} og R^{12} , henholdsvis, er sammenføyet og, tatt sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet, danner en monocyklisk, mettet, 4- til 6-leddet heterocykloalkylring som kan inneholde et andre heteroatom i ringen valgt fra $N(R^{13})$, O og $S(O)_2$, og som kan være substituert på ringkarbonatomene med opp til tre substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av fluor, metyl, okso, hydroksy, amino og aminokarbonyl, og hvor

R^{13} er hydrogen, formyl eller acetyl,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat og/eller solvat derav.

4. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, 2 eller 3, hvor

R^1 er metyl,

R^2 er metoksy,

G^1 representerer gruppen $-\text{CH}_2-\text{OR}^3$, hvor

R^3 er (C_1-C_4) -alkyl eventuelt substituert med hydroksy, amino eller aminokarbonyl,

5

og

G^2 representerer gruppen $-\text{CH}_2-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ eller $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ hvor

R^9 er hydrogen,

10

R^{10} er 2-oksopyrrolidin-3-yl,

eller

R^9 og R^{10} er sammenføyet og, tatt sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet, danner en piperazin-1-yl-, 3-oksopiperazin-1-yl- eller 4-acetylpiperazin-1-yl-ring,

15

R^{11} er hydrogen,

R^{12} er 2-oksopyrrolidin-3-yl,

eller

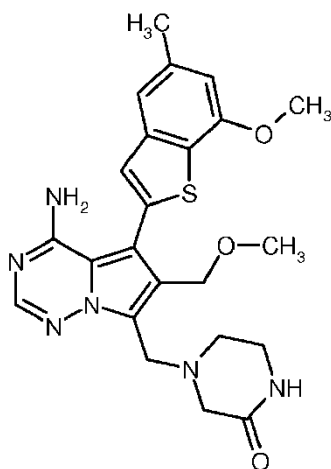
R^{11} og R^{12} er sammenføyet og, tatt sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet, danner en 3-hydroksyazetidin-1-yl-, 4-hydroksypiperidin-1-yl- eller 3-okso-piperazin-1-yl-ring,

20

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat og/eller solvat derav.

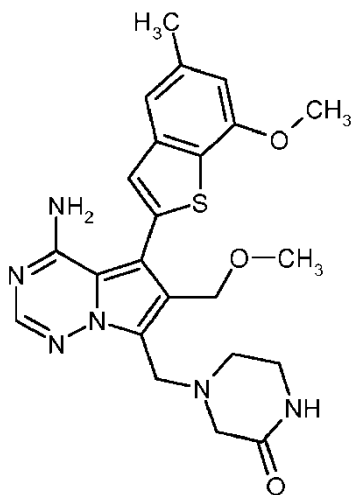
5. Forbindelse 4-{[4-amino-6-(metoksymetyl)-5-(7-metoksy-5-metyl-1-benzotiofen-2-yl)pyrrolo[2,1f-][1,2,4]-triazin-7-yl]metyl}piperazin-2-on ifølge krav 1 til 4,

25



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat, eller solvat derav.

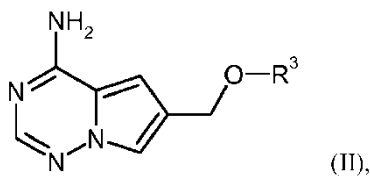
6. Forbindelse 4 -{[4-amino-6-(metoksymetyl)-5-(7-metoksy-5-metyl-1-benzotiofen-2-yl)pyrrolo[2,1 f]-[1,2,4]-triazin-7-yl] metyl}piperazin-2-on ifølge krav 1 til 5,



5

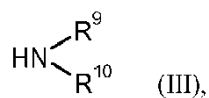
7. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) som definert i kravene 1 til 6, **karakterisert ved at**

[A] en 6-substituert 4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin med formel (II)



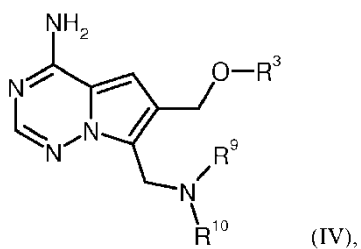
10

hvor R^3 har betydningen som angitt i krav 1 til 4,
først omsettes med formaldehyd og et amin med formel (III)

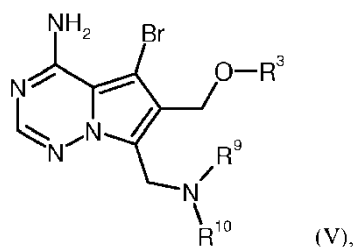


hvor R^9 og R^{10} har betydningene som angitt i krav 1 til 4,
i nærvær av en syre for å gi en forbindelse av formel (IV)

