



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3519401 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*C07D 401/14 (2006.01)*  
*A61K 31/4439 (2006.01)*  
*A61P 11/12 (2006.01)*  
*C07D 471/14 (2006.01)*  
*C07D 498/14 (2006.01)*

Norwegian Industrial Property Office

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                | 2022.01.31                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2021.09.29                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (86) | European Application Nr.                                             | 17792230.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2017.09.29                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2019.08.07                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (30) | Priority                                                             | 2016.09.30, US, 201662402838 P, 2016.10.19, US, 201662410353 P<br>2016.10.31, US, 201662415409 P, 2016.11.09, US, 201662419935 P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (84) | Designated Contracting States:                                       | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|      | Designated Extension States:                                         | BA ; ME                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|      | Designated Validation States:                                        | MA ; MD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| (73) | Proprietor                                                           | Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (72) | Inventor                                                             | ALCACIO, Timothy, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA<br>BAEK, Minson, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA<br>GROOTENHUIS, Peter, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA<br>HADIDA RUAH, Sara, Sabina, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA<br>HUGHES, Robert, M., 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA<br>KESHAVARZ-SHOKRI, Ali, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA<br>MCAULEY-AOKI, Rachel, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA<br>MCCARTNEY, Jason, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA<br>MILLER, Mark, Thomas, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA<br>VAN GOOR, Fredrick, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA<br>ZHANG, Beili, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA<br>ANDERSON, Corey, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA<br>CLEVELAND, Thomas, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA<br>FRIEMAN, Bryan, A., 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA<br>KHATUYA, Haripada, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA<br>JOSHI, Pramod, Virupax, 13023 Old West Avenue, San Diego, CA 92129, USA<br>KRENITSKY, Paul, John, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA<br>MELILLO, Vito, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA<br>PIERRE, Fabrice, Jean Denis, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA |

TERMIN, Andreas, P., 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA  
UY, Johnny, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA  
ZHOU, Jinglan, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA  
ABELA, Alexander, Russell, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA  
BUSCH, Brett, Bradley, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA  
PARASELLI, Prasuna, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA  
SIESEL, David, Andrew, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA

(74) Agent or Attorney OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

---

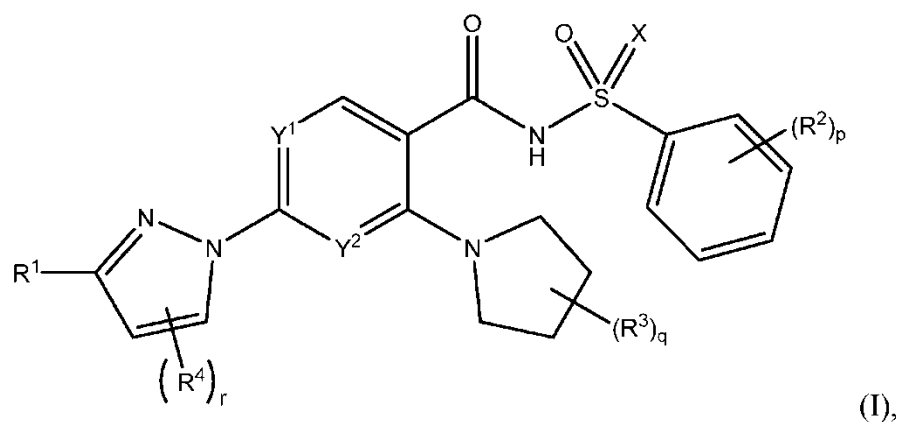
(54) Title **MODULATOR OF CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, METHODS OF TREATMENT, AND PROCESS FOR MAKING THE MODULATOR**

(56) References  
Cited: US-A1- 2016 095 858

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

**Patentkrav**

1. Forbindelse med formel I:



et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterisert derivat av hvilket som  
5 helst av de ovennevnte, hvor:

- én av  $Y^1$  og  $Y^2$  er N og den andre er CH;
- **X** er valgt fra O, NH og N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)-grupper;
- **R<sup>1</sup>** er valgt fra  $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n(\text{Ring A})_{n+1}$ -grupper,

10

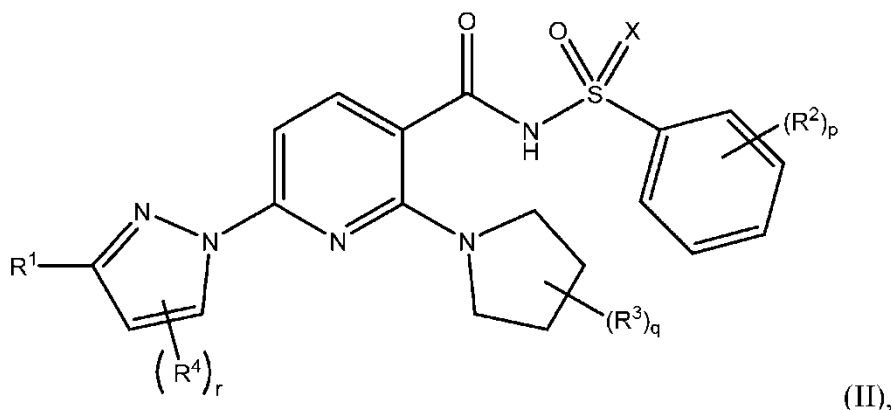
hvor hver **Ring A** er uavhengig valgt fra C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cykloalkylgrupper valgfritt  
substituert med én eller flere substituenten hver uavhengig valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-  
alkylgrupper, halogenerte C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper og halogener, og

hvor hver **R** er uavhengig valgt fra H, OH og C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper valgfritt  
substituert med ett eller flere halogener;

15

- hver **R<sup>2</sup>** er uavhengig valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-  
alkoksygrupper, halogener og cyano;
- hver **R<sup>3</sup>** er uavhengig valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper valgfritt substituert  
med én eller flere OH-grupper;
- hver **R<sup>4</sup>** er uavhengig valgt fra halogener;
- k er 0 eller 1;
- 20 - r er 0 eller 1;
- m er 0, 1, 2 eller 3;
- n er 0 eller 1;
- p er 0, 1, 2, 3, 4 eller 5; og
- q er 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen har formel II:



et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor:

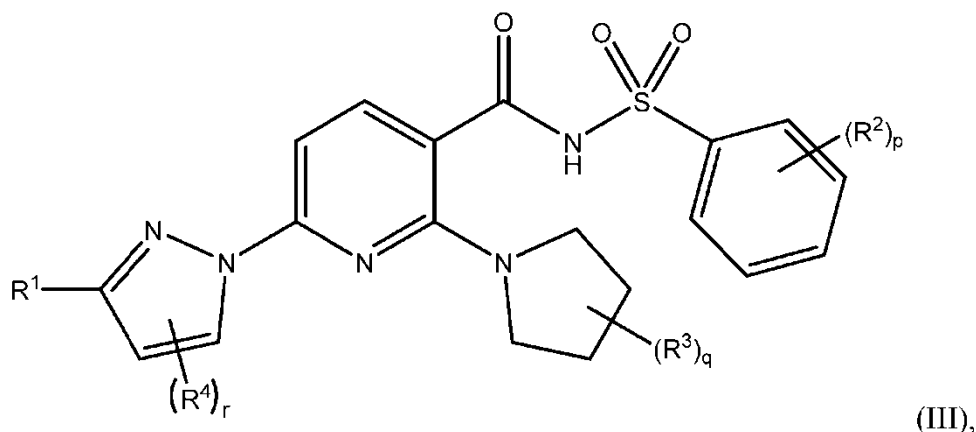
- 5
- **X** er valgt fra O, NH og N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)-grupper;
  - **R<sup>1</sup>** er valgt fra -(CR<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-O-(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(CR)<sub>n</sub>(**Ring A**)<sub>n+i</sub>-grupper,

hvor hver **Ring A** er uavhengig valgt fra C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere substituenten hver uavhengig valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper, halogenerte C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper og halogener, og

- 10
- hvor hver **R** er uavhengig valgt fra H, OH, og C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper valgfritt substituert med ett eller flere halogener;

- 15
- hver **R<sup>2</sup>** er uavhengig valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkoksygrupper, halogener og cyano;
  - hver **R<sup>3</sup>** er uavhengig valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere OH-grupper;
  - hver **R<sup>4</sup>** er uavhengig valgt fra halogener;
  - k er 0 eller 1;
  - r er 0 eller 1;
  - m er 0, 1, 2 eller 3;
  - 20
  - n er 0 eller 1;
  - p er 0, 1, 2, 3, 4 eller 5; og
  - q er 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8.

3. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen har formel III:



et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor:

- 5        -        **R<sup>1</sup>** er valgt fra  $-(\text{CR}_2)_k\text{-O-(CR}_2)_m(\text{CR})_n(\text{Ring A})_{n+i}-$ grupper,

hvor hver **Ring A** er uavhengig valgt fra C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere substituenten hver uavhengig valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper, halogenerte C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper og halogener, og

- 10        hver **R** er uavhengig valgt fra H, OH, og C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper valgfritt substituert med ett eller flere halogener;

- 15        -        hver **R<sup>2</sup>** er uavhengig valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkoksygrupper, halogener og cyano;
- hver **R<sup>3</sup>** er uavhengig valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere OH-grupper;
- hver **R<sup>4</sup>** er uavhengig valgt fra halogener;
- k er 0 eller 1;
- r er 0 eller 1;
- m er 0, 1, 2 eller 3;
- n er 0 eller 1;
- 20        -        p er 0, 1, 2, 3, 4 eller 5; og
- q er 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8.

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de

ovennevnte, hvor hvis **R<sup>2</sup>** er cyano, da er **R<sup>2</sup>** *meta eller para* i forhold til svovelatomet.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor:

- hver **Ring A** er uavhengig valgt fra C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere substituenten hver uavhengig valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper, halogenerte C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper og halogener, og
- 10 - hver **R** er uavhengig valgt fra H og OH;
- hver **R<sup>2</sup>** er uavhengig valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkoksygrupper og halogener;
- **R<sup>4</sup>** er F;
- k er 0;
- 15 - p er 0, 1 eller 2;
- q er 0, 1, 2, 3 eller 4;
- r er 0; og

hvor m og n er ikke samtidig 0.

6. Forbindelse ifølge krav 5, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor:

- **R<sup>1</sup>** er valgt fra -O—(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-**Ring A**-grupper,

hvor **Ring A** er valgt fra C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cykloalkylgrupper grupper valgfritt substituert med én eller flere substituenten hver uavhengig valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper, halogenerte C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper og halogener,

25 og

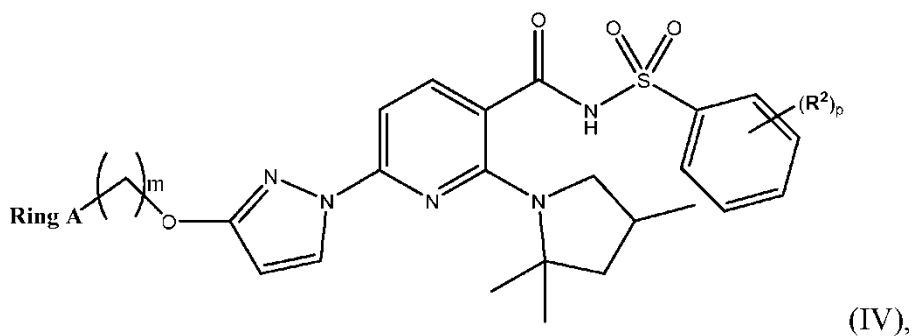
- m er 1 eller 2.

7. Forbindelse ifølge krav 6, et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor hver **R<sup>3</sup>** er en metylgruppe og q er 3 eller 4.

30

8. Forbindelse ifølge krav 7 som har formel IV:

5



et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor:

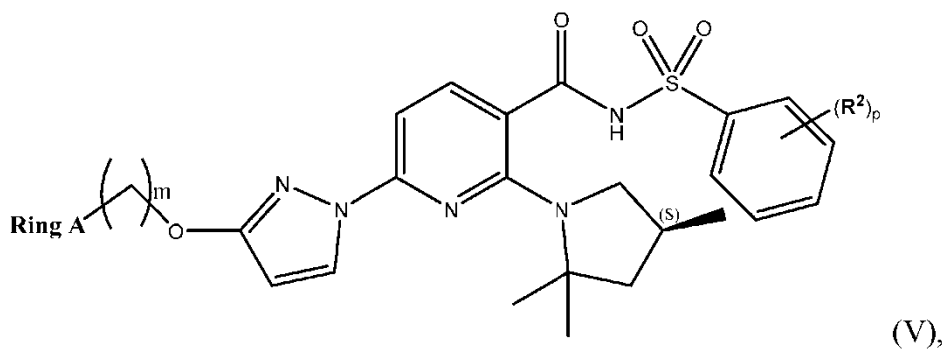
- **Ring A** er valgt fra C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere substituenten hver uavhengig valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper, halogenerte C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper og halogener; og
- hver **R<sup>2</sup>** er uavhengig valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper, OH, F, Cl og Ci-C<sub>2</sub>-alkoksygrupper;
- m er 1 eller 2; og
- p er 0, 1, eller 2.

9. Forbindelse ifølge krav 8, hvor:

(a) p er 0 eller 1; eller

(b) p er 0.

10. Forbindelse ifølge krav 8 som har formel V:



et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor:

- **Ring A** er valgt fra C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere substituenten hver uavhengig valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper, halogenerte C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper og halogener; og
- hver **R<sup>2</sup>** er uavhengig valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper, OH, F, Cl, og Ci-C<sub>2</sub>-alkoksygrupper;
- m er 1 eller 2; og
- p er 0, 1, eller 2.

11. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor hver **R<sup>2</sup>** er uavhengig valgt fra CH<sub>3</sub>, OH, F og OCH<sub>3</sub>.

12. Forbindelse ifølge krav 11, et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor:

(a) p er 0 eller 1; eller

(b) p er 0.

13. Forbindelse ifølge krav 10, et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor:

(a) **Ring A** er en cyklopropylgruppe substituert med en halogenert C<sub>1</sub>-alkylgruppe eller en halogenert C<sub>2</sub>-alkylgruppe; eller

(b) **Ring A** er en cyklopropylgruppe substituert med en CF<sub>3</sub>-gruppe; eller

(c) m er 1, **Ring A** er en cyklopropylgruppe substituert med en CF<sub>3</sub>-gruppe, p er 0 eller 1, og **R<sup>2</sup>**, hvis den foreligger, er en metylgruppe, en hydroksygruppe eller en metoksygruppe; eller

(d) m er 2, **Ring A** er en C<sub>3</sub> cykloalkylgruppe substituert med en CF<sub>3</sub>-gruppe, p er 0 eller 1, og **R<sup>2</sup>**, hvis den foreligger, er en metylgruppe, en hydroksygruppe eller en metoksygruppe; eller

(e) m er 2, **Ring A** er en cyklopropylgruppe substituert med en CF<sub>3</sub>-gruppe, og p er 0; eller

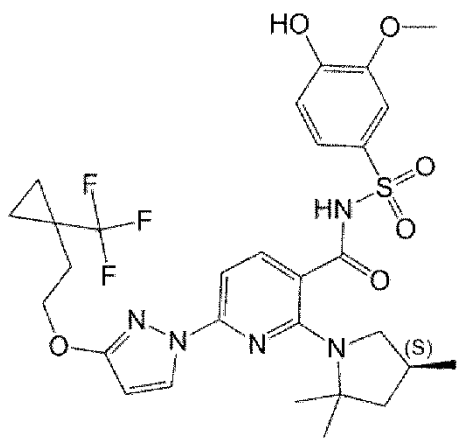
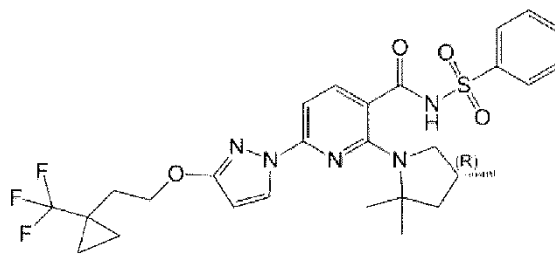
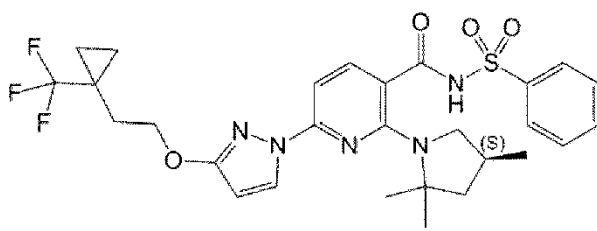
(f) **Ring A** er valgt fra C<sub>5</sub>-bicykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere substituenten hver uavhengig valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper, halogenerte C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper, og halogener; eller

