



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3752510 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 513/22 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

C07D 515/22 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.03.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.12.07
(86)	European Application Nr.	19707648.2
(86)	European Filing Date	2019.02.14
(87)	The European Application's Publication Date	2020.12.23
(30)	Priority	2018.02.15, US, 201862631453 P
(84)	Designated Contracting States:	AL; AT; BE; BG; CH; CY; CZ; DE; DK; EE; ES; FI; FR; GB; GR; HR; HU; IE; IS; IT; LI; LT; LU; LV; MC; MK; MT; NL; NO; PL; PT; RO; RS; SE; SI; SK; SM; TR
	Designated Extension States:	BA; ME
	Designated Validation States:	KH; MA; MD; TN
(73)	Proprietor	Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA
(72)	Inventor	CLEMENS, Jeremy J., 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA ABELA, Alexander Russell, 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA ANDERSON, Corey Don, 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA BUSCH, Brett B., 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA CHEN, Weichao George, 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA CLEVELAND, Thomas, 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA COON, Timothy Richard, 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA FRIEMAN, Bryan, 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA GHIRMAI, Senait G., 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA GROOTENHUIS, Peter, 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA GULEVICH, Anton V., 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA HADIDA RUAH, Sara Sabina, 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA HSIA, Clara Kuang-Ju, 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA KANG, Ping, 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA KHATUYA, Haripada, 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA MCCARTNEY, Jason, 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA MILLER, Mark Thomas, 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA PARASELLI, Prasuna, 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA PIERRE, Fabrice, 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA SWIFT, Sara E., 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA TERMIN, Andreas, 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA UY, Johnny, 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA VOGEL, Carl V., 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA ZHOU, Jinglan, 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA

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

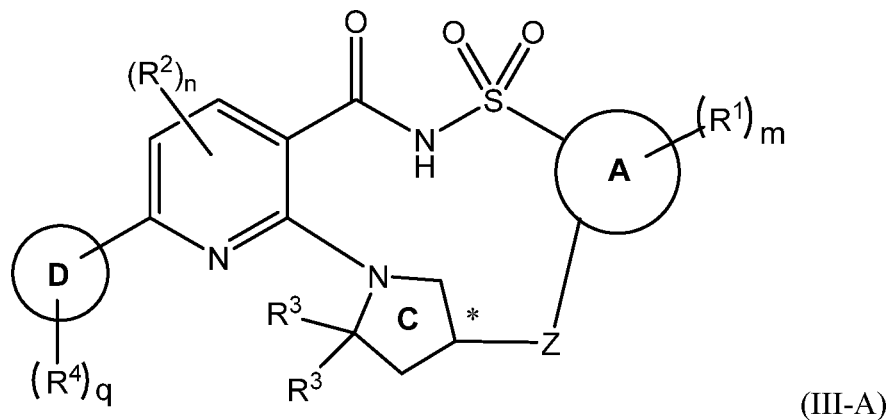
(54) Title **MACROCYCLES AS MODULATORS OF CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF, THEIR USE IN THE TREATMENT OF CYCSTIC FIBROSIS, AND PROCESS FOR MAKING THEM**

(56) References
Cited: WO-A1-2017/173274
US-A1- 2016 095 858
WO-A1-2018/064632
WO-A1-2018/107100

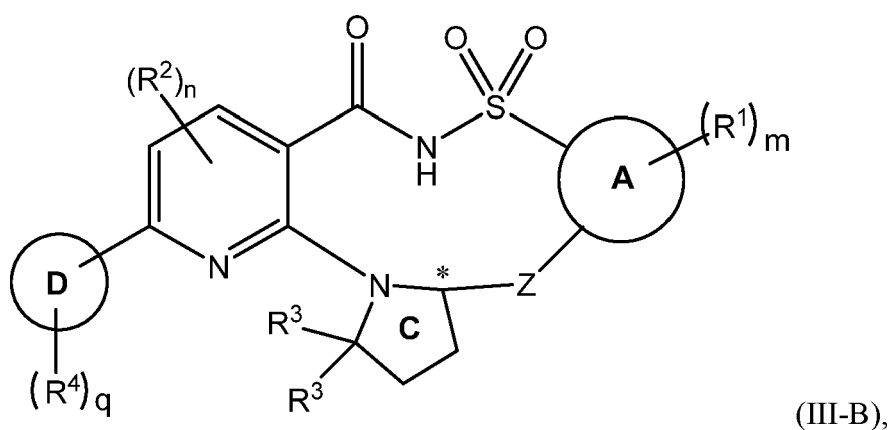
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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 (III-A) eller (III-B):



eller



5

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

- karbonatomet merket med * har S-stereokjemi eller R-stereokjemi;
- Ring A er et fenyl, en 5-leddet heteroarylring eller en 6-leddet heteroarylring;
- Ring D er en fenylring, en 5-leddet heterocyklylring, en 6-leddet heterocyklylring, en 5-leddet heteroarylring eller en 6-leddet heteroarylring;

10

- hver R^1 er uavhengig valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -alkoksylder, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkoksylder, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;
 - m er 0, 1, 2, 3 eller 4;
- 5
- hver R^2 er uavhengig valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -alkoksylder, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkoksylder, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;
 - n er 0, 1 eller 2;
 - hver R^3 er metyl;
- 10
- hver R^4 er uavhengig valgt fra halogener, en oksogruppe, en hydroksylgruppe, en cyanogruppe og $-(Y)_k-R^7$ -grupper, eller valgfritt danner to R^4 , sammen med atomet eller atomene som de er bundet til, en 5- til 6-leddet sykloalkyl- eller heterocyklylring som valgfritt og uavhengig kan være substituert med én eller flere grupper valgt fra halogener, C_1 - C_2 -alkylgrupper, halogenalkylgrupper, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylder og C_1 - C_2 -halogenalkoksylder, hvor:
- 15
- k er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;
 - hver Y er uavhengig valgt fra $C(R^5)(R^6)$ -grupper, -O- og -NR^a-grupper, hvor et heteroatom i $-(Y)_k-R^7$ ikke er bundet til et annet heteroatom i $-(Y)_k-R^7$, hvor:
- 20
- hver R^5 og R^6 er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, en hydroksylgruppe, C_1 - C_4 -alkylgrupper og C_3 - C_5 -sykloalkylgrupper, eller R^5 og R^6 på samme karbon danner sammen en C_3 - C_5 -sykloalkylgruppe eller okso;
- 25
- hver av R^5 og R^6 er valgfritt uavhengig substituert med én eller flere grupper valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, halogener, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylder og C_1 - C_2 -halogenalkoksylder; og

- hver R^a er uavhengig valgt fra hydrogen og C_1 - C_2 -alkylgrupper; og

- R^7 er valgt fra hydrogen, halogener, en cyanogruppe og C_3 - C_{10} -cykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere grupper valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper og halogener;

5 - q er 1 eller 2;

- Z er en toverdig linker med formel $(L)_r$, hvor:

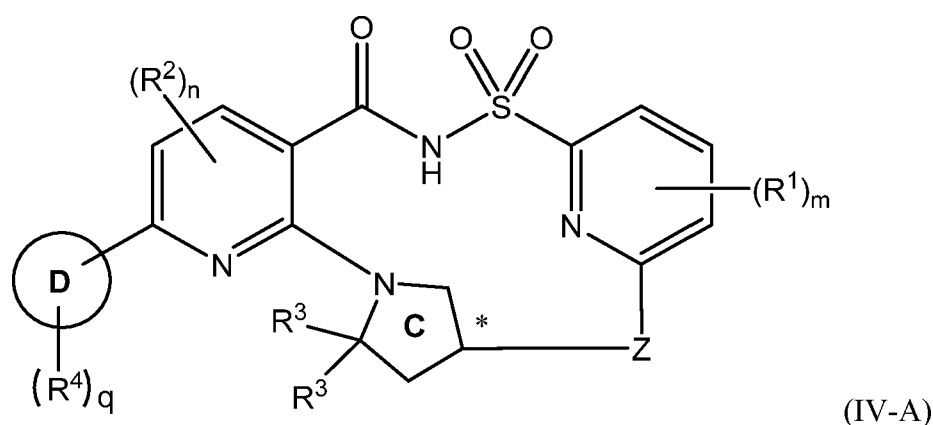
- r er 3, 4 eller 5;

- hver L er uavhengig valgt fra $C(R^8)(R^9)$ -grupper, -O- og -NR^b-grupper, hvor et heteroatom i Z ikke er bundet til et annet heteroatom i Z, hvor:

10 - hver R^8 og R^9 er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, C_1 - C_2 -alkylgrupper, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylderiver og C_1 - C_2 -halogenalkoksylderiver; og

- hver R^b er uavhengig valgt fra hydrogen og C_1 - C_2 -alkylgrupper.

2. Forbindelse ifølge krav 1, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et
15 deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor forbindelsen med formel (III-A) er en forbindelse med formel IV-A:

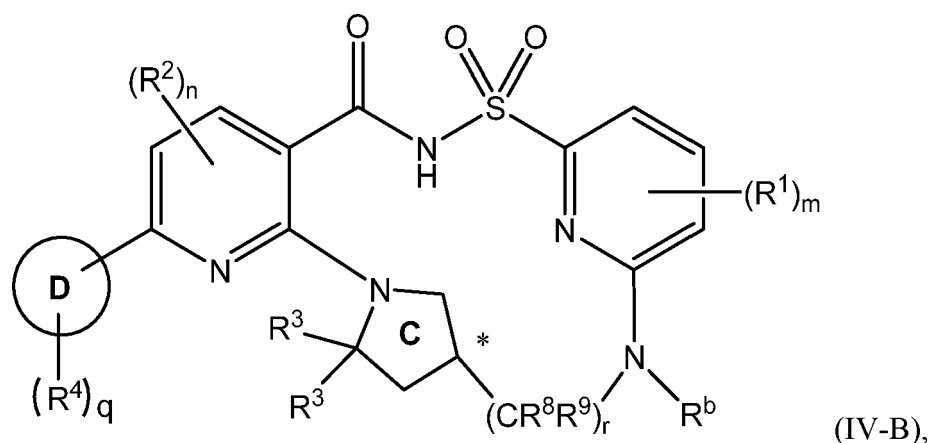


et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor:

20 - karbonatomet merket med * har S-stereokjemi eller R-stereokjemi;

- Ring D er en fenyling, en 5-leddet heterocyklylring, en 6-leddet heterocyklylring, en 5-leddet heteroarylring eller en 6-leddet heteroarylring;
- 5 - hver R^1 er uavhengig valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -alkoksylder, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkoksylder, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;
- m er 0, 1, 2, 3 eller 4;
- 10 - hver R^2 er uavhengig valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -alkoksylder, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkoksylder, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;
- n er 0, 1 eller 2;
- hver R^3 er metyl;
- 15 - hver R^4 er uavhengig valgt fra halogener, en oksogruppe, en hydroksylgruppe, en cyanogruppe og $-(Y)_k-R^7$ -grupper, eller valgfritt danner to R^4 , sammen med atomet eller atomene som de er bundet til, en 5- til 6-leddet sykloalkyl- eller heterocyklylring som valgfritt og uavhengig kan være substituert med én eller flere grupper valgt fra halogener, C_1 - C_2 -alkylgrupper, halogenalkylgrupper, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylder og C_1 - C_2 -halogenalkoksylder, hvor:
- 20 - k er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;
- hver Y er uavhengig valgt fra $C(R^5)(R^6)$ -grupper, -O- og -NR^a-grupper, hvor et heteroatom i $-(Y)_k-R^7$ ikke er bundet til et annet heteroatom i $-(Y)_k-R^7$, hvor:
- 25 - hver R^5 og R^6 er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, en hydroksylgruppe, C_1 - C_4 -alkylgrupper og C_3 - C_5 -sykloalkylgrupper, eller R^5 og R^6 på samme karbon danner sammen en C_3 - C_5 -sykloalkylgruppe eller okso;

- hver av R^5 og R^6 er valgfritt uavhengig substituert med én eller flere grupper valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, halogener, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylderupper og C_1 - C_2 -halogenalkoksylderupper; og
- 5
- hver R^a er uavhengig valgt fra hydrogen og C_1 - C_2 -alkylgrupper; og
 - R^7 er valgt fra hydrogen, halogener, en cyanogruppe og C_3 - C_{10} -cykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere grupper valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper og halogener;
- 10
- q er 1 eller 2;
 - Z er en toverdig linker med formel $(L)_r$, hvor:
 - r er 3, 4 eller 5;
 - hver L er uavhengig valgt fra $C(R^8)(R^9)$ -grupper, -O- og -NR^b-grupper, hvor et heteroatom i Z ikke er bundet til et annet heteroatom i Z, hvor:
- 15
- hver R^8 og R^9 er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, C_1 - C_2 -alkylgrupper, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylderupper og C_1 - C_2 -halogenalkoksylderupper; og
 - hver R^b er uavhengig valgt fra hydrogen og C_1 - C_2 -alkylgrupper.
- 20
3. Forbindelse ifølge krav 1, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor forbindelsen med formel (III-A) er en forbindelse med formel IV-B:



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

- karbonatomet merket med * har S-stereokjemi eller R-stereokjemi;

- 5 - Ring D er en fenyling, en 5-leddet heterocyklylring, en 6-leddet heterocyklylring, en 5-leddet heteroarylring eller en 6-leddet heteroarylring;

10 - hver R^1 er uavhengig valgt fra C₁-C₂-alkylgrupper, C₁-C₂-alkoksyler, C₁-C₂-halogenalkylgrupper, C₁-C₂-halogenalkoksyler, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;

- m er 0, 1, 2, 3 eller 4;

- hver R^2 er uavhengig valgt fra C₁-C₂-alkylgrupper, C₁-C₂-alkoksyler, C₁-C₂-halogenalkylgrupper, C₁-C₂-halogenalkoksyler, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;

15 - n er 0, 1 eller 2;

- hver R^3 er metyl;