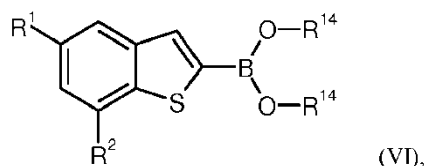
15



hvor R^3 , R^9 og R^{10} har betydningene som angitt i krav 1 til 4,
deretter bromeres til en forbindelse med formel (V)



5 hvor R^3 , R^9 og R^{10} har betydningene som angitt i krav 1 til 4,
og deretter kombineres med et benzotiofen-2-yl-boronat med formel (VI)

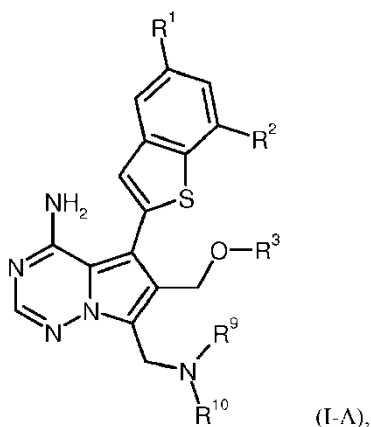


hvor R^1 og R^2 har betydningene som angitt i krav 1 til 4,

og

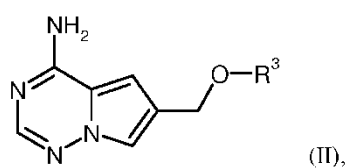
10 R^{14} representerer hydrogen eller (C_1-C_4) -alkyl, eller begge R^{14} -rester er
bundet sammen for å danne en $-(CH_2)_2-$, $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_3-$,
 $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ eller $-C(=O)-CH_2-N(CH_3)-CH_2-C(=O)-$ bro,

15 i nærvær av en palladiumkatalysator og en base for å gi den tilsiktede forbindelse
med formel (I-A)

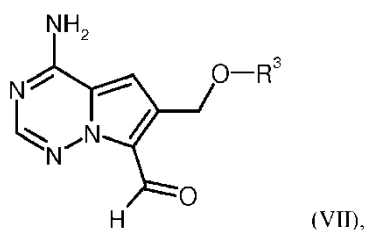


hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^9 og R^{10} har betydningene som angitt i krav 1 til 4,
eller

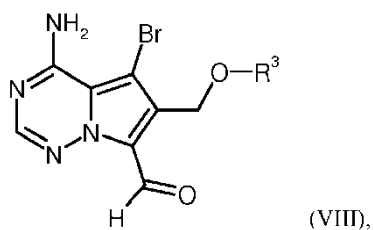
[B] et 6-substituert 4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin med formel (II)



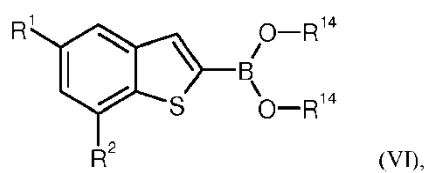
5 hvor R^3 har betydningen som angitt i krav 1 til 4,
 først formyleres med *N,N*-dimetylformamid i nærvær av fosforylchlorid, til et
 aldehyd med formel (VII)



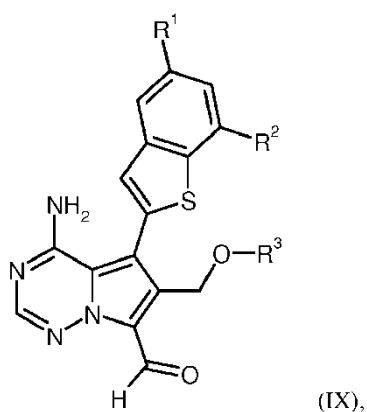
hvor R^3 har betydningen som angitt i krav 1 til 4,
 deretter bromeres til en forbindelse med formel (VIII)



10 hvor R^3 har betydningen som angitt i krav 1 til 4,
 og deretter kombineres med et benzotiofen-2-yl-boronat med formel (VI)

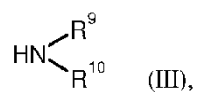


15 hvor R^1 , R^2 og R^{14} har betydningene som er angitt ovenfor,
 i nærvær av en palladiumkatalysator og en base for å gi en forbindelse med
 formel (IX)

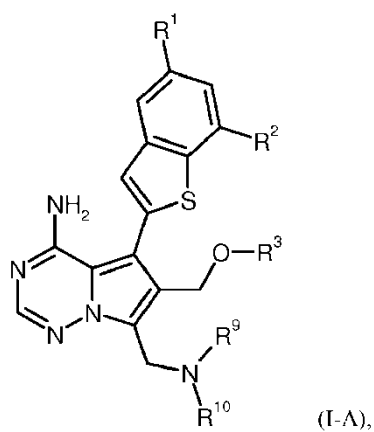


hvor R^1 , R^2 og R^3 har betydningene som angitt i krav 1 til 4,
som da er enten