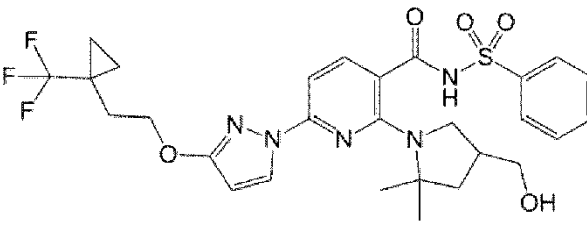
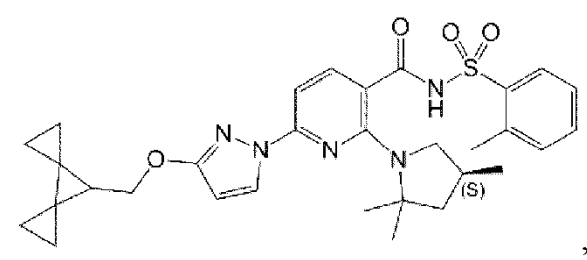
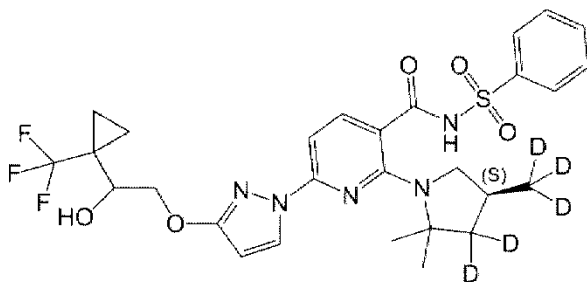
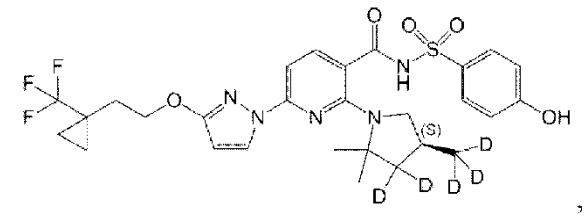
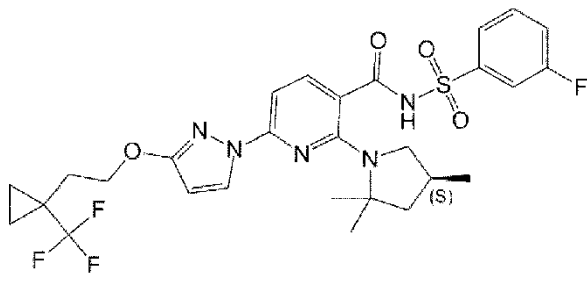
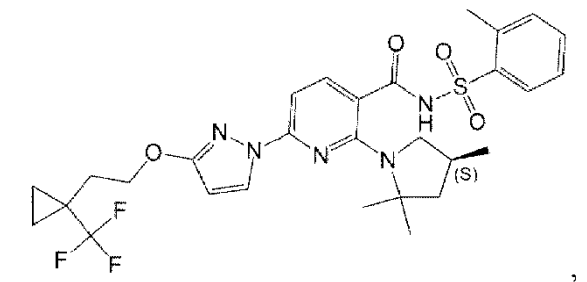
5 (g) **Ring A** er en C<sub>5</sub>-bicykloalkylgruppe valgfritt substituert med et halogen; eller

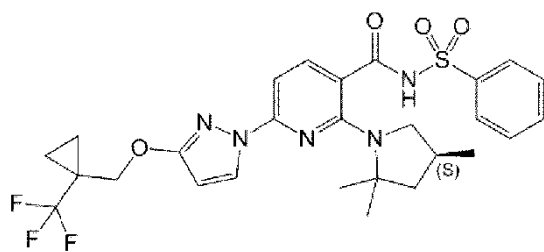
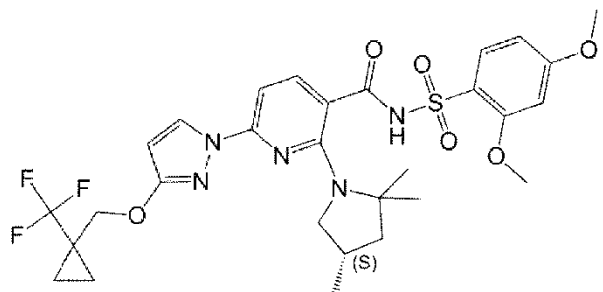
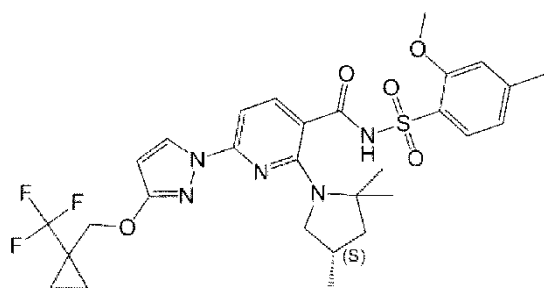
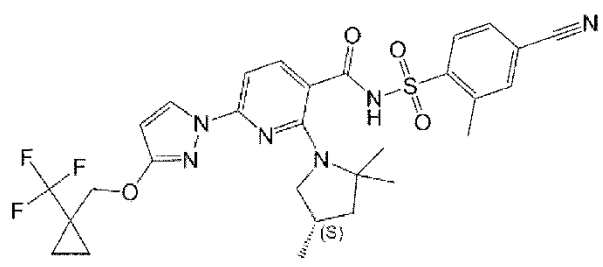
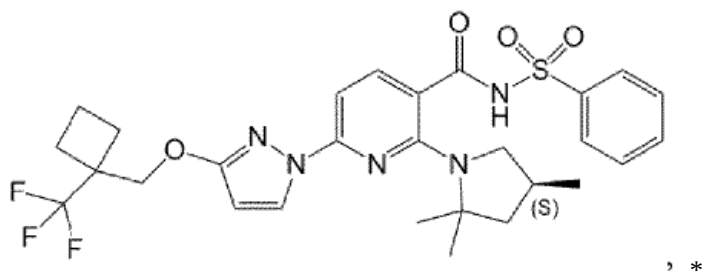
(h) **Ring A** er valgt fra C<sub>7</sub>-bicykloalkylgrupper og C<sub>7</sub>-tricykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere substituenten hver uavhengig valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper, halogenerte C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper og halogener; eller

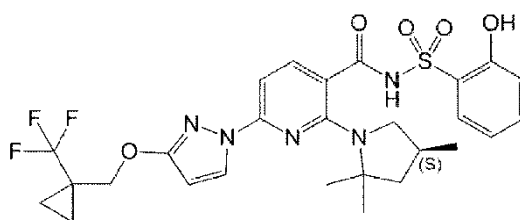
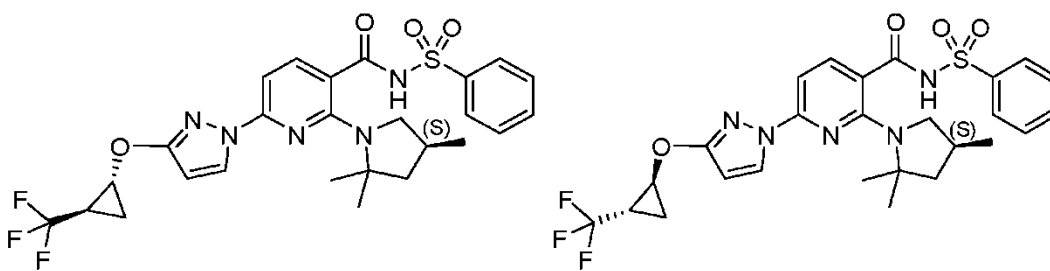
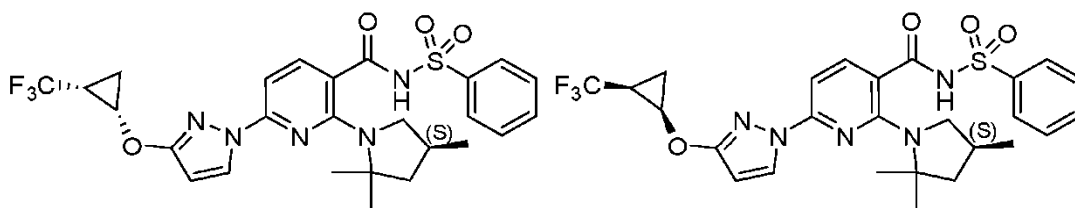
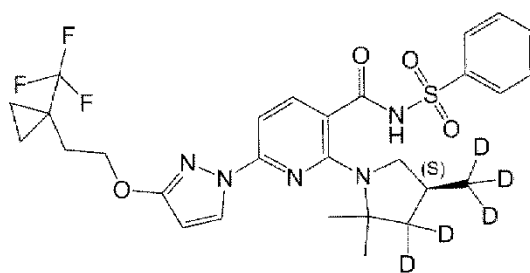
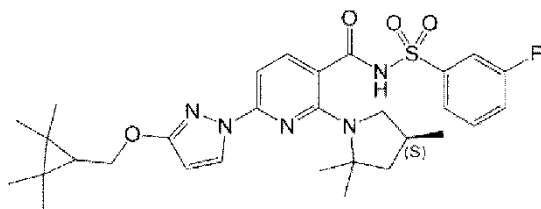
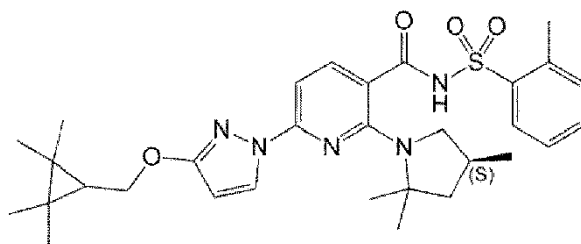
(i) **Ring A** er en usubstituert C<sub>7</sub>-tricykloalkylgruppe.