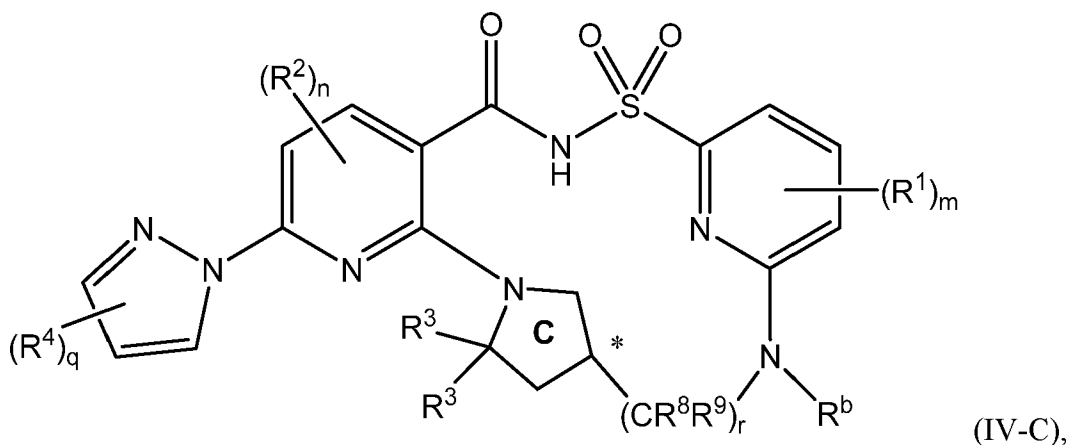
- hver R^4 er uavhengig valgt fra halogener, en oksogruppe, en hydroksylgruppe, en cyanogruppe og $-(Y)_k-R^7$ -grupper, eller valgfritt danner to R^4 , sammen med atomet eller atomene som de er bundet til, en 5- til 6-leddet cykloalkyl- eller heterocyklylring som valgfritt og uavhengig kan være substituert med én eller flere grupper valgt fra halogener, C₁-C₂-alkyl-

20

grupper, halogenalkylgrupper, en hydroksylgruppe, C₁-C₂-alkoksylderupper og C₁-C₂-halogenalkoksylderupper, hvor:

- k er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;
- 5 - hver Y er uavhengig valgt fra C(R⁵)(R⁶)-grupper, -O- og -NR^a-grupper, hvor et heteroatom i -(Y)_k-R⁷ ikke er bundet til et annet heteroatom i -(Y)_k-R⁷, hvor:
- 10 - hver R⁵ og R⁶ er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, en hydroksylgruppe, C₁-C₄-alkylgrupper og C₃-5-cykloalkylgrupper, eller R⁵ og R⁶ på samme karbon danner sammen en C₃-5-cykloalkylgruppe eller okso;
- 15 - hver av R⁵ og R⁶ er valgfritt uavhengig substituert med én eller flere grupper valgt fra C₁-C₂-alkylgrupper, C₁-C₂-halogenalkylgrupper, halogener, en hydroksylgruppe, C₁-C₂-alkoksylderupper og C₁-C₂-halogenalkoksylderupper; og
- 20 - hver R^a er uavhengig valgt fra hydrogen og C₁-C₂-alkylgrupper; og
- 25 - R⁷ er valgt fra hydrogen, halogener, en cyanogruppe og C₃-C₁₀-cykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere grupper valgt fra C₁-C₂-alkylgrupper, C₁-C₂-halogenalkylgrupper og halogener;
- q er 1 eller 2;
- 20 - r er 3 eller 4;
- hver R⁸ og R⁹ er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, C₁-C₂-alkylgrupper, en hydroksylgruppe, C₁-C₂-alkoksylderupper og C₁-C₂-halogenalkoksylderupper; og
- hver R^b er uavhengig valgt fra hydrogen og C₁-C₂-alkylgrupper.
- 25 4. Forbindelse ifølge krav 1, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor forbindelsen med formel (III-A) er en forbindelse med formel IV-C:

8



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

hvor:

- 5
 - karbonatomet merket med * har S-stereokjemi eller R-stereokjemi;
 - hver R^1 er uavhengig valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -alkoksylder, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkoksylder, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;
 - m er 0, 1, 2, 3 eller 4;
- 10
 - hver R^2 er uavhengig valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -alkoksylder, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkoksylder, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;
 - n er 0, 1 eller 2;
 - hver R^3 er metyl;
- 15
 - hver R^4 er uavhengig valgt fra halogener, en oksogruppe, en hydroksylgruppe, en cyanogruppe og $-(Y)_k-R^7$ -grupper, eller valgfritt danner to R^4 , sammen med atomet eller atomene som de er bundet til, en 5- til 6-leddet sykloalkyl- eller heterocyklylring som valgfritt og uavhengig kan være substituert med én eller flere grupper valgt fra halogener, C_1 - C_2 -alkylgrupper, halogenalkylgrupper, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylder og C_1 - C_2 -halogenalkoksylder, hvor:
- 20

- k er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;

- hver Y er uavhengig valgt fra $C(R^5)(R^6)$ -grupper, -O- og $-NR^a$ -grupper, hvor et heteroatom i $-(Y)_k-R^7$ ikke er bundet til et annet heteroatom i $-(Y)_k-R^7$, hvor:

5 - hver R^5 og R^6 er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, en hydroksylgruppe, C_1 - C_4 -alkylgrupper og C_3 - C_5 -cykloalkylgrupper, eller R^5 og R^6 på samme karbon danner sammen en C_3 - C_5 -cykloalkylgruppe eller okso;

10 - hver av R^5 og R^6 er valgfritt uavhengig substituert med én eller flere grupper valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, halogener, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylderupper og C_1 - C_2 -halogenalkoksylderupper; og

- hver R^a er uavhengig valgt fra hydrogen og C_1 - C_2 -alkylgrupper; og

15 - R^7 er valgt fra hydrogen, halogener, en cyanogruppe og C_3 - C_{10} -cykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere grupper valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper og halogener;

- q er 1 eller 2;

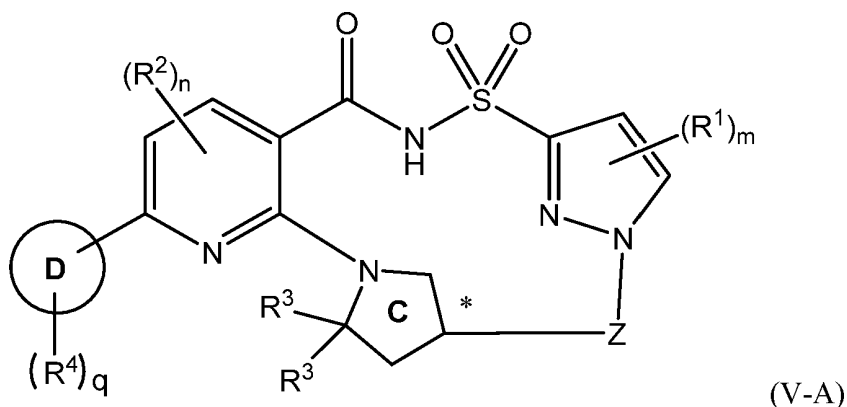
- r er 3 eller 4;

20 - hver R^8 og R^9 er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, C_1 - C_2 -alkylgrupper, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylderupper og C_1 - C_2 -halogenalkoksylderupper; og

- hver R^b er uavhengig valgt fra hydrogen og C_1 - C_2 -alkylgrupper.

25 5. Forbindelse ifølge krav 1, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor forbindelsen med formel (III-A) er en forbindelse med formel V-A:

10



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

- karbonatomet merket med * har S-stereokjemi eller R-stereokjemi;

5 - Ring D er en fenyling, en 5-leddet heterocyklylring, en 6-leddet heterocyklylring, en 5-leddet heteroarylring eller en 6-leddet heteroarylring;

10 - hver R^1 er uavhengig valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -alkoksygrupper, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkoksygrupper, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;

- m er 0, 1, 2, 3 eller 4;

- hver R^2 er uavhengig valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -alkoksygrupper, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkoksygrupper, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;

15 - n er 0, 1 eller 2;

- hver R^3 er metyl;

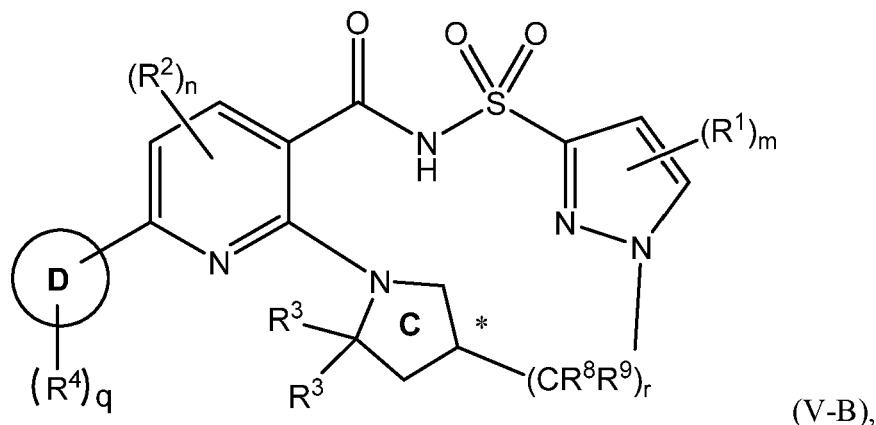
20 - hver R^4 er uavhengig valgt fra halogener, en oksogruppe, en hydroksylgruppe, en cyanogruppe og $-(Y)_k-R^7$ -grupper, eller valgfritt danner to R^4 , sammen med atomet eller atomene som de er bundet til, en 5- til 6-leddet cykloalkyl- eller heterocyklylring som valgfritt og uavhengig kan være substituert med én eller flere grupper valgt fra halogener, C_1 - C_2 -alkyl-

grupper, halogenalkylgrupper, en hydroksylgruppe, C₁-C₂-alkoksylderupper og C₁-C₂-halogenalkoksylderupper, hvor:

- k er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;
- 5 - hver Y er uavhengig valgt fra C(R⁵)(R⁶)-grupper, -O- og -NR^a-grupper, hvor et heteroatom i -(Y)_k-R⁷ ikke er bundet til et annet heteroatom i -(Y)_k-R⁷, hvor:
 - hver R⁵ og R⁶ er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, en hydroksylgruppe, C₁-C₄-alkylgrupper og C₃₋₅-cykloalkylgrupper, eller R⁵ og R⁶ på samme karbon danner sammen en C₃₋₅-cykloalkylgruppe eller okso;
 - 10 - hver av R⁵ og R⁶ er valgfritt uavhengig substituert med én eller flere grupper valgt fra C₁-C₂-alkylgrupper, C₁-C₂-halogenalkylgrupper, halogener, en hydroksylgruppe, C₁-C₂-alkoksylderupper og C₁-C₂-halogenalkoksylderupper; og
 - 15 - hver R^a er uavhengig valgt fra hydrogen og C₁-C₂-alkylgrupper; og
 - R⁷ er valgt fra hydrogen, halogener, en cyanogruppe og C₃-C₁₀-cykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere grupper valgt fra C₁-C₂-alkylgrupper, C₁-C₂-halogenalkylgrupper og halogener;
 - q er 1 eller 2;
 - 20 - Z er en toverdig linker med formel (L)_r, hvor:
 - r er 3, 4 eller 5;
 - hver L er uavhengig valgt fra C(R⁸)(R⁹)-grupper, -O- og -NR^b-grupper, hvor et heteroatom i Z ikke er bundet til et annet heteroatom i Z, hvor:
 - 25 - hver R⁸ og R⁹ er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, C₁-C₂-alkylgrupper, en hydroksylgruppe, C₁-C₂-alkoksylderupper og C₁-C₂-halogenalkoksylderupper; og

- hver R^b er uafhængig valgt fra hydrogen og C_1 - C_2 -alkylgrupper.

6. Forbindelse ifølge krav 1, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuteret derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor forbindelsen med formel (III-A) er en forbindelse med formel V-B:



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

- karbonatomet merket med * har S-stereokjemi eller R-stereokjemi;

10 - Ring D er en fenyling, en 5-leddet heterocyklylring, en 6-leddet heterocyklylring, en 5-leddet heteroarylring eller en 6-leddet heteroarylring;

- hver R^1 er uafhængig valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -alkoksylder, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkoksylder, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;

15 - m er 0, 1, 2, 3 eller 4;

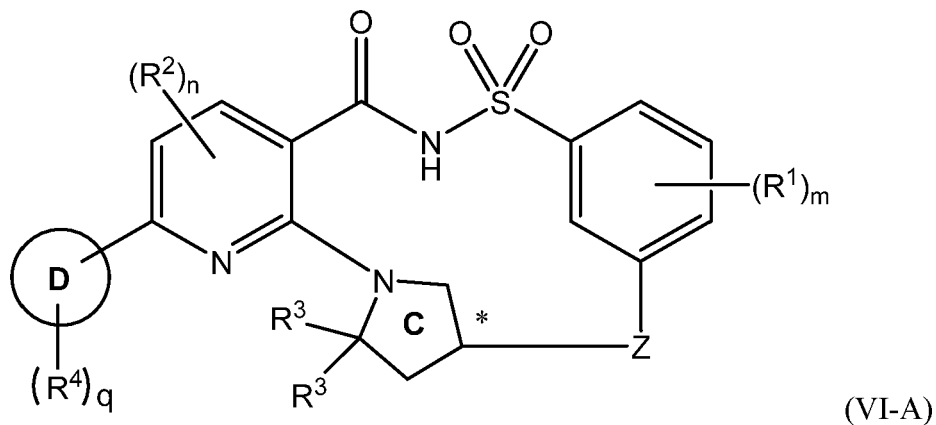
- hver R^2 er uafhængig valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -alkoksylder, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkoksylder, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;

- n er 0, 1 eller 2;