5 [B-1] omsatt med et amin med formel (III)



hvor R^9 og R^{10} har betydningene som angitt i krav 1 til 4,
i nærvær av en syre og et reduksjonsmiddel for å gi den tilsiktede forbindelse
med formel (I-A)

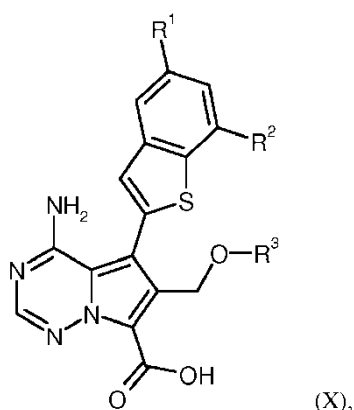


10

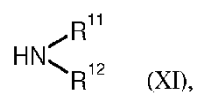
hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^9 og R^{10} har betydningene som angitt i krav 1 til 4,
eller

[B-2] oksyderes til en karboksylsyre med formel (X)

15

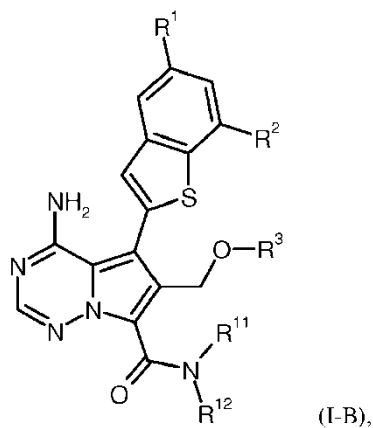


hvor R^1 , R^2 og R^3 har betydningene som angitt i krav 1 til 4,
og endelig kombineres med et amin med formel (XI)



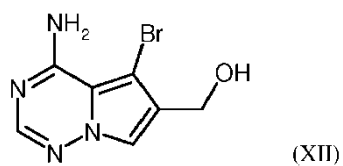
5

hvor R^{11} og R^{12} har betydningene som angitt i krav 1 til 4,
i nærvær av et kondenseringsmiddel for å gi den tilsiktede forbindelse med
formel (I-B)

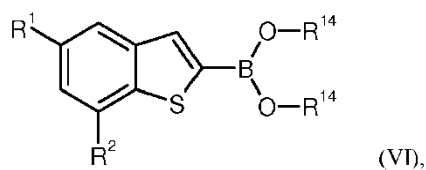


10

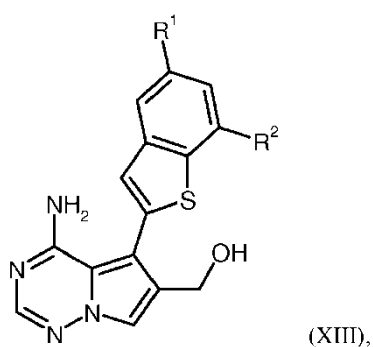
hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} og R^{12} har betydningene som angitt i krav 1 til 4,
eller
[C] en 6-substituert 4-amino-5-bromopyrrolo[2,1-f][1,2,4]-triazin med formel
(XII)



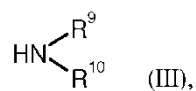
kombineres først med et benzotiofen-2-yl-boronat med formel (VI)



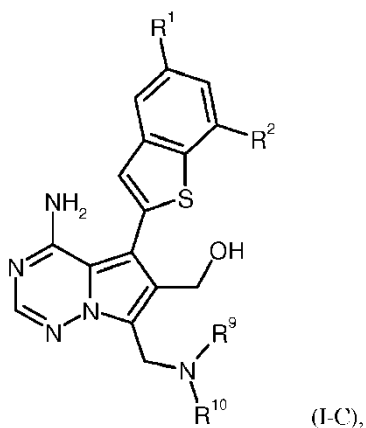
- 5 hvor R^1 , R^2 og R^{14} har betydningene som er angitt ovenfor,
i nærvær av en palladiumkatalysator og en base for å gi en forbindelse med
formel (XIII)