10 14. Forbindelse ifølge krav 1 som har en formel valgt fra hvilken som helst av formelene avbildet nedenfor:

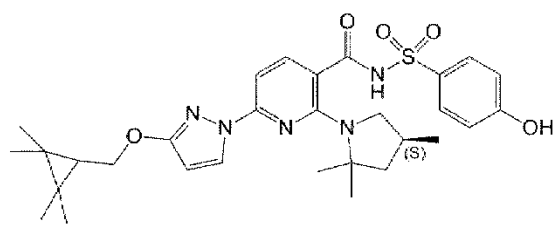
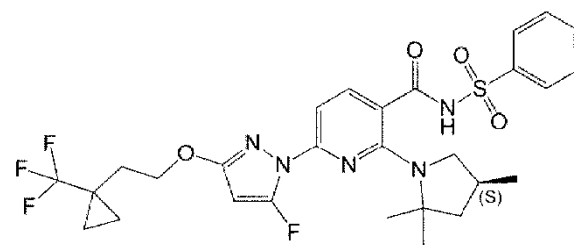
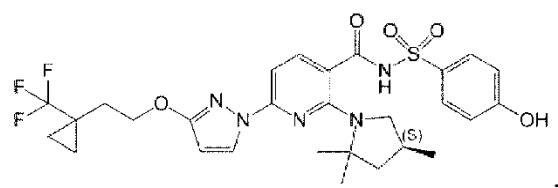
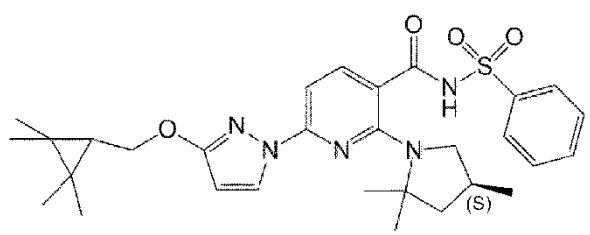
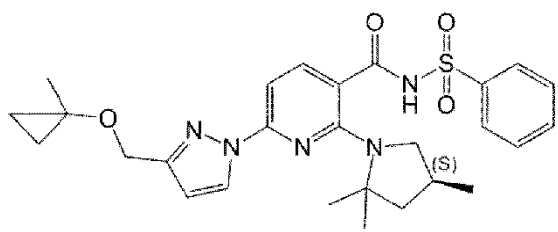
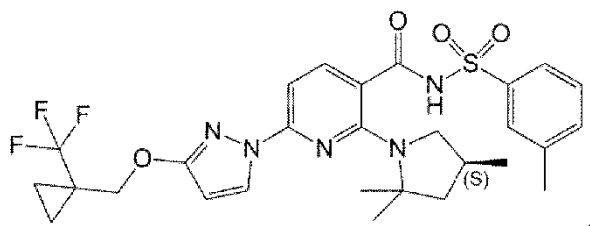


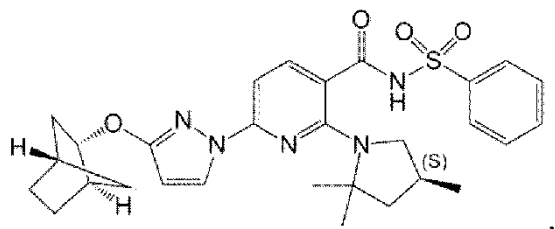
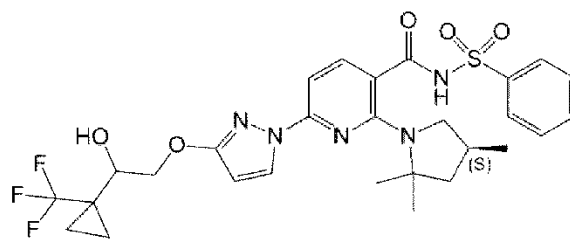
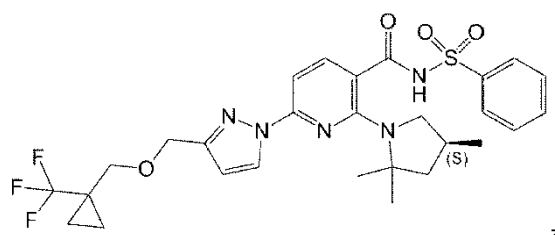
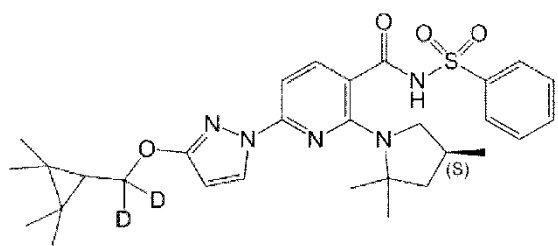
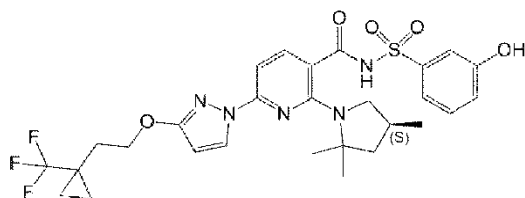
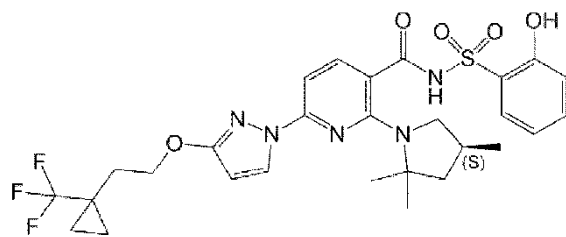


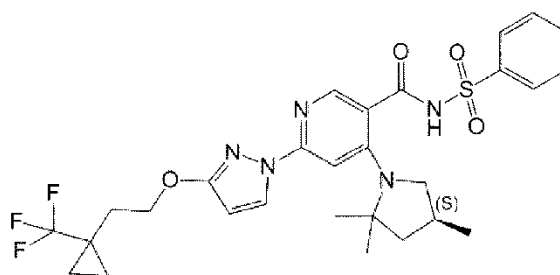
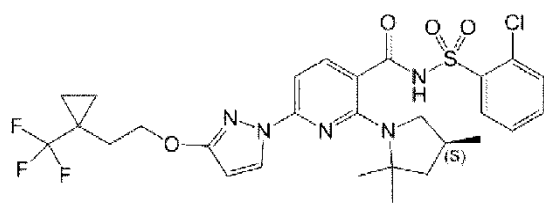
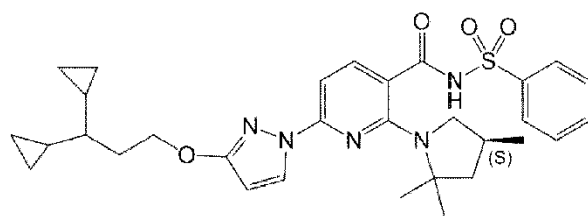
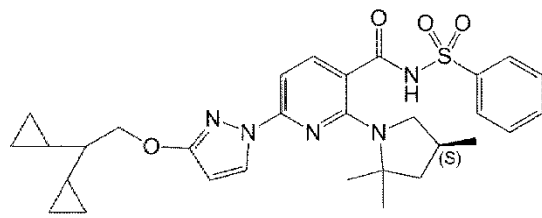
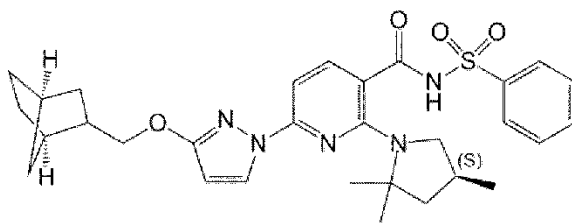