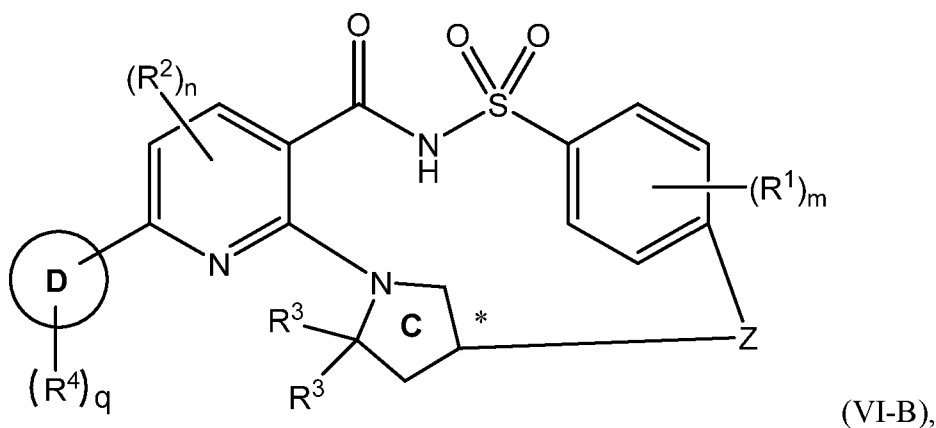
20 - hver R^3 er metyl;

- 5 - hver R^4 er uavhengig valgt fra halogener, en oksogruppe, en hydroksylgruppe, en cyanogruppe og $-(Y)_k-R^7$ -grupper, eller valgfritt danner to R^4 , sammen med atomet eller atomene som de er bundet til, en 5- til 6-leddet cykloalkyl- eller heterocyklylring som valgfritt og uavhengig kan være substituert med én eller flere grupper valgt fra halogener, C_1 - C_2 -alkylgrupper, halogenalkylgrupper, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylder grupper og C_1 - C_2 -halogenalkoksylder grupper, hvor:
- k er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;
- 10 - hver Y er uavhengig valgt fra $C(R^5)(R^6)$ -grupper, -O- og $-NR^a$ -grupper, hvor et heteroatom i $-(Y)_k-R^7$ ikke er bundet til et annet heteroatom i $-(Y)_k-R^7$, hvor:
- 15 - hver R^5 og R^6 er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, en hydroksylgruppe, C_1 - C_4 -alkylgrupper og C_3 - C_5 -cykloalkylgrupper, eller R^5 og R^6 på samme karbon danner sammen en C_3 - C_5 -cykloalkylgruppe eller okso;
- hver av R^5 og R^6 er valgfritt uavhengig substituert med én eller flere grupper valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, halogener, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylder grupper og C_1 - C_2 -halogenalkoksylder grupper; og
- 20 - hver R^a er uavhengig valgt fra hydrogen og C_1 - C_2 -alkylgrupper; og
- R^7 er valgt fra hydrogen, halogener, en cyanogruppe og C_3 - C_{10} -cykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere grupper valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper og halogener;
- q er 1 eller 2;
- 25 - r er 3, 4 eller 5; og
- hver R^8 og R^9 er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, C_1 - C_2 -alkylgrupper, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylder grupper og C_1 - C_2 -halogenalkoksylder grupper.

7. Forbindelse ifølge krav 1, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor forbindelsen med formel (III-A) er en forbindelse med formel VI-A eller VI-B:



5 eller



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

- karbonatomet merket med * har S-stereokjemi eller R-stereokjemi;

10 - Ring D er en fenyling, en 5-leddet heterocyklylring, en 6-leddet heterocyklylring, en 5-leddet heteroarylring eller en 6-leddet heteroarylring;

- hver R¹ er uavhengig valgt fra C₁-C₂-alkylgrupper, C₁-C₂-alkoksylogrupper, C₁-C₂-halogenalkylgrupper, C₁-C₂-halogenalkoksylogrupper, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;

15

- m er 0, 1, 2, 3 eller 4;
 - hver R^2 er uavhengig valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -alkoksylder, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkoksylder, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;
- 5
- n er 0, 1 eller 2;
 - hver R^3 er metyl;
 - hver R^4 er uavhengig valgt fra halogener, en oksogruppe, en hydroksylgruppe, en cyanogruppe og $-(Y)_k-R^7$ -grupper, eller valgfritt danner to R^4 , sammen med atomet eller atomene som de er bundet til, en 5- til 6-leddet
- 10
- cykloalkyl- eller heterocyklylring som valgfritt og uavhengig kan være substituert med én eller flere grupper valgt fra halogener, C_1 - C_2 -alkylgrupper, halogenalkylgrupper, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylder og C_1 - C_2 -halogenalkoksylder, hvor:
 - k er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;
- 15
- hver Y er uavhengig valgt fra $C(R^5)(R^6)$ -grupper, -O- og $-NR^a$ -grupper, hvor et heteroatom i $-(Y)_k-R^7$ ikke er bundet til et annet heteroatom i $-(Y)_k-R^7$, hvor:
 - hver R^5 og R^6 er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, en hydroksylgruppe, C_1 - C_4 -alkylgrupper og C_3 - C_5 -cykloalkylgrupper, eller
- 20
- R^5 og R^6 på samme karbon danner sammen en C_3 - C_5 -cykloalkylgruppe eller okso;
 - hver av R^5 og R^6 er valgfritt uavhengig substituert med én eller flere grupper valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, halogener, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylder og C_1 - C_2 -
- 25
- halogenalkoksylder; og
 - hver R^a er uavhengig valgt fra hydrogen og C_1 - C_2 -alkylgrupper; og

- R^7 er valgt fra hydrogen, halogener, en cyanogruppe og C_3 - C_{10} -cykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere grupper valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper og halogener;

- q er 1 eller 2;

5 - Z er en toverdig linker med formel (L) $_r$, hvor:

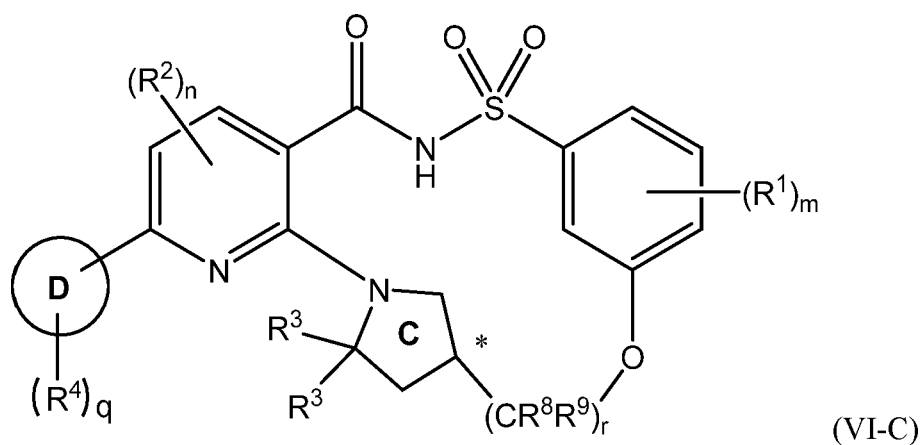
- r er 3, 4 eller 5;

- hver L er uavhengig valgt fra $C(R^8)(R^9)$ -grupper, $-O-$ og $-NR^b$ -grupper, hvor et heteroatom i Z ikke er bundet til et annet heteroatom i Z , hvor:

10 - hver R^8 og R^9 er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, C_1 - C_2 -alkylgrupper, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylderiver og C_1 - C_2 -halogenalkoksylderiver; og

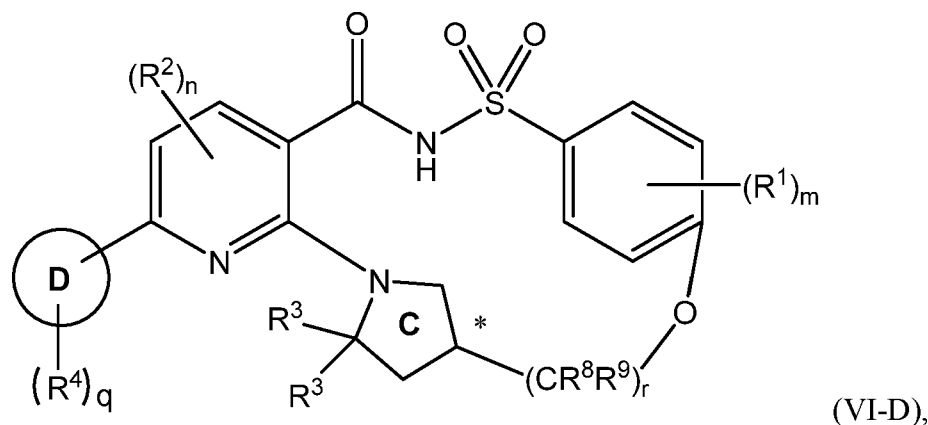
- hver R^b er uavhengig valgt fra hydrogen og C_1 - C_2 -alkylgrupper.

8. Forbindelse ifølge krav 1, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor forbindelsen med
15 formel (III-A) er en forbindelse med formel VI-C eller VI-D:



eller

17



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

- karbonatomet merket med * har S-stereokjemi eller R-stereokjemi;
- 5 - Ring D er en fenyling, en 5-leddet heterocyklylring, en 6-leddet heterocyklylring, en 5-leddet heteroarylring eller en 6-leddet heteroarylring;
- hver R^1 er uavhengig valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -alkoksylder, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkoksylder, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;
- 10 - m er 0, 1, 2, 3 eller 4;
- hver R^2 er uavhengig valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -alkoksylder, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkoksylder, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;
- 15 - n er 0, 1 eller 2;
- hver R^3 er metyl;
- hver R^4 er uavhengig valgt fra halogener, en oksogruppe, en hydroksylgruppe, en cyanogruppe og $-(Y)_k-R^7$ -grupper, eller valgfritt danner to R^4 , sammen med atomet eller atomene som de er bundet til, en 5- til 6-leddet
- 20 sykloalkyl- eller heterocyklylring som valgfritt og uavhengig kan være substituert med én eller flere grupper valgt fra halogener, C_1 - C_2 -alkyl-

grupper, halogenalkylgrupper, en hydroksylgruppe, C₁-C₂-alkoksylderupper og C₁-C₂-halogenalkoksylderupper, hvor:

- k er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;
- 5 - hver Y er uavhengig valgt fra C(R⁵)(R⁶)-grupper, -O- og -NR^a-grupper, hvor et heteroatom i -(Y)_k-R⁷ ikke er bundet til et annet heteroatom i -(Y)_k-R⁷, hvor:
 - hver R⁵ og R⁶ er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, en hydroksylgruppe, C₁-C₄-alkylgrupper og C₃₋₅-cykloalkylgrupper, eller R⁵ og R⁶ på samme karbon danner sammen en C₃₋₅-cykloalkylgruppe eller okso;
 - 10 - hver av R⁵ og R⁶ er valgfritt uavhengig substituert med én eller flere grupper valgt fra C₁-C₂-alkylgrupper, C₁-C₂-halogenalkylgrupper, halogener, en hydroksylgruppe, C₁-C₂-alkoksylderupper og C₁-C₂-halogenalkoksylderupper; og
 - 15 - hver R^a er uavhengig valgt fra hydrogen og C₁-C₂-alkylgrupper; og
 - R⁷ er valgt fra hydrogen, halogener, en cyanogruppe og C₃-C₁₀-cykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere grupper valgt fra C₁-C₂-alkylgrupper, C₁-C₂-halogenalkylgrupper og halogener;
 - 20 - q er 1 eller 2;
 - r er 3 eller 4; og
 - hver R⁸ og R⁹ er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, C₁-C₂-alkylgrupper, en hydroksylgruppe, C₁-C₂-alkoksylderupper og C₁-C₂-halogenalkoksylderupper.
 - 25 9. Forbindelse ifølge krav 1, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor Ring A er en fenylring, en pyridylring eller en pyrazolylderupper, hvor Ring A er valgfritt substituert med (R¹)_m.

10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor:

- 5 (a) hver R^1 er uavhengig valgt fra deuterium, C_1 - C_2 -alkylgrupper og en hydroksylgruppe og m er 0 eller 1; eller
- (b) n er 0.

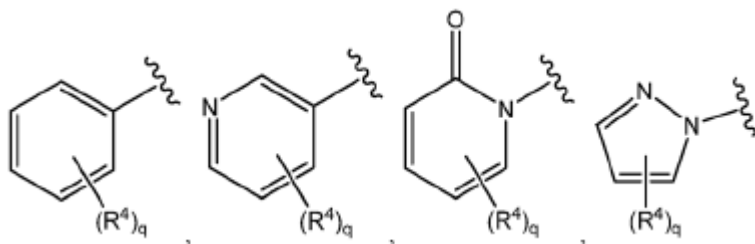
11. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 og 5-8, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor Ring D er en 5-leddet heteroarylring substituert med $(R^4)_q$.

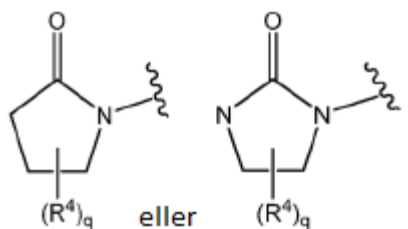
10 12. Forbindelse ifølge krav 1, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor:

- (a) Ring D er en fenyrling, pyridinylring, pyrazolyrling, imidazolidinonring, en pyrrolidinonring eller en pyridinonring, hvor Ring D er substituert med $(R^4)_q$; eller
- 15 (b) Ring D er en pyrazolyrling eller en pyridinonring, hvor Ring D er substituert med R^4 .

13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 og 5-8, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor:

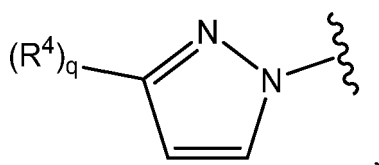
- 20 (a) Ring D er en pyrazolyrling, hvor Ring D er substituert med $(R^4)_q$; eller
- (b) Ring D er:





hvor  angir festepunktet for Ring D til Ring B;

valgfritt hvor Ring D er:



5 hvor  angir festepunktet for Ring D til Ring B .