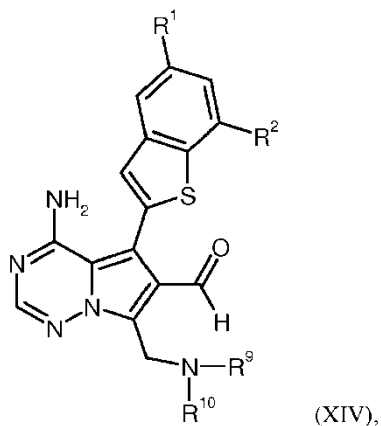
- 10 hvor R^1 og R^2 har betydningene som angitt i krav 1 til 4,
og deretter omsettes med formaldehyd og et amin med formel (III)



- 15 hvor R^9 og R^{10} har betydningene som angitt i krav 1 til 4,
i nærvær av en syre for å gi forbindelsen med formel (I-C)

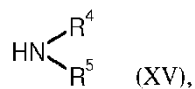


hvor R^1 , R^2 , R^9 og R^{10} har betydningene som angitt i krav 1 til 4,
som senere er enten
[C-1] oksyderes til et aldehyd med formel (XIV)



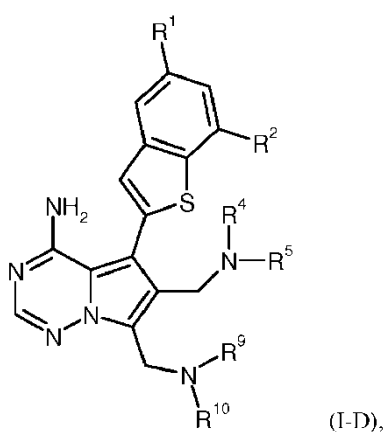
5

hvor R^1 , R^2 , R^9 og R^{10} har betydningene som angitt i krav 1 til 4,
og behandles med et amin med formel (XV)



10

hvor R^2 og R^5 har betydningene som angitt i krav 1 til 4,
i nærvær av en syre og et reduksjonsmiddel for å gi den tilsiktede forbindelse
med formel (I-D)

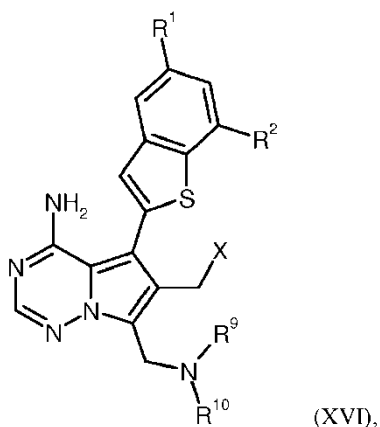


hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^9 og R^{10} har betydningene som angitt i krav 1 til 4,
eller

15

[C-2] omdannes til det tilsvarende 6-(halometyl)-derivat med formel (XVI)

5



hvor R^1 , R^2 , R^9 og R^{10} har betydningene som angitt i krav 1 til 4,

og

X er klor, brom eller jod,

10

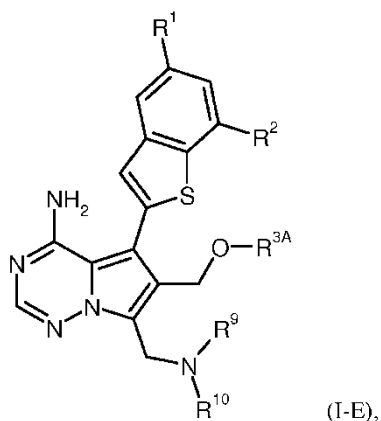
og behandles med en alkohol med formel (XVII)



15

hvor R^{3A} har betydningen av R^3 som angitt i krav 1 til 4, med unntak av hydrogen,

i nærvær av en base for å gi den tilsiktede forbindelse med formel (I-E)



20

hvor R^1 , R^2 , R^{3A} , R^9 og R^{10} har betydningene som er angitt ovenfor, eventuelt etterfulgt der det er hensiktsmessig av (i) separering av forbindelsene med

formel (I) oppnådd på denne måten, inn i deres respektive enantiomerer og/eller diastereomerer, og/eller (ii) konvertering av forbindelsene med formel (I) til deres respektive hydrater, solvater, salter og/eller hydrater eller solvater av salter ved behandling med de tilsvarende løsemidler og/eller syrer eller baser.

5

8. Forbindelse som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 6, for behandling og/eller forebygging av sykdommer.

10

9. Forbindelse som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 6, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling og/eller forebygging av kreft og tumorsykdommer.

10. Anvendelse av en forbindelse som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 6, for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling og/eller forebygging av kreft og tumorsykdommer.

15

11. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 6, og en eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser.

20

12. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11, videre omfattende ett eller flere ytterligere terapeutiske midler.

13. Farmasøytisk sammensetning som definert i krav 11 eller 12, for behandling og/eller forebygging av kreft og tumorsykdommer.