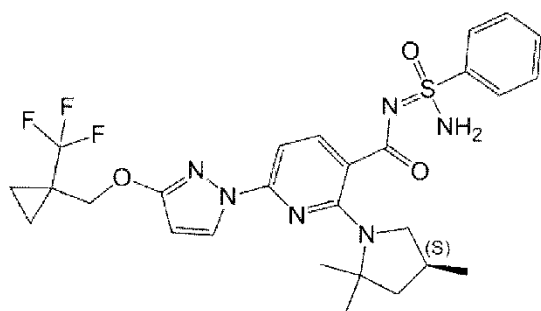




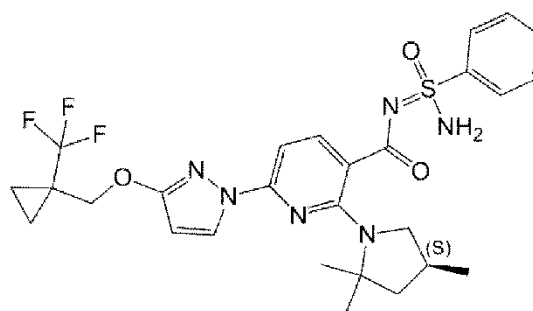




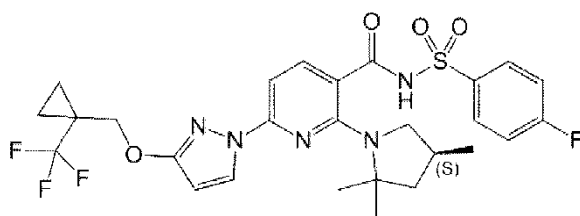
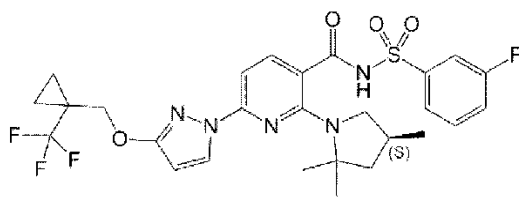
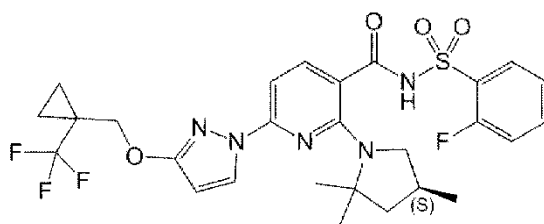
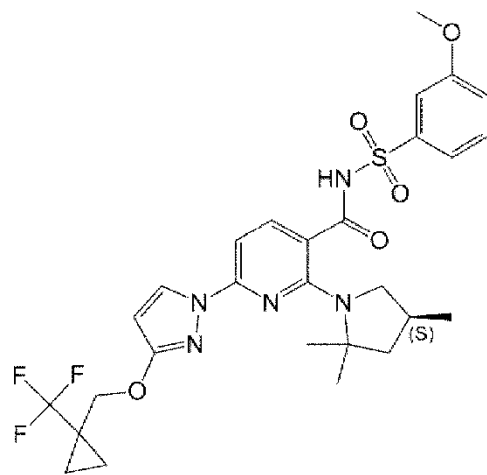
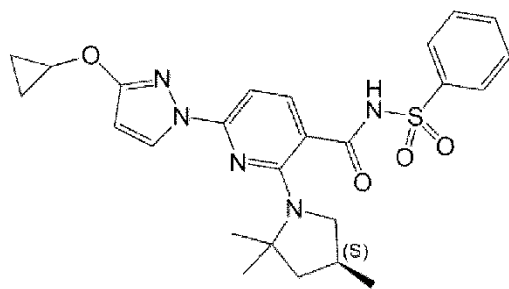
5

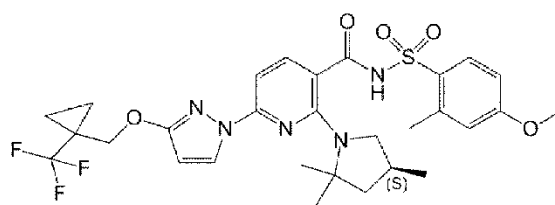
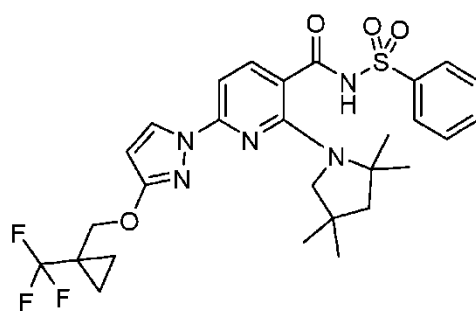
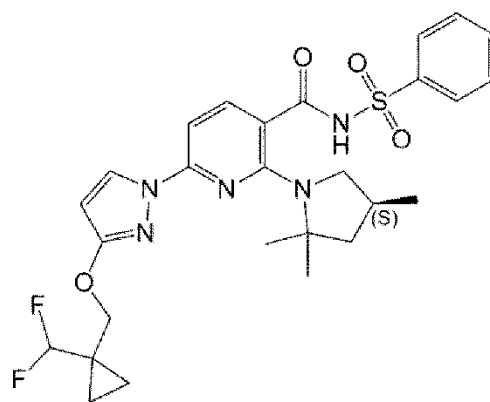
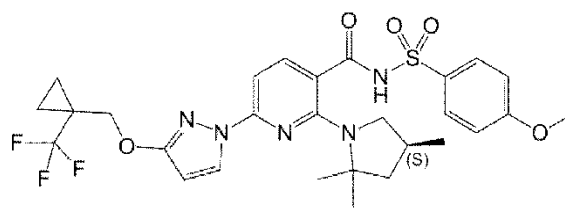
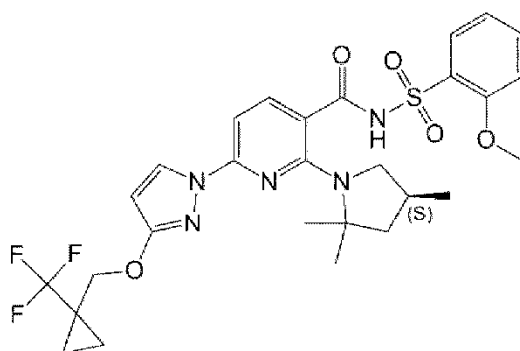


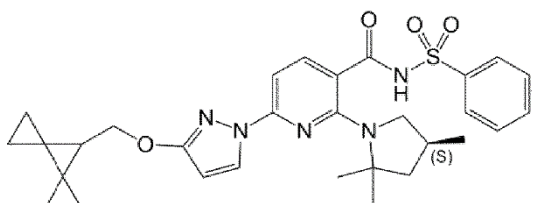
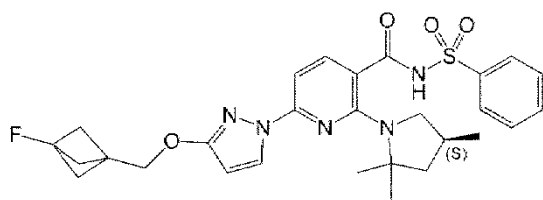
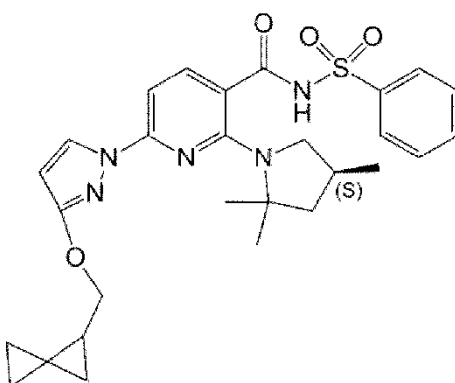
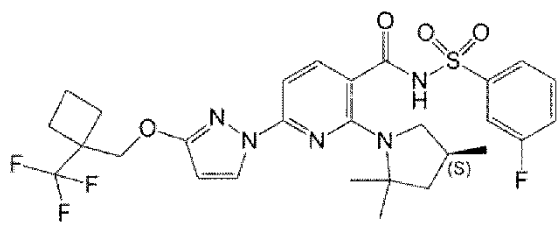
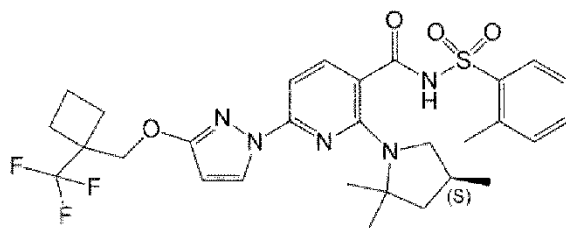
diastereomer 1



diastereomer 2



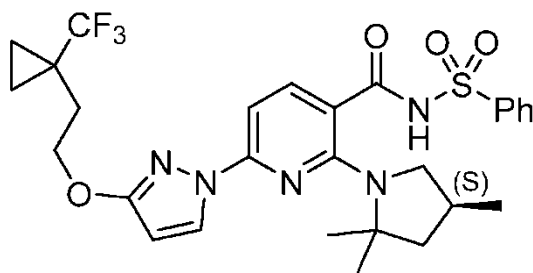




5

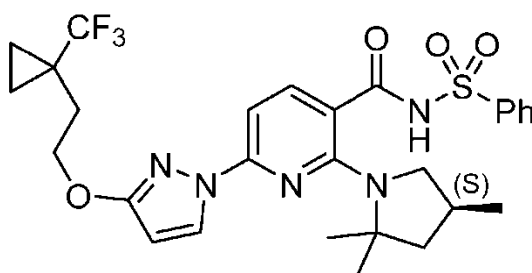
et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte.

15. Forbindelse ifølge krav 1 som har den følgende formel:



et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte.