14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor:

(a) hver R^4 er uavhengig valgt fra en oksogruppe eller $-(Y)_k-R^7$ -grupper, hvor:

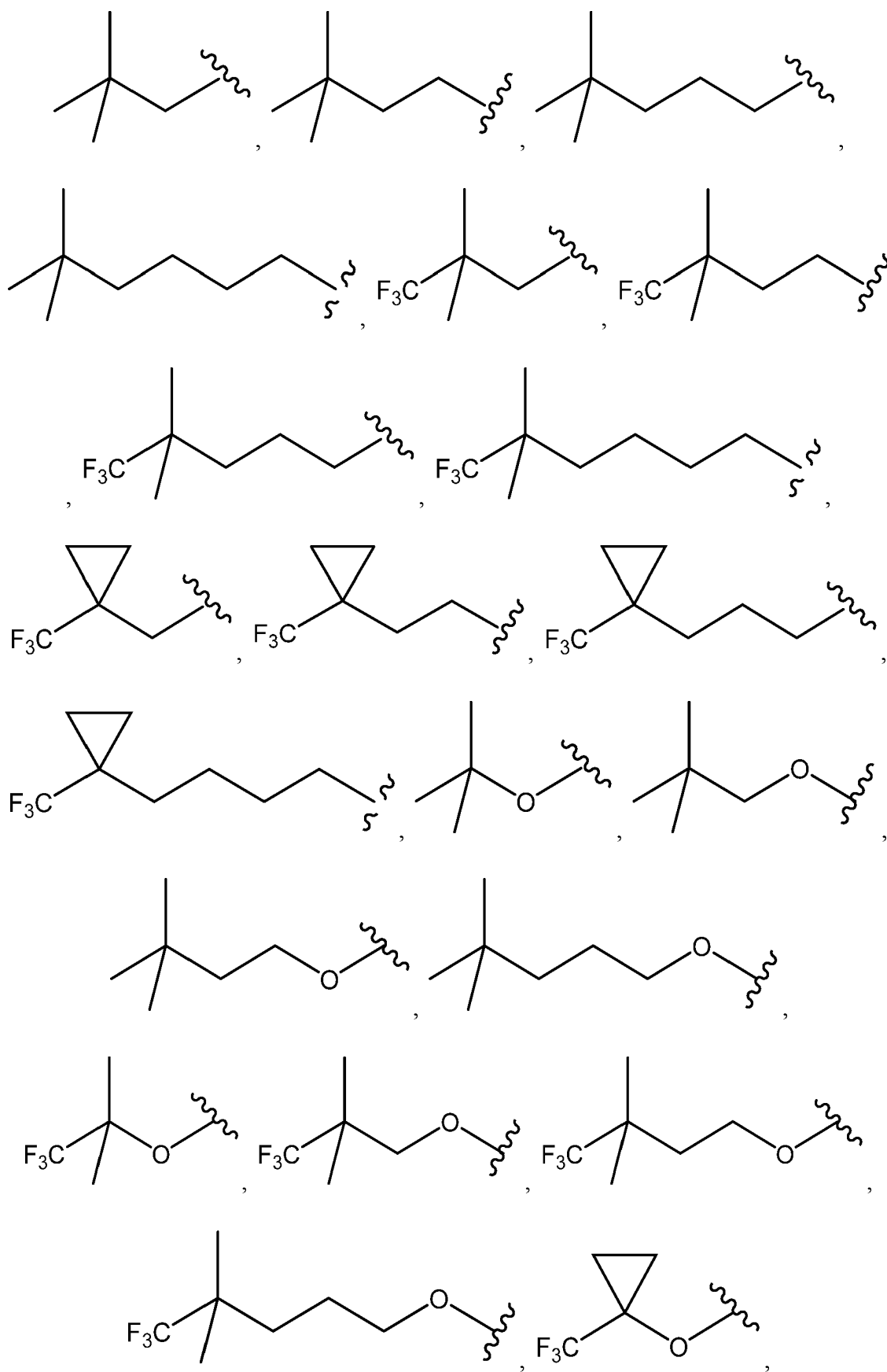
10 - k er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;

- hver Y er uavhengig valgt fra $C(R^5)(R^6)$ -grupper, $-O-$ og $-NR^a$ -grupper, hvor et heteroatom i $-(Y)_k-R^7$ ikke er bundet til et annet heteroatom i $-(Y)_k-R^7$ og hvor:

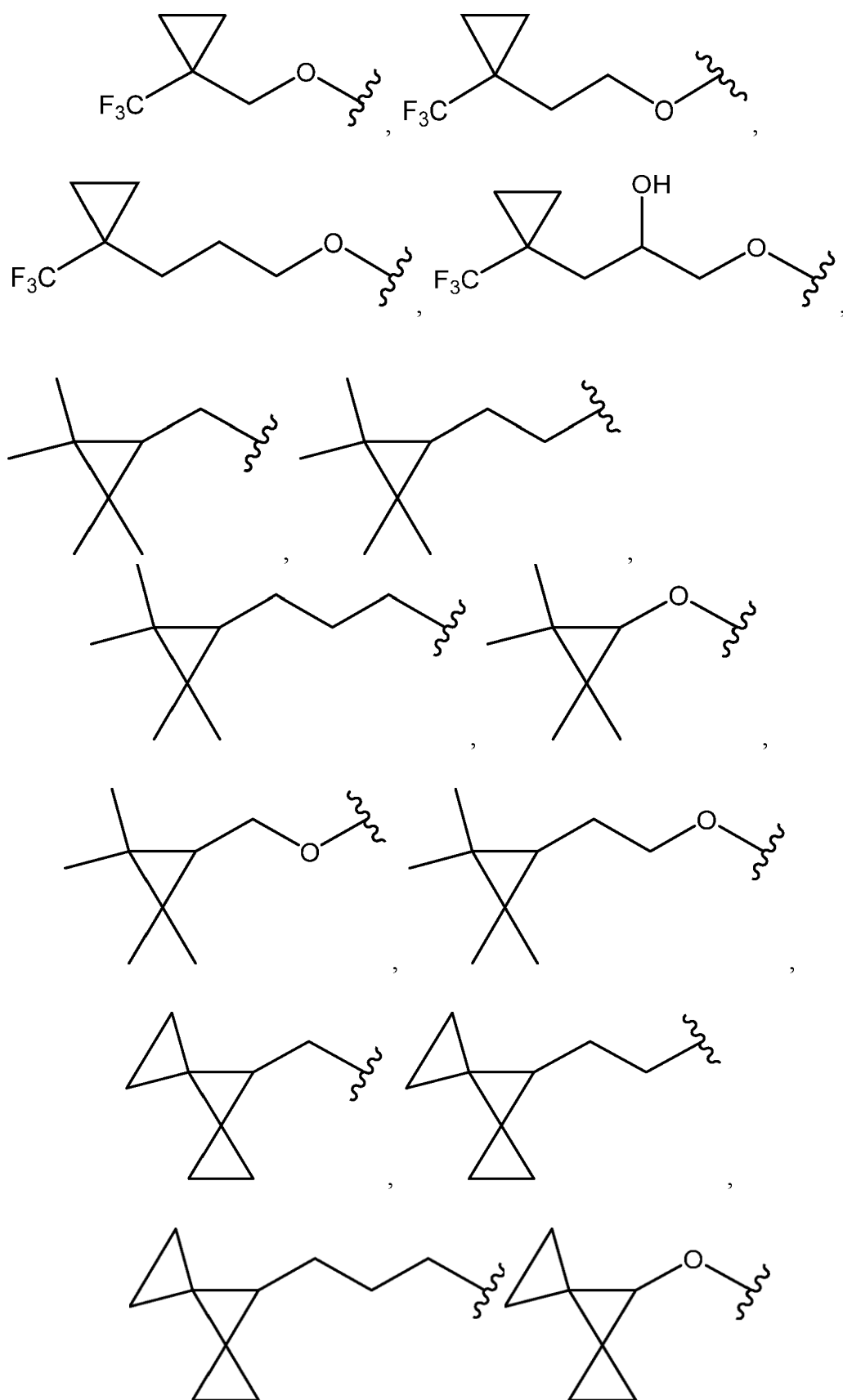
15 - hver R^5 og R^6 er uavhengig valgt fra hydrogen, deuterium, halogener, en hydroksylgruppe, C_1 - C_4 -alkylgrupper og C_3 - C_5 -cykloalkylgrupper, eller R^5 og R^6 på samme karbon danner sammen en C_3 - C_5 -cykloalkylgruppe eller okso;

20 - hver av R^5 og R^6 er valgfritt uavhengig substituert med én eller flere grupper valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, halogener, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylder grupper og C_1 - C_2 -halogenalkoksylder grupper; og

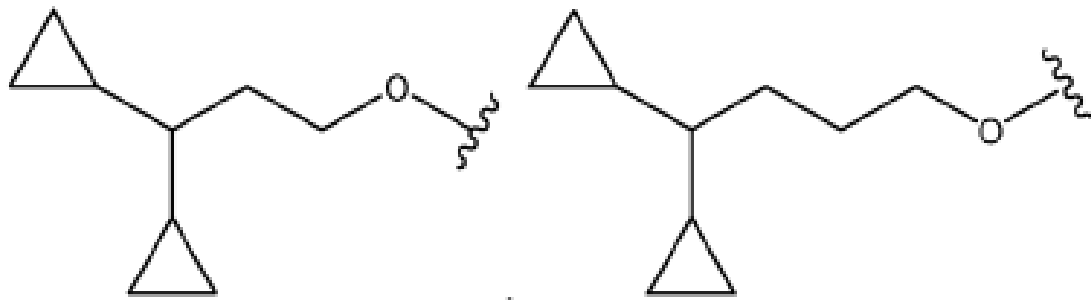
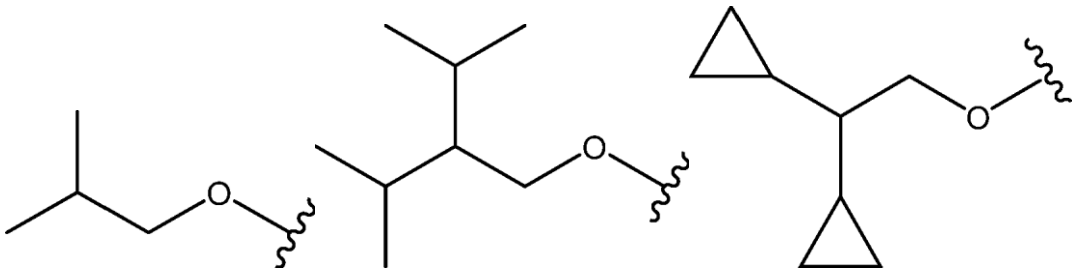
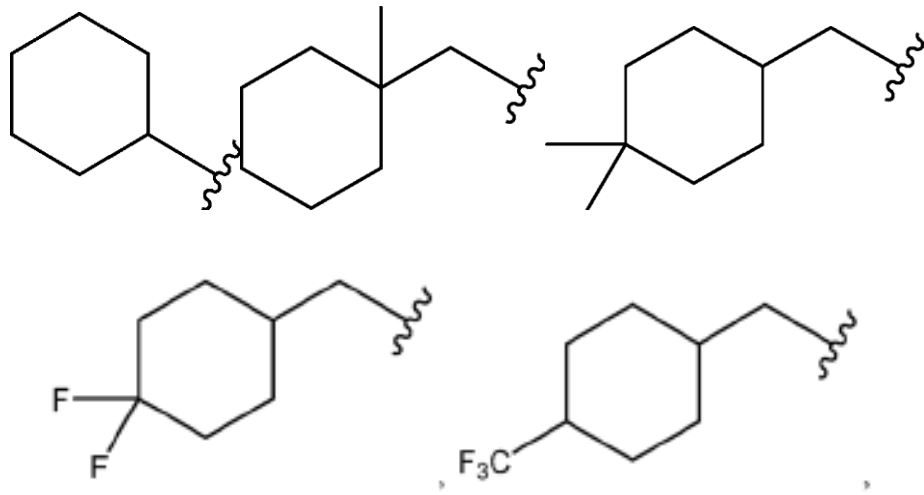
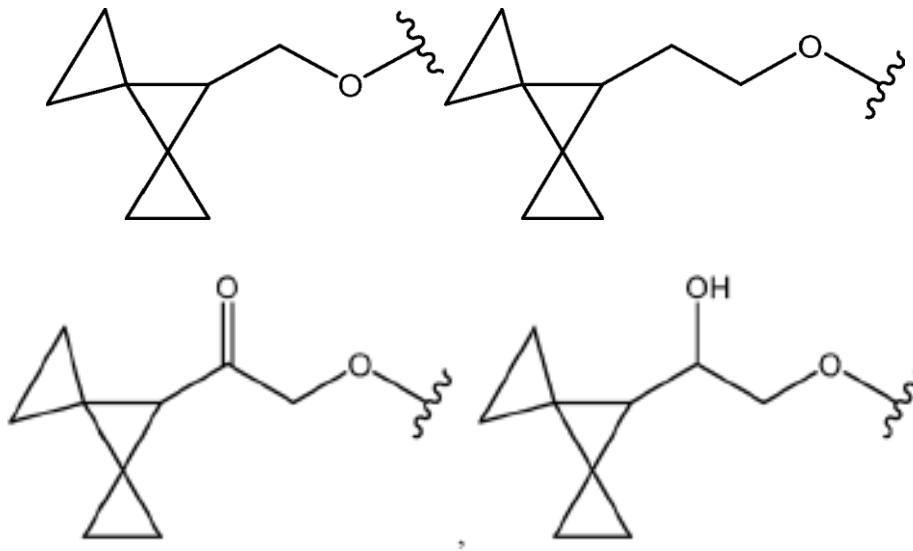
- hver R^a er uavhengig valgt fra hydrogen og C_1 - C_2 -alkylgrupper; og
 - R^7 er valgt fra hydrogen, halogener, en cyanogruppe og C_3 - C_{10} -cykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere grupper valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper og halogener, valgfritt hvor hver R^5 og R^6 er uavhengig valgt fra hydrogen, deuterium, halogener, en hydroksylgruppe, C_1 - C_4 -alkylgrupper og C_3 - C_5 -cykloalkylgrupper, eller R^5 og R^6 på samme karbon danner sammen en C_3 - C_5 -cykloalkylgruppe; eller
- 5
- (b) hver R^4 er uavhengig valgt fra en oksogruppe eller $-O-(Y)_k-R^7$ -grupper, hvor:
- 10
- k er 0, 1, 2, 3, 4 eller 5;
 - hver Y er uavhengig valgt fra $C(R^5)(R^6)$ -grupper, $-O-$ og $-NR^a$ -grupper, hvor et heteroatom i $-(Y)_k-R^7$ ikke er bundet til et annet heteroatom i $-(Y)_k-R^7$ og hvor:
- 15
- hver R^5 og R^6 er uavhengig valgt fra hydrogen, deuterium, halogener, en hydroksylgruppe, C_1 - C_4 -alkylgrupper og C_3 - C_5 -cykloalkylgrupper, eller R^5 og R^6 på samme karbon danner sammen en C_3 - C_5 -cykloalkylgruppe eller okso;
 - hver av R^5 og R^6 er valgfritt uavhengig substituert med én eller flere grupper valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, halogener, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylderupper og C_1 - C_2 -halogenalkoksylderupper; og
- 20
- hver R^a er uavhengig valgt fra hydrogen og C_1 - C_2 -alkylgrupper; og
 - R^7 er valgt fra hydrogen, halogener, en cyanogruppe og C_3 - C_{10} -cykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere grupper valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper og halogener; og/eller
- 25
- (c) hver R^4 er uavhengig valgt fra:

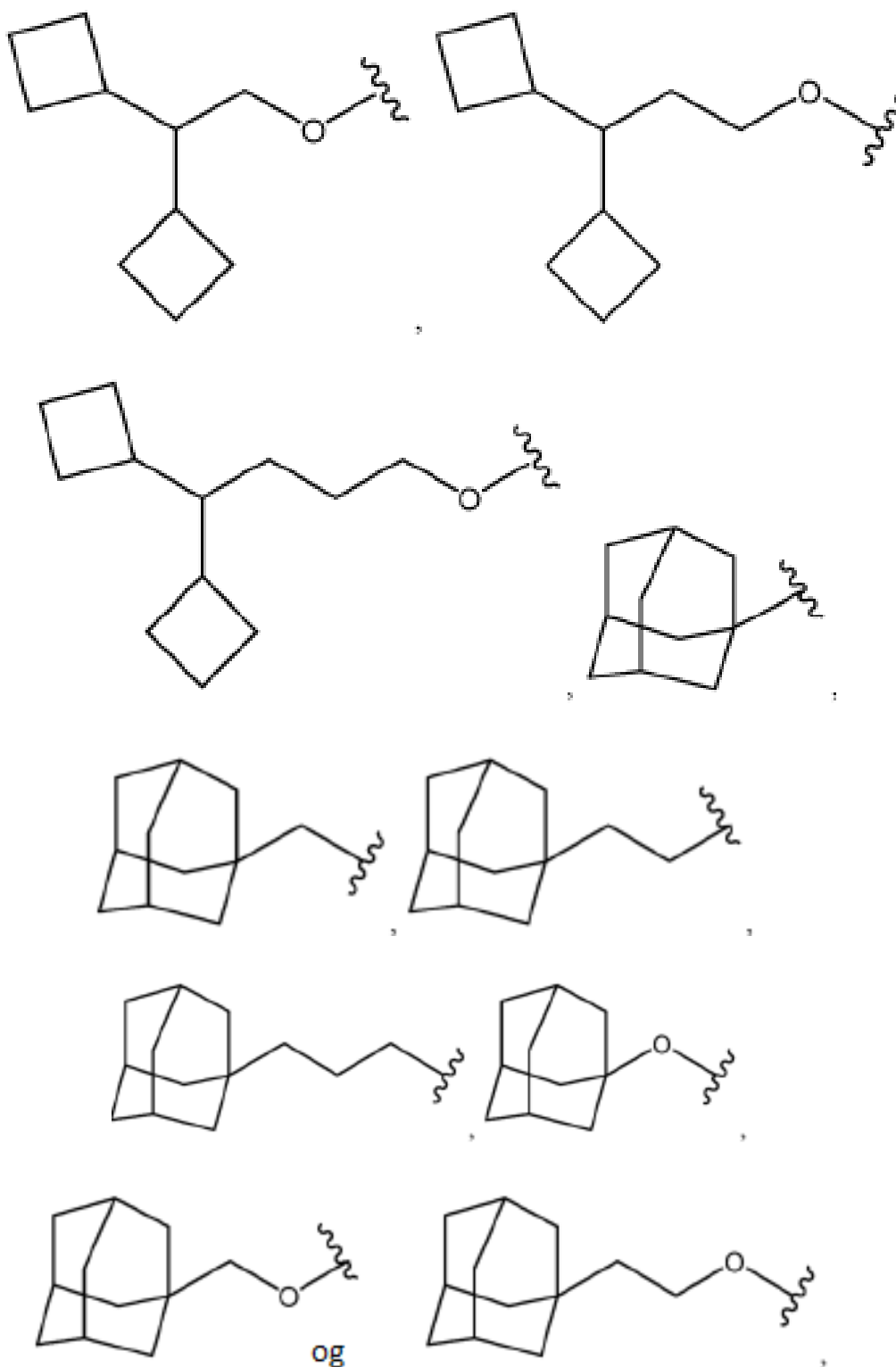


23



24





5

hvor  angir festepunktet for R⁴ til Ring D.

15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor:

(a) k er 3, 4, 5 eller 6; og/eller

(b) q er 1.

16. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-15, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor Z er en toverdigg linker med formel (L)_r, hvor:

(a)

- r er 3 eller 4;

- hver L er uavhengig valgt fra C(R⁸)(R⁹)-grupper, -O- og -NR^b-grupper, hvor et heteroatom i Z ikke er bundet til et annet heteroatom i Z og hvor:

10 - hver R⁸ og R⁹ er uavhengig valgt fra hydrogen og deuterium; og

- hver R^b er uavhengig valgt fra hydrogen og C₁-C₂-alkylgrupper;

(b)

- r er 3 eller 4;

15 - hver L er uavhengig valgt fra C(R⁸)(R⁹)-grupper og -NR^b-grupper, hvor et heteroatom i Z ikke er bundet til et annet heteroatom i Z, og:

- hver R⁸ og R⁹ er uavhengig valgt fra hydrogen og deuterium; og

- hver R^b er uavhengig valgt fra hydrogen og metyl;

(c)

- r er 3 eller 4;

20 - hver L er uavhengig valgt fra C(R⁸)(R⁹)-grupper og -NR^b-grupper, hvor et heteroatom i Z ikke er bundet til et annet heteroatom i Z og hvor:

- hver R⁸ og R⁹ er uavhengig valgt fra hydrogen og deuterium; og

- hver R^b er hydrogen; eller

(d)

- r er 3 eller 4;

5 - hver L er uavhengig valgt fra $C(R^8)(R^9)$ -grupper, -O- og -NR^b-grupper, hvor et heteroatom i Z ikke er bundet til et annet heteroatom i Z, hvor:

- hver R^8 og R^9 er hydrogen; og

- hver R^b er uavhengig valgt fra hydrogen og C₁-C₂-alkylgrupper.

10 17. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-16, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor hver R^3 er uavhengig CD₃.

18. Forbindelse ifølge krav 3 eller krav 4, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor:

15 (a) r er 3 eller 4; hver R^8 og R^9 er uavhengig valgt fra hydrogen og deuterium; og hver R^b er uavhengig valgt fra hydrogen og C₁-C₂-alkylgrupper;

(b) r er 3 eller 4; hver R^8 og R^9 er uavhengig valgt fra hydrogen og deuterium; og hver R^b er uavhengig valgt fra hydrogen og metyl;

(c) r er 3 eller 4; hver R^8 og R^9 er uavhengig valgt fra hydrogen og deuterium; og hver R^b er hydrogen; eller

20 (d) r er 3 eller 4; hver R^8 og R^9 er hydrogen; og hver R^b er uavhengig valgt fra hydrogen og C₁-C₂-alkylgrupper.

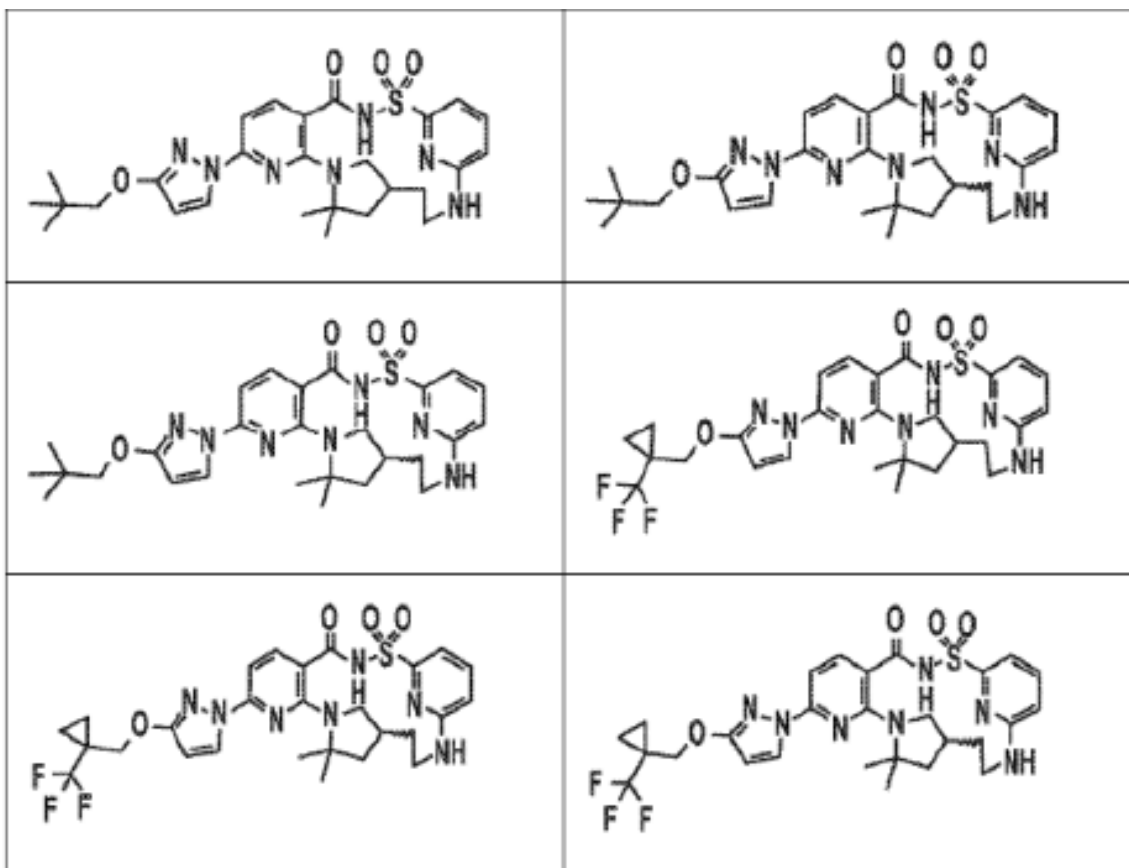
19. Forbindelse ifølge krav 6 eller krav 8, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor:

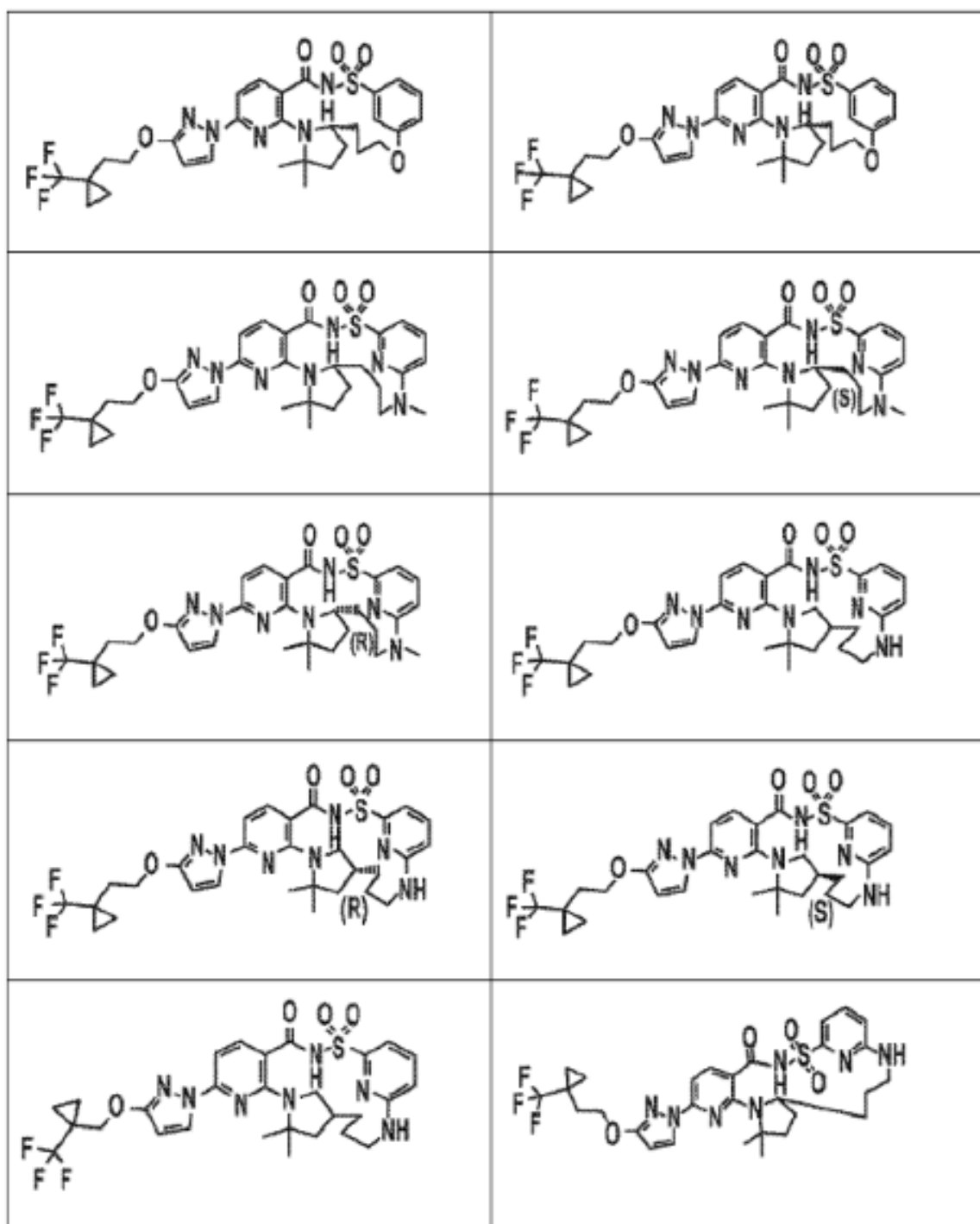
25 (a) r er 3 eller 4; og hver R^8 og R^9 er uavhengig valgt fra hydrogen og deuterium;