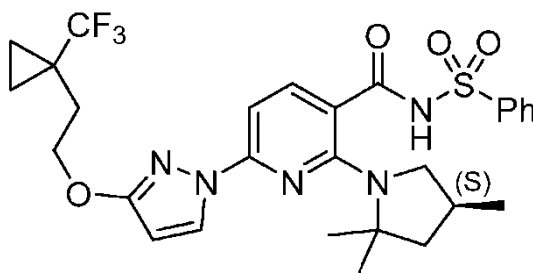
16. Forbindelse ifølge krav 15 som har den følgende formel:



5

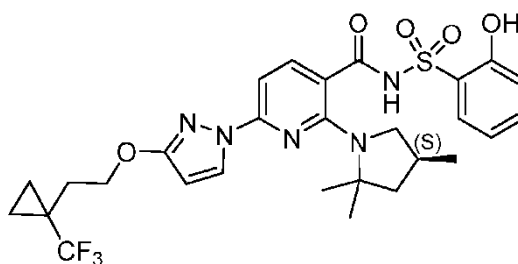
i form av et farmasøytisk akseptabelt salt.

17. Forbindelse ifølge krav 15 som har den følgende formel:



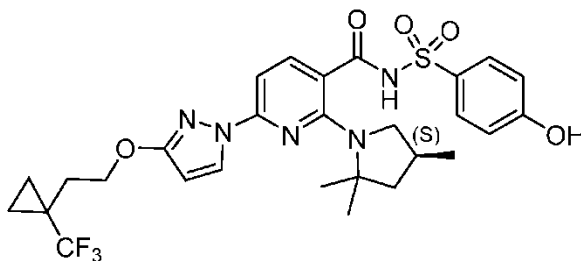
18. Forbindelse ifølge krav 1 som har:

10 (a) den følgende formel:



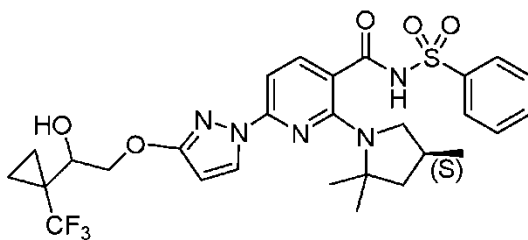
et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte; eller

(b) den følgende formel:



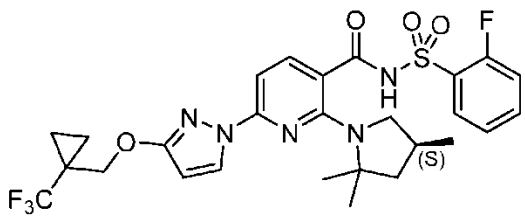
5 et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte; eller

(c) den følgende formel:



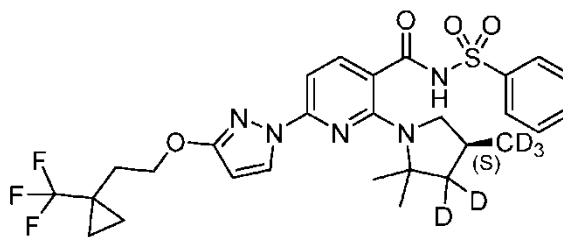
10 et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte; eller

(d) den følgende formel:



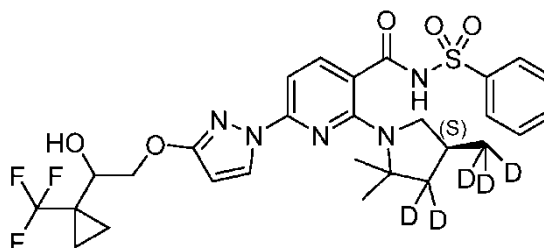
et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte; eller

15 (e) den følgende formel:



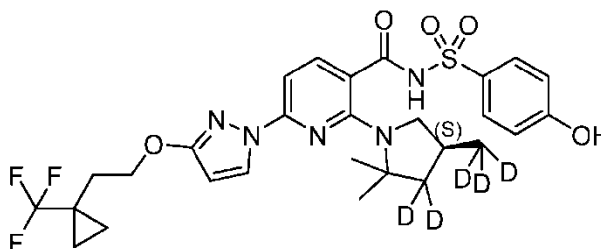
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

(f) den følgende formel:



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller

(g) den følgende formel:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 19. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, ifølge krav 15.

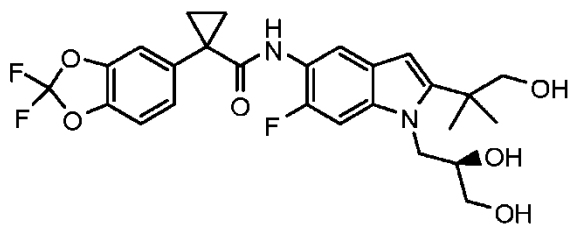
20. Farmasøytisk sammensetning omfattende et farmasøytisk akseptabelt salt ifølge krav 16.

15

21. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge krav 17.

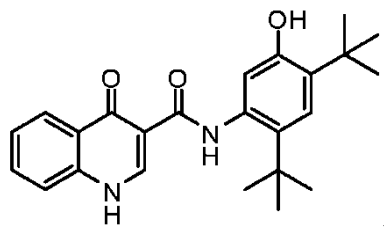
22. Farmasøytisk sammensetning omfattende minst én forbindelse valgt fra forbindelser ifølge et hvilket som helst av kravene 1-18, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, og valgfritt én eller flere av:

5 (a) Forbindelse II:



et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte;

(b) Forbindelse III:



10

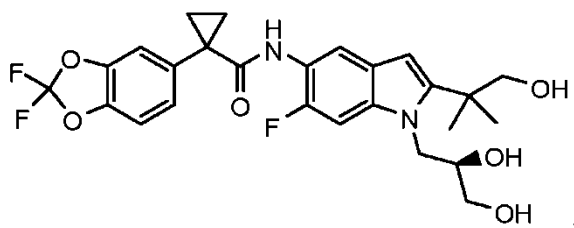
et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte; og

(c) en farmasøytisk akseptabel bærer.

23. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 22, omfattende en forbindelse ifølge krav 15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og valgfritt én eller flere av:

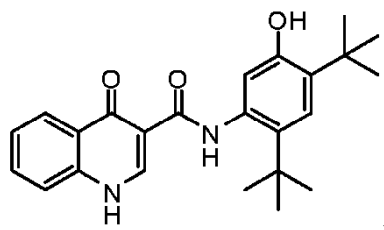
15

(a) Forbindelse II:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

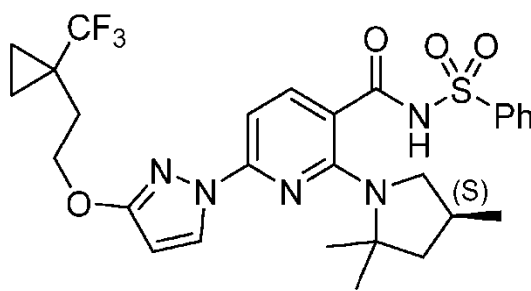
(b) Forbindelse III:



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og

(c) en farmasøytisk akseptabel bærer.

24. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 23, hvor forbindelsen som har formel:

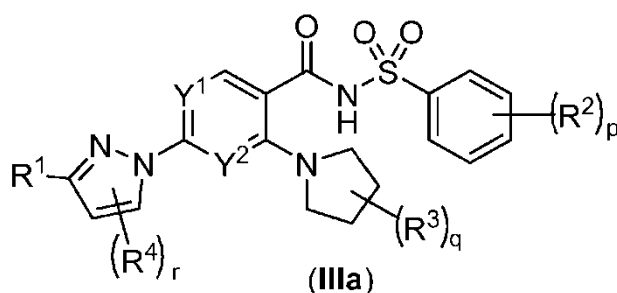


10 er i form av et farmasøytisk akseptabelt salt.

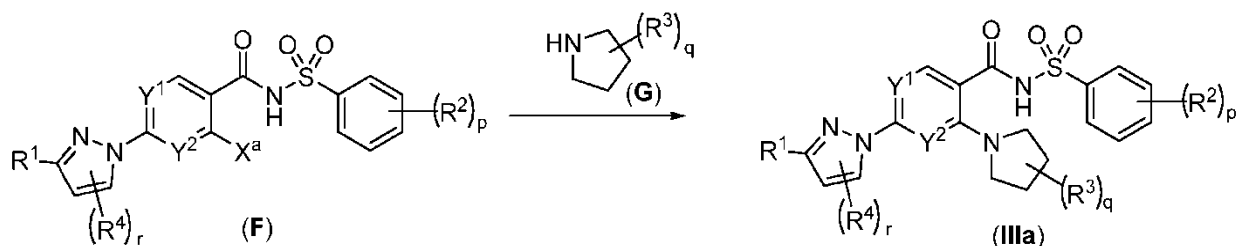
25. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 22 for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling av cystisk fibrose.

26. Forbindelse, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterated  
15 derivat av hvilket som helst av de ovennevnte ifølge krav 15, for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling av cystisk fibrose.