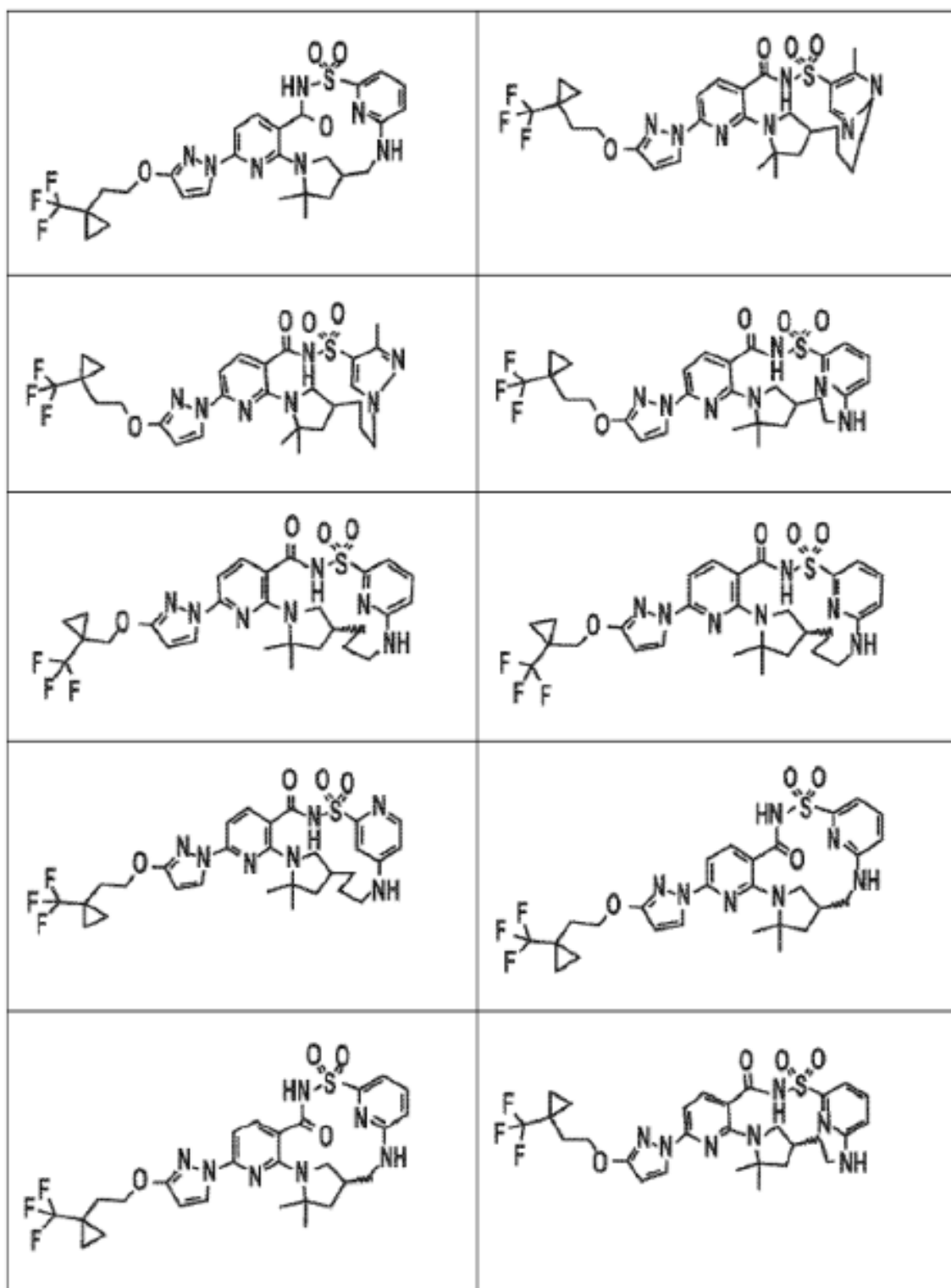
(b) r er 3 eller 4; og hver R⁸ og R⁹ er hydrogen; eller

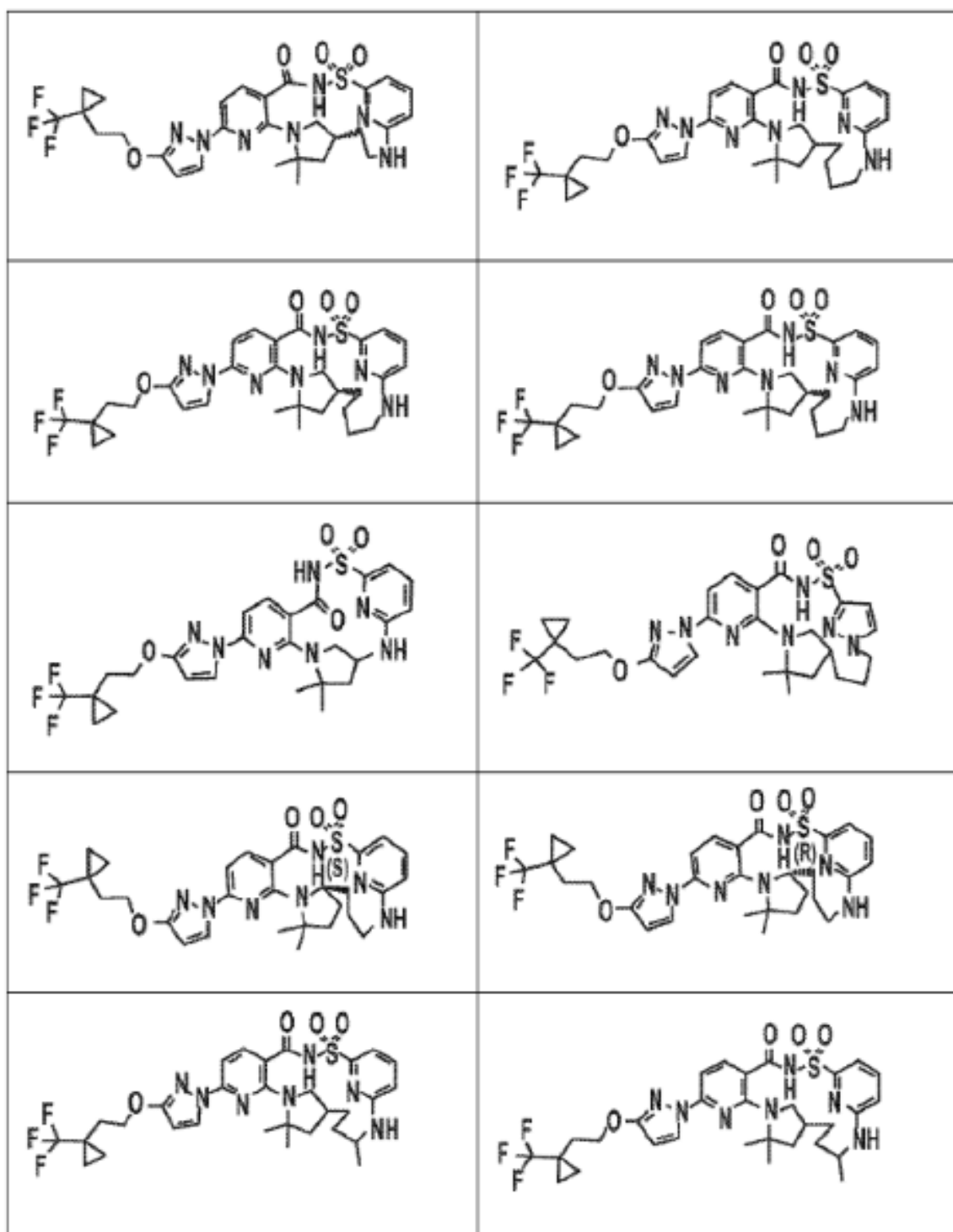
(c) r er 3 eller 4; og hver R⁸ og R⁹ er deuterium.

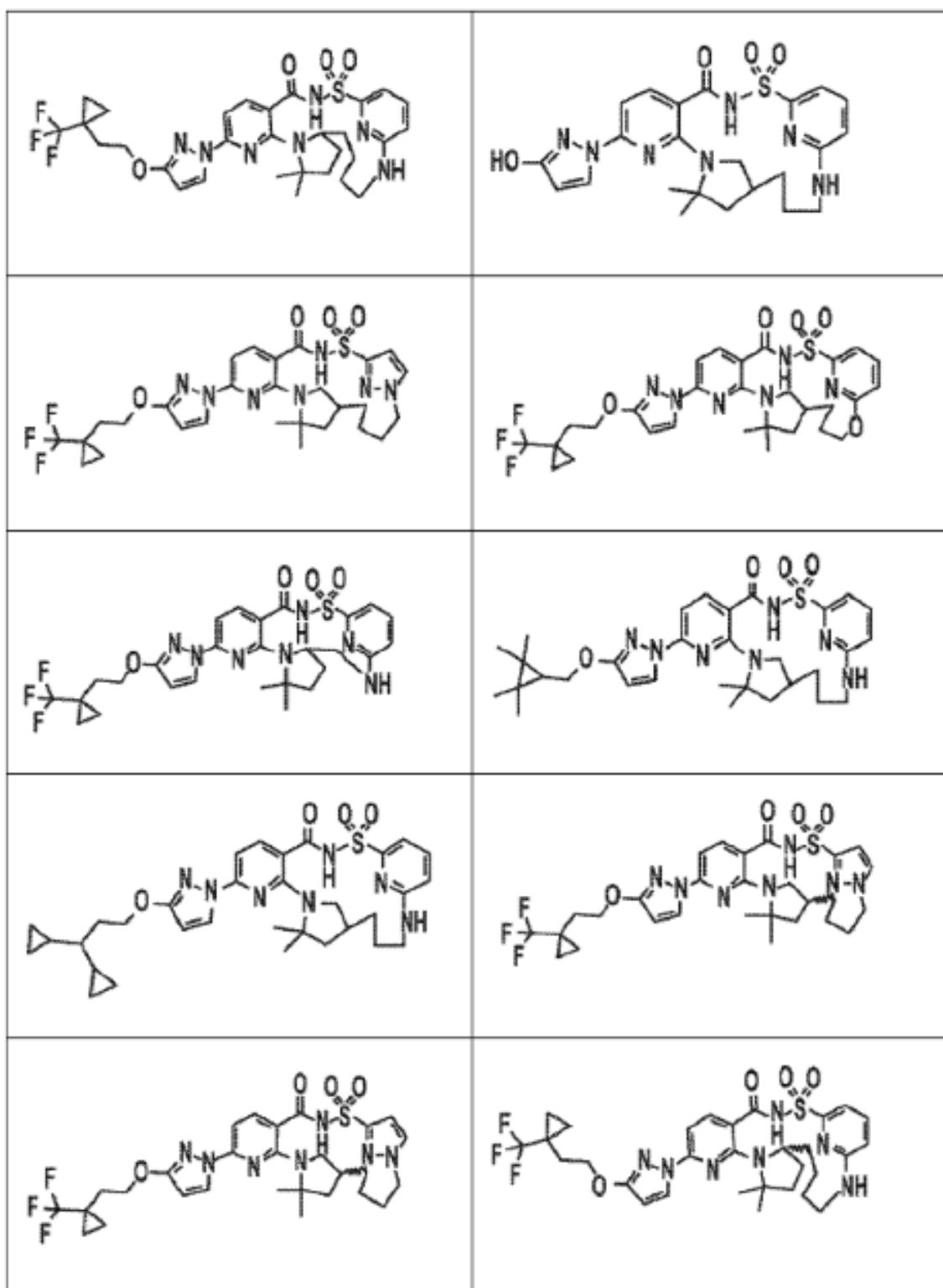
20. Forbindelse ifølge krav 1, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et
deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor forbindelsen med
5 formel (III-A) eller (III-B) er valgt fra:

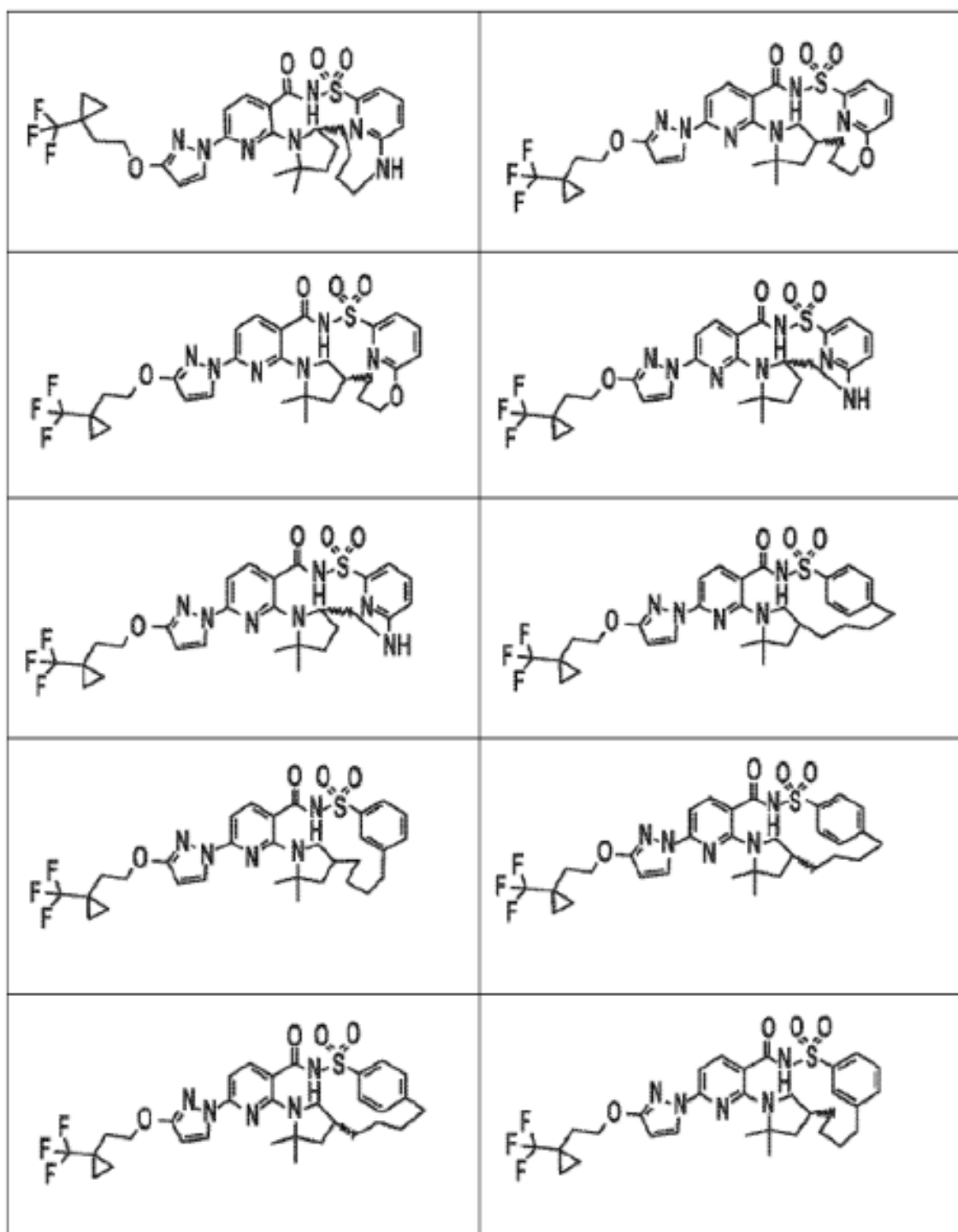


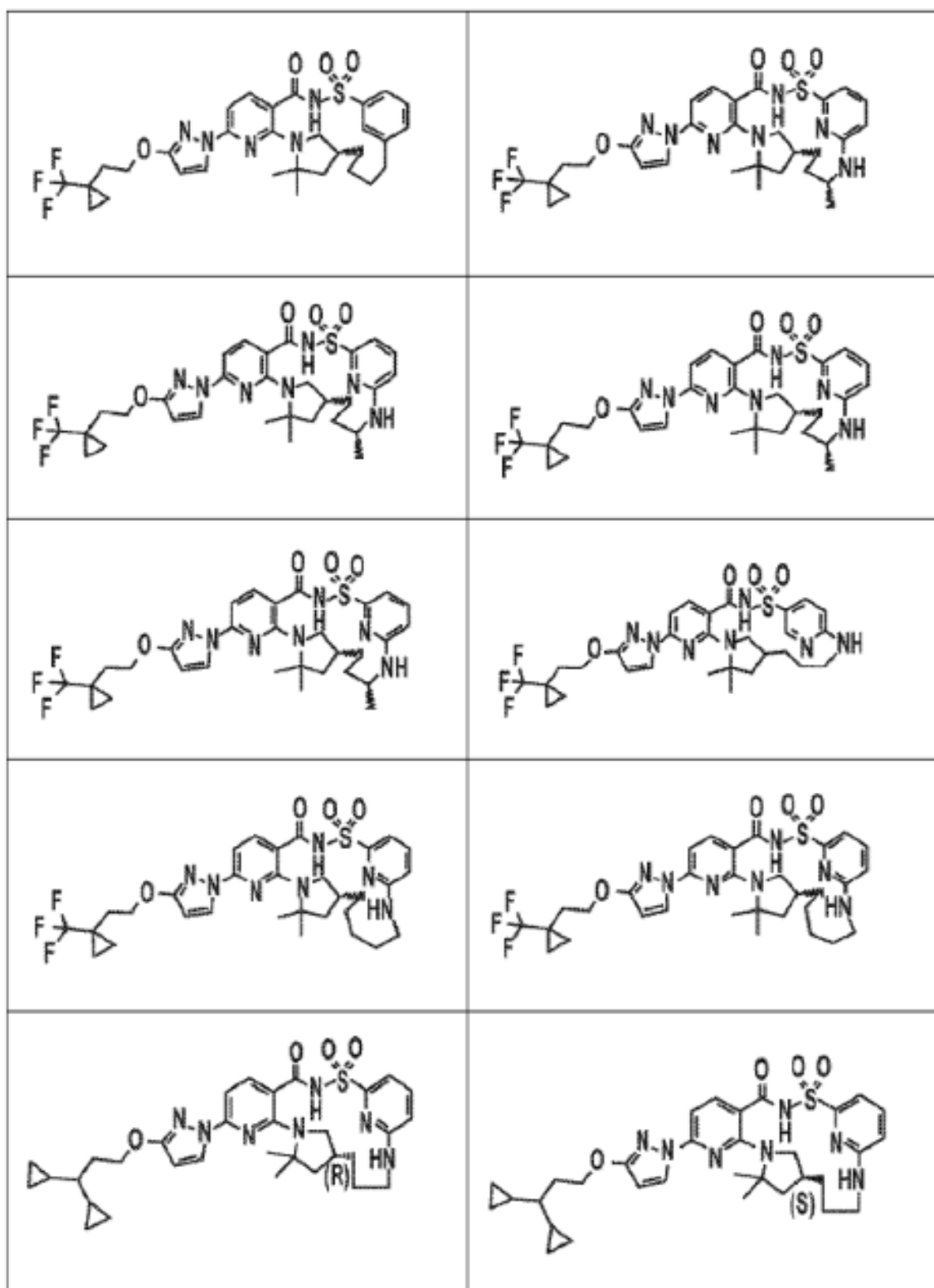


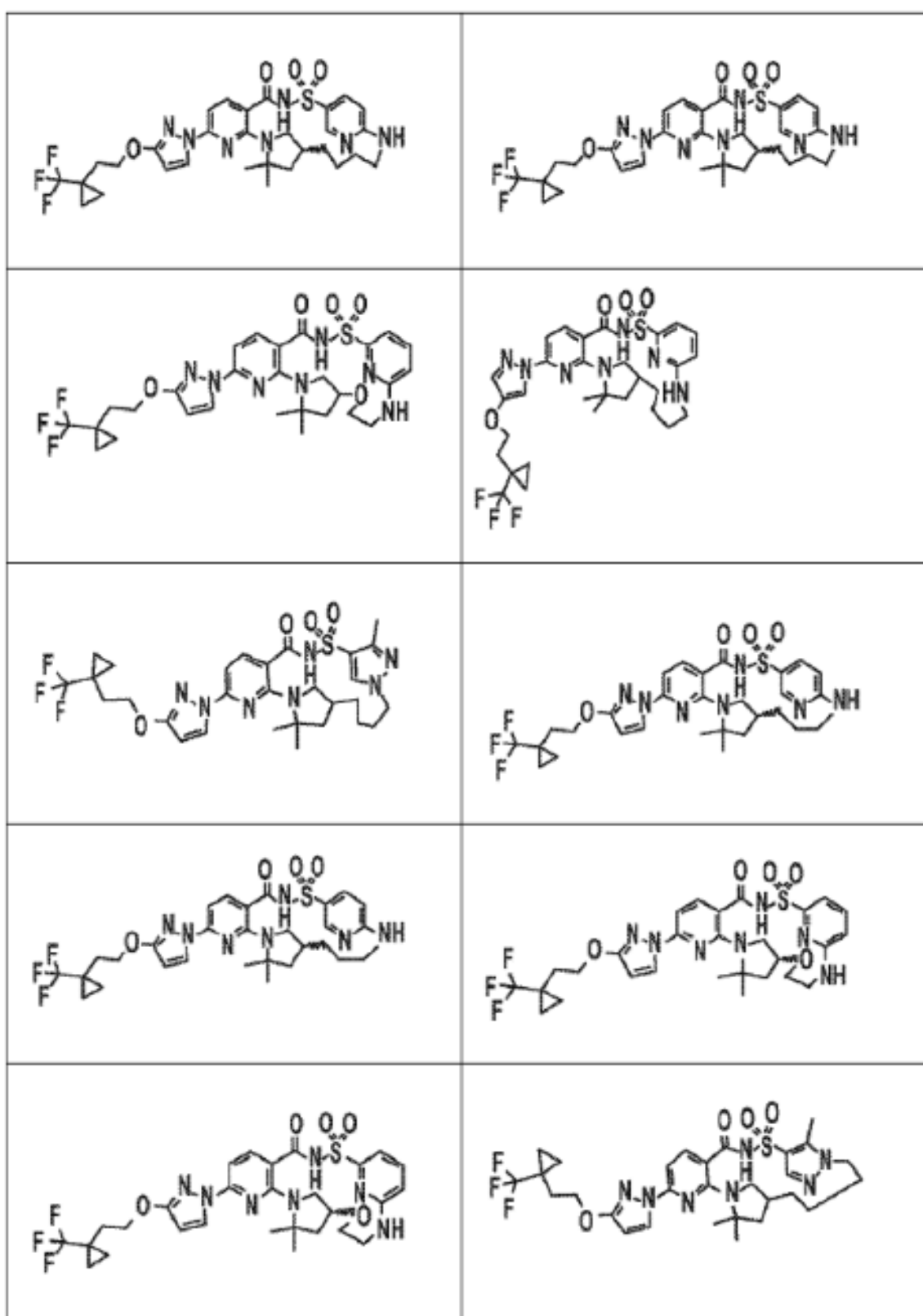


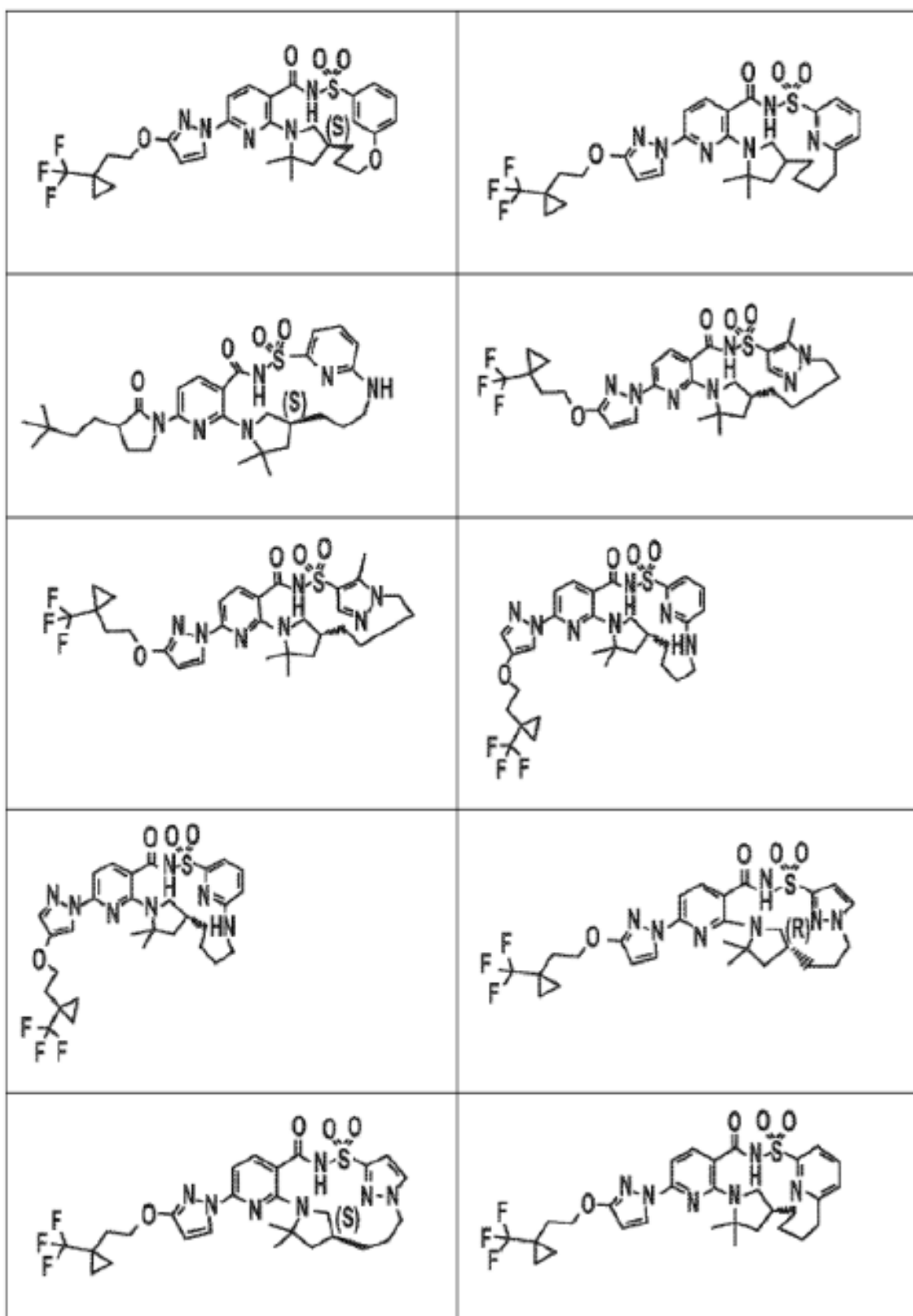


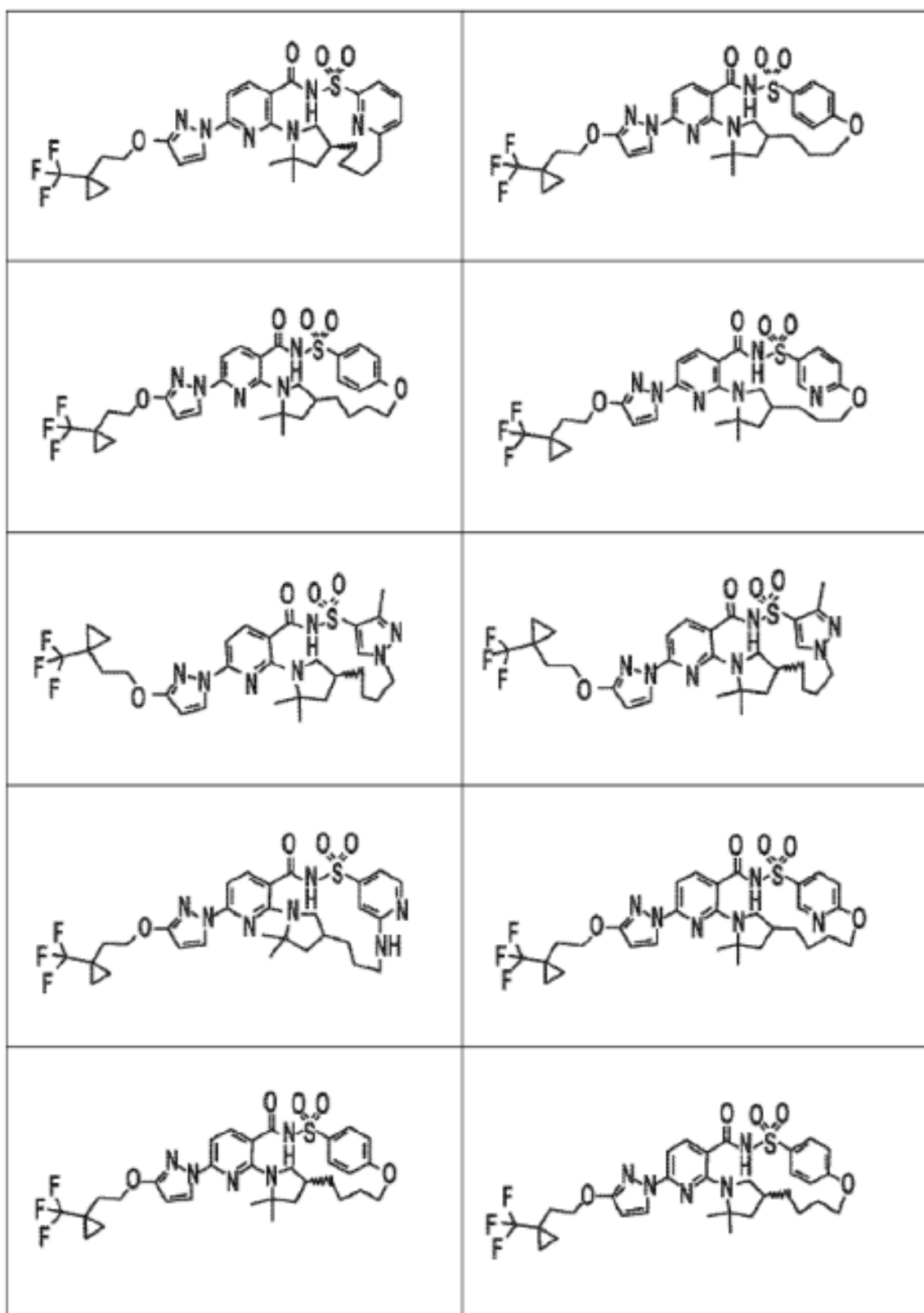


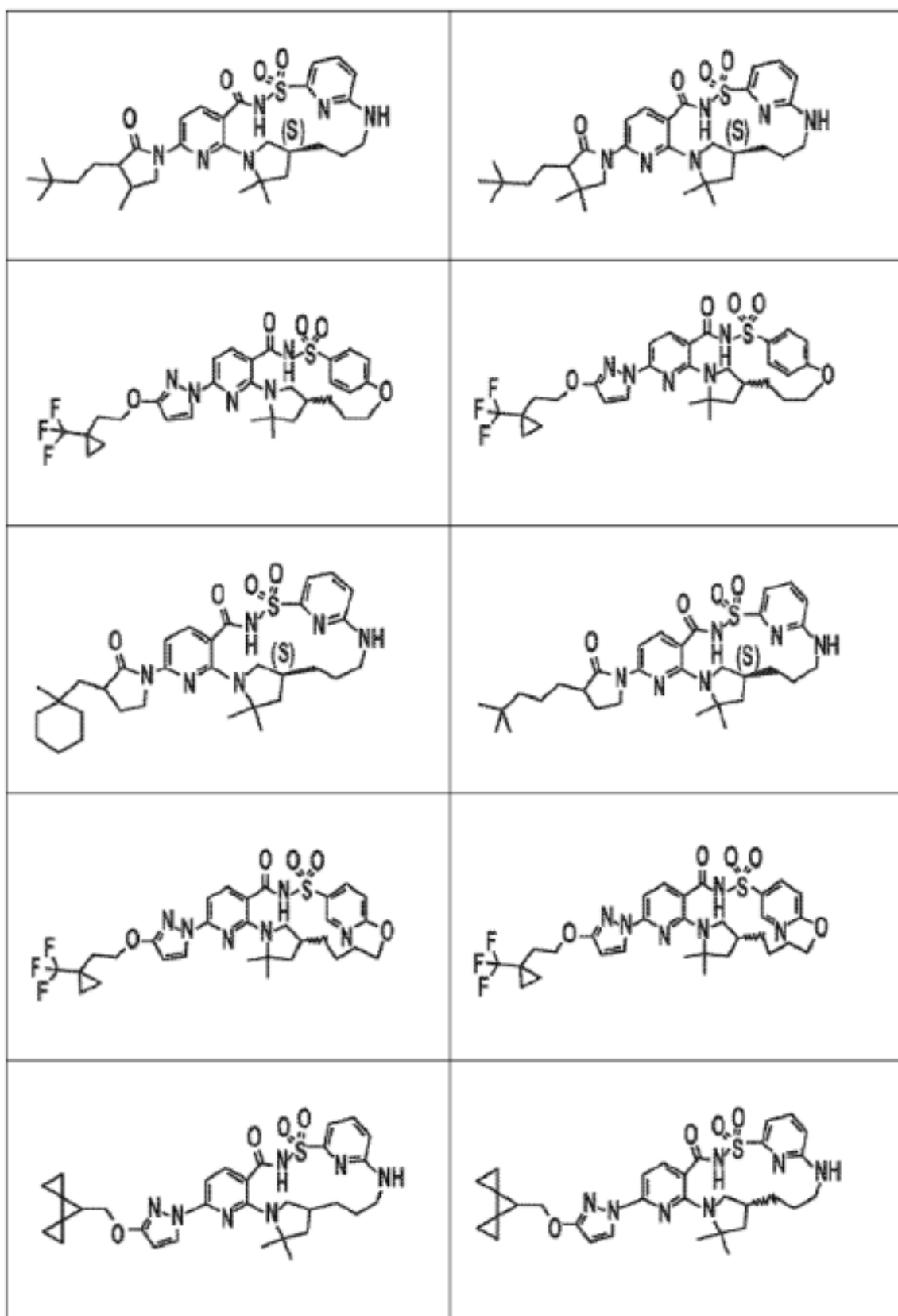


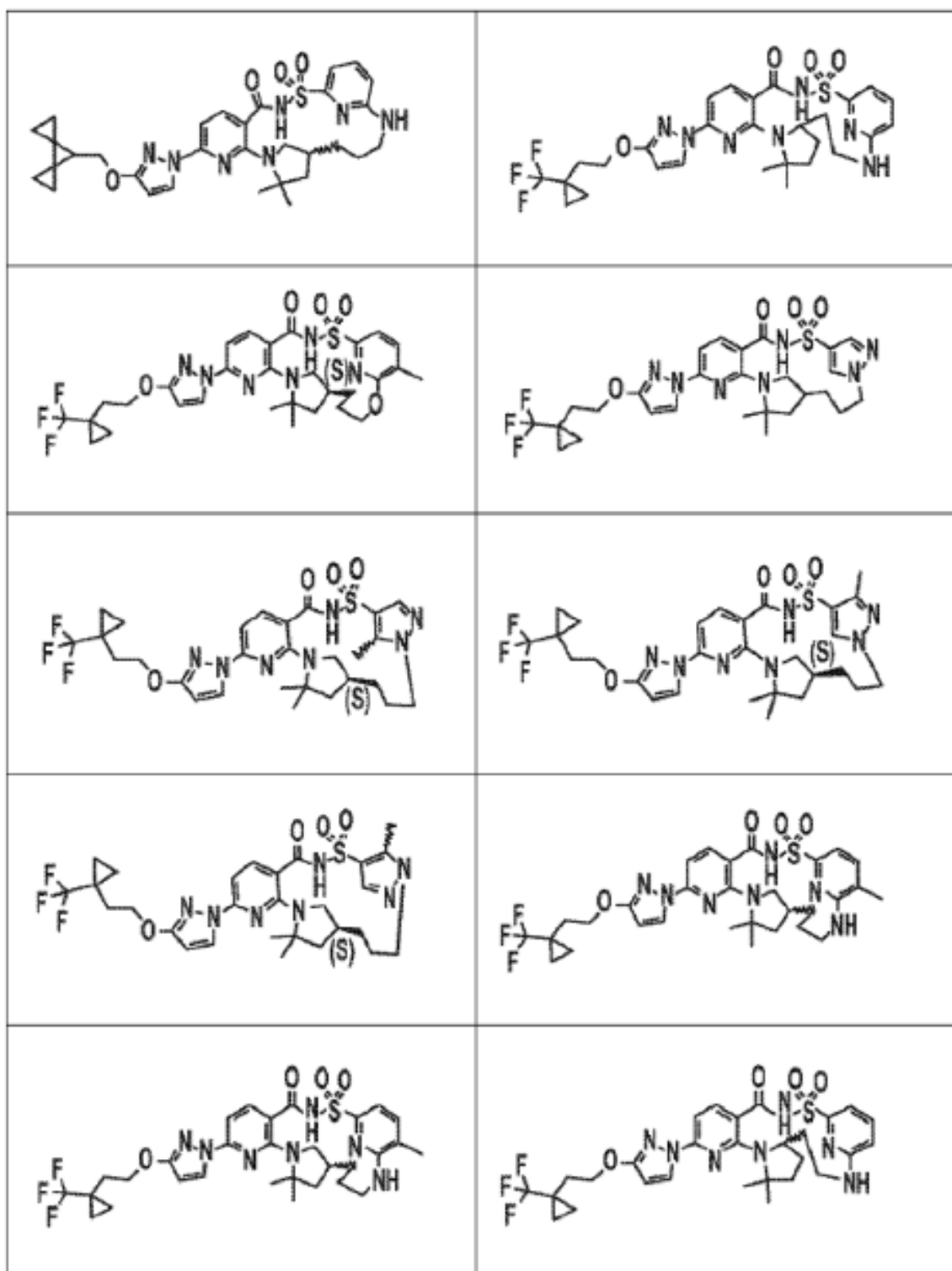


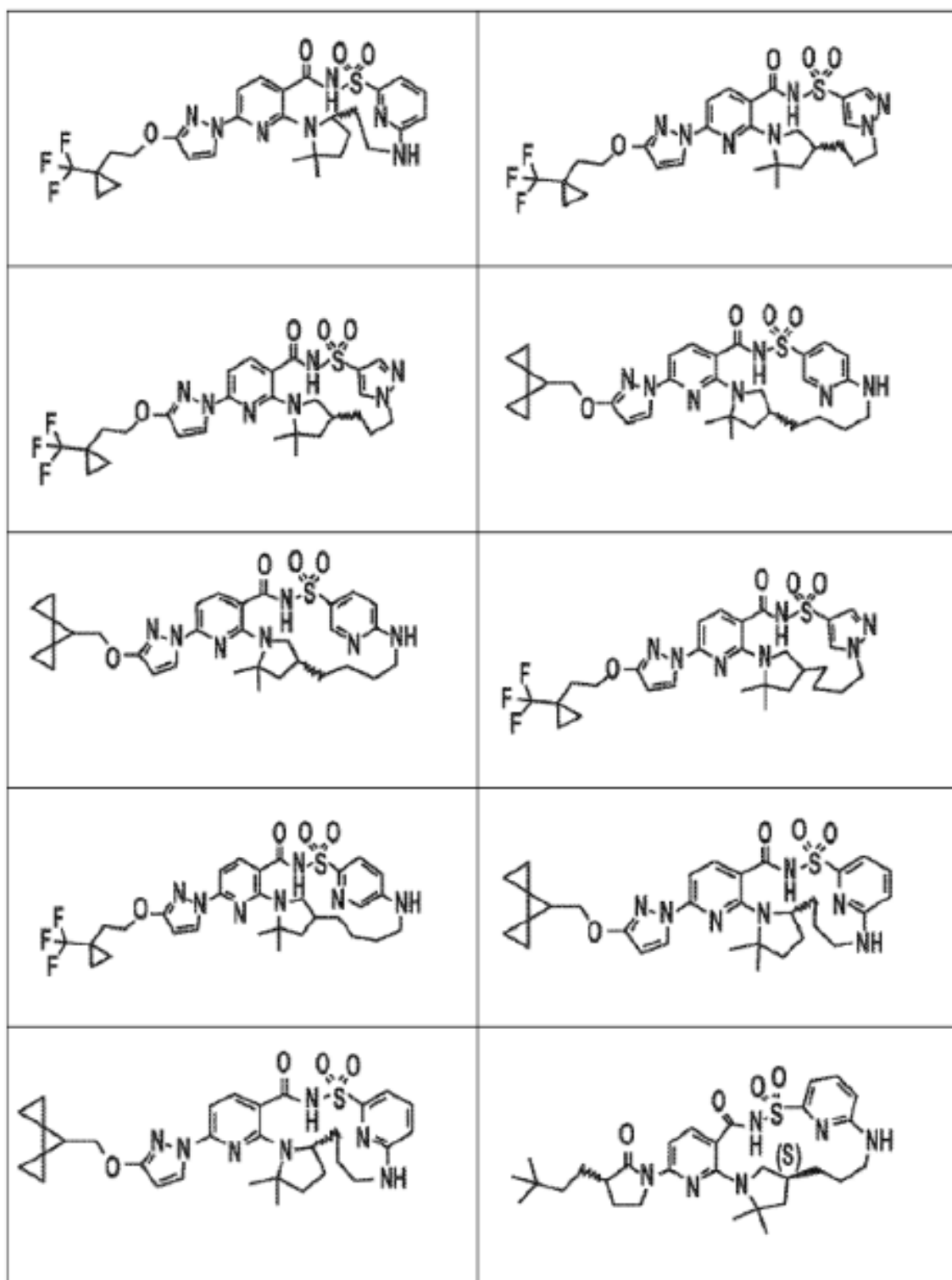