27. Farmasøytisk akseptabelt salt ifølge krav 16 for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling av cystisk fibrose.
28. Forbindelse ifølge krav 17 for anvendelse i en fremgangsmåte ved  
5 behandling av cystisk fibrose.
29. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 19 for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling av cystisk fibrose.
- 10 30. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 20 for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling av cystisk fibrose.
31. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 21 for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling av cystisk fibrose.  
15
32. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 22 for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling av cystisk fibrose.
33. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 23 for anvendelse i en  
20 fremgangsmåte ved behandling av cystisk fibrose.
34. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 24 for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling av cystisk fibrose.
- 25 35. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel (IIIa):



- et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, omfattende å omsette en forbindelse med formel (F) eller et salt derav med en forbindelse med formel (G) eller et salt derav for å generere  
30 nevnte forbindelse med formel (IIIa) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte:



hvor i hver av de nevnte formlene:

- én av  $Y^1$  og  $Y^2$  er N og den andre er CH;
- hver  $R^1$  er uavhengig valgt fra  $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n(Ring\ A)_{n+1}-$  grupper,

5

hvor hver **Ring A** er uavhengig valgt fra  $C_3$ - $C_{10}$ -cykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere substituenten hver uavhengig valgt fra  $C_1$ - $C_2$ -alkylgrupper, halogenerte  $C_1$ - $C_2$ -alkylgrupper og halogener, og

hvor hver  $R$  er uavhengig valgt fra H, OH og  $C_1$ - $C_2$ -alkylgrupper valgfritt substituert med ett eller flere halogener;

10

- hver  $R^2$  er uavhengig valgt fra  $C_1$ - $C_2$ -alkylgrupper, OH,  $C_1$ - $C_2$ -alkoksygrupper, halogener og cyano;
- hver  $R^3$  er uavhengig valgt fra  $C_1$ - $C_2$ -alkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere OH-grupper;
- hver  $R^4$  er uavhengig valgt fra halogener;
- $X^a$  er valgt fra F eller Cl;
- hver k er uavhengig 0 eller 1;
- hver r er uavhengig 0 eller 1;
- hver m er uavhengig 0, 1, 2 eller 3;
- hver n er uavhengig 0 eller 1;
- hver p er uavhengig 0, 1, 2, 3, 4 eller 5; og
- hver q er uavhengig 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8; valgfritt, hvor hver  $Y^2$  er uavhengig N; og hver  $Y^1$  er uavhengig CH.

15

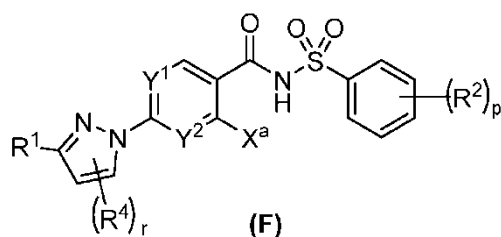
20

36. Fremgangsmåte ifølge krav 35, hvor nevnte omsetning av en forbindelse med formel (F) eller et salt derav med en forbindelse med formel (G) eller et salt derav utføres i nærvær av en base.

25

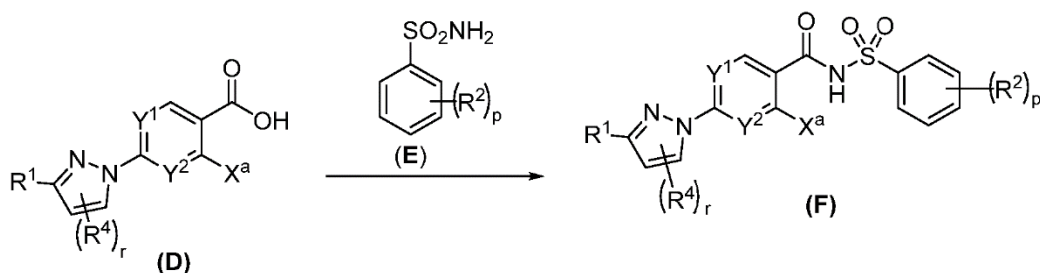
37. Fremgangsmåte ifølge krav 35 eller 36, hvor det brukes et salt av forbindelsen med formel (G); valgfritt hvor nevnte salt av forbindelsen med formel (G) er et HCl-salt av en forbindelse med formel (G).

5 38. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel (F) eller et salt derav:



eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, omfattende å omsette en forbindelse med formel (D) eller salt derav med en forbindelse med formel (E) eller et salt derav for å generere en forbindelse med formel (F) eller et salt derav:

10



hvor i hver av formlene ovenfor:

- én av Y<sup>1</sup> og Y<sup>2</sup> er uavhengig N og den andre er uavhengig CH;
- 15 - hver **R<sup>1</sup>** er uavhengig valgt fra  $-(\text{CR}_2)_k-\text{O}-(\text{CR}_2)_m(\text{CR})_n(\text{Ring A})_{n+1}-$  grupper,

hvor hver **Ring A** er uavhengig valgt fra C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere substituenten hver uavhengig valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper, halogenerte C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper og halogener, og

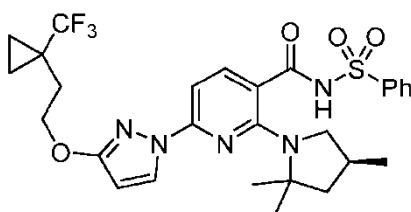
20 hvor hver R er uavhengig valgt fra H, OH og C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper valgfritt substituert med ett eller flere halogener;

- hver **R<sup>2</sup>** er uavhengig valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkoksygrupper, halogener og cyano;
- hver **R<sup>4</sup>** er uavhengig valgt fra halogener;
- X<sup>a</sup> er valgt fra F eller Cl;
- 5 - hver k er uavhengig 0 eller 1;
- hver r er uavhengig 0 eller 1;
- hver m er uavhengig 0, 1, 2 eller 3;
- hver n er uavhengig 0 eller 1; og
- hver p er uavhengig 0, 1, 2, 3, 4 eller 5; valgfritt, hvor hver Y<sup>2</sup> er
- 10 uavhengig N; og hver Y<sup>1</sup> er uavhengig CH.

39. Fremgangsmåte ifølge krav 38, hvor nevnte omsetning av en forbindelse med formel (D) eller et salt derav med en forbindelse med formel (E) eller salt derav utføres i nærvær av en base; eller omfatter å omsette en forbindelse med

15 formel (D-1) med et koblingsmiddel og deretter med en forbindelse med formel (E-1) i nærvær av en base.

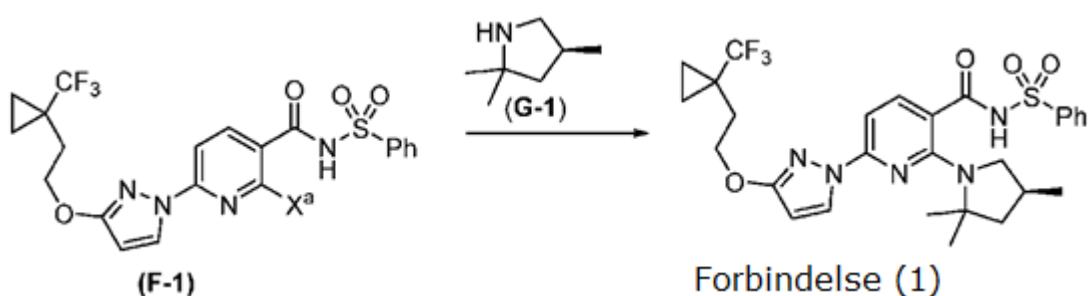
40. Fremgangsmåte ifølge krav 35, som er en fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse med den følgende formel:



20

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, omfattende å omsette en forbindelse med formel (F-1) eller et salt derav, hvor X<sup>a</sup> er valgt fra F eller Cl, med en forbindelse med formel (G-1) eller et salt derav, for å generere nevnte forbindelse eller et farmasøytisk

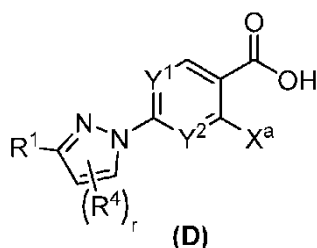
25 akseptabelt salt derav eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte:



42. Fremgangsmåte ifølge krav 38, som er en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (F-1) eller et salt derav:

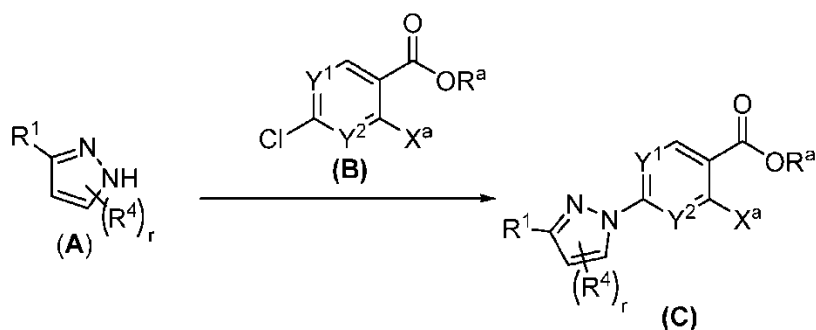


44. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel (D) eller et salt derav:



eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, omfattende:

- (i) å omsette en forbindelse med formel (A) eller et salt derav med en forbindelse med formel (B) eller et salt derav for å generere en forbindelse med formel (C) eller et salt derav:



og

- (ii) hydrolysere  $\text{—C(O)OR}^a$ -gruppen av en forbindelse med formel (C) for å generere en forbindelse med formel (D) eller et salt derav, hvor i hver av de nevnte formler:

- én av  $\text{Y}^1$  og  $\text{Y}^2$  er uavhengig N og den andre er uavhengig CH;
- hver  $\mathbf{R}^1$  er uavhengig valgt fra  $\text{—(CR}_2)_k\text{—O—(CR}_2)_m\text{(CR)}_n\text{(Ring A)}_{n+1}\text{—}$  grupper,

hvor hver **Ring A** er uavhengig valgt fra  $\text{C}_3\text{—C}_{10}$ -cykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere substituenten hver uavhengig valgt fra  $\text{C}_1\text{—C}_2$ -alkylgrupper, halogenerte  $\text{C}_1\text{—C}_2$ -alkylgrupper og halogener, og

hvor hver  $\mathbf{R}$  er uavhengig valgt fra H, OH og  $\text{C}_1\text{—C}_2$ -alkylgrupper valgfritt substituert med ett eller flere halogener;

- hver  $\mathbf{R}^4$  er uavhengig valgt fra halogener;

- hver  $R^a$  er uavhengig valgt fra  $C_1$ - $C_4$ -alkyl;
- hver  $X^a$  er uavhengig valgt fra F eller Cl;
- hver k er uavhengig 0 eller 1;
- hver r er uavhengig 0 eller 1;
- 5    - hver m er uavhengig 0, 1, 2 eller 3; og
- hver n er uavhengig 0 eller 1;

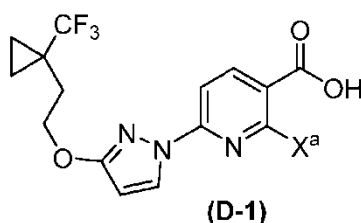
valgfritt, hvor hver  $Y^2$  er uavhengig N; og hver  $Y^1$  er uavhengig CH.

45.    Fremgangsmåte ifølge krav 44, hvor hydrolysen av  $-C(O)OR^a$ -gruppen utføres i nærvær av en base;

- 10    valgfritt hvor nevnte omsetning av en forbindelse med formel (A) eller et salt derav med en forbindelse med formel (B) eller salt derav utføres i nærvær av en base.

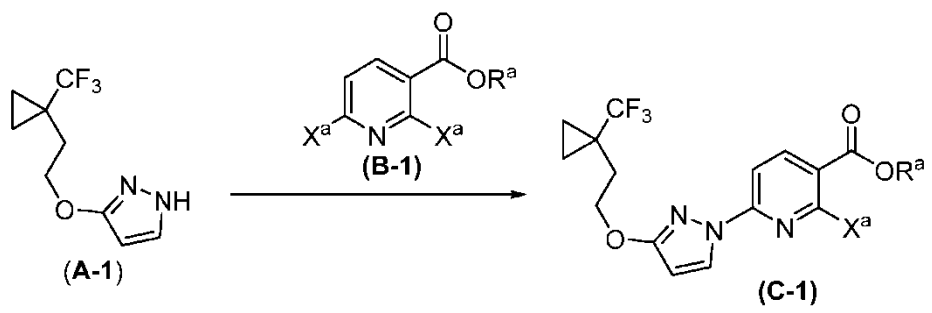
46.    Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 44 eller 45, hvor  $R^a$  er etyl eller *t*-butyl.

- 15    47.    Fremgangsmåte ifølge krav 44 som er en fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel (D-1) eller et salt derav:



eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, omfattende:

- (i)    å omsette en forbindelse med formel (A-1) eller et salt derav og en  
 20    forbindelse med formel (B-1) eller et salt derav for å generere en forbindelse med formel (C-1) eller et salt derav:



og

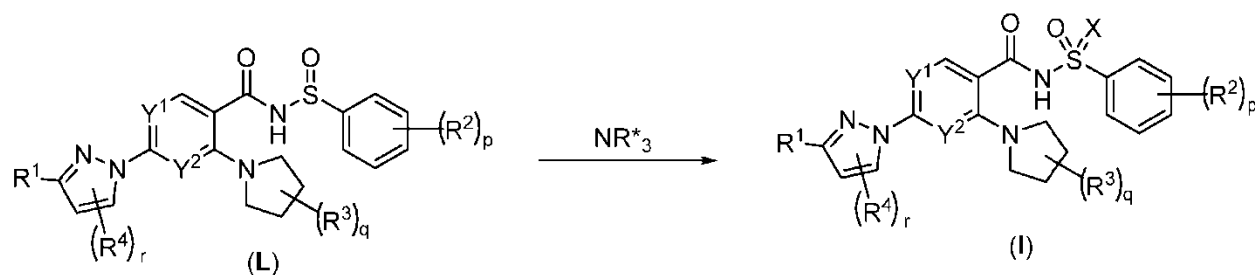
(ii) hydrolysere  $-C(O)OR^a$ -gruppen av en forbindelse med formel (C-1) eller et salt derav for å generere en forbindelse med formel (D-1) eller et salt derav,

- 5 hvor hver  $R^a$  er uavhengig valgt fra  $C_1$ - $C_4$ -alkyl; og hver  $-X^a$  er uavhengig valgt fra F eller Cl;

valgfritt hvor hydrolysen av  $-C(O)OR^a$ -gruppen utføres i nærvær av en base.

48. Fremgangsmåte ifølge krav 47, hvor nevnte omsetning av en forbindelse med formel (A-1) eller et salt derav og en forbindelse med formel (B-1) eller et salt derav utføres i nærvær av en base; valgfritt hvor  $R^a$  er etyl eller *t*-butyl.
- 10

49. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterated derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, omfattende å omsette en forbindelse med formel (L) eller et salt derav med  $NR^*_3$ :
- 15



hvor i hver av de nevnte formlene:

- X er NH eller  $N(C_1-C_4\text{-alkyl})$ ;
- én av  $Y^1$  og  $Y^2$  er uavhengig N og den andre er uavhengig CH;

- hver **R<sup>1</sup>** er uavhengig valgt fra  $-(\text{CR}_2)_k\text{-O-(CR}_2)_m(\text{CR})_n(\text{Ring A})_{n+1}$ -grupper,

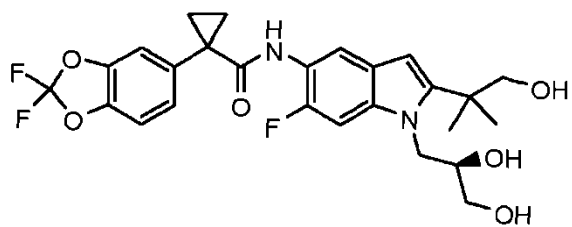
hvor hver **Ring A** er uavhengig valgt fra C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere substituenten hver uavhengig valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper, halogenerte C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper og halogener, og

hvor hver **R** er uavhengig valgt fra H, OH og C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper valgfritt substituert med ett eller flere halogener;

- hver **R<sup>2</sup>** er uavhengig valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkoksygrupper, halogener og cyano;
- hver **R<sup>3</sup>** er uavhengig valgt fra C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere OH-grupper;
- hver **R<sup>4</sup>** er uavhengig valgt fra halogener;
- R\* er H eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl.
- X<sup>a</sup> er valgt fra F eller Cl;
- hver k er uavhengig 0 eller 1;
- hver r er uavhengig 0 eller 1;
- hver m er uavhengig 0, 1, 2 eller 3;
- hver n er uavhengig 0 eller 1;
- hver p er uavhengig 0, 1, 2, 3, 4 eller 5; og
- hver q er uavhengig 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8.

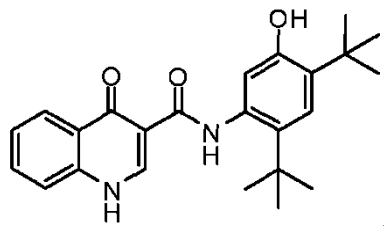
50. Minst én forbindelse valgt fra forbindelser ifølge et hvilket som helst av kravene 1-18, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, og valgfritt én eller flere av:

(a) Forbindelse II:



et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte; og

(b) Forbindelse III:



et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller et deuterisert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte;

5 for anvendelse ved behandling av cystisk fibrose. $\alpha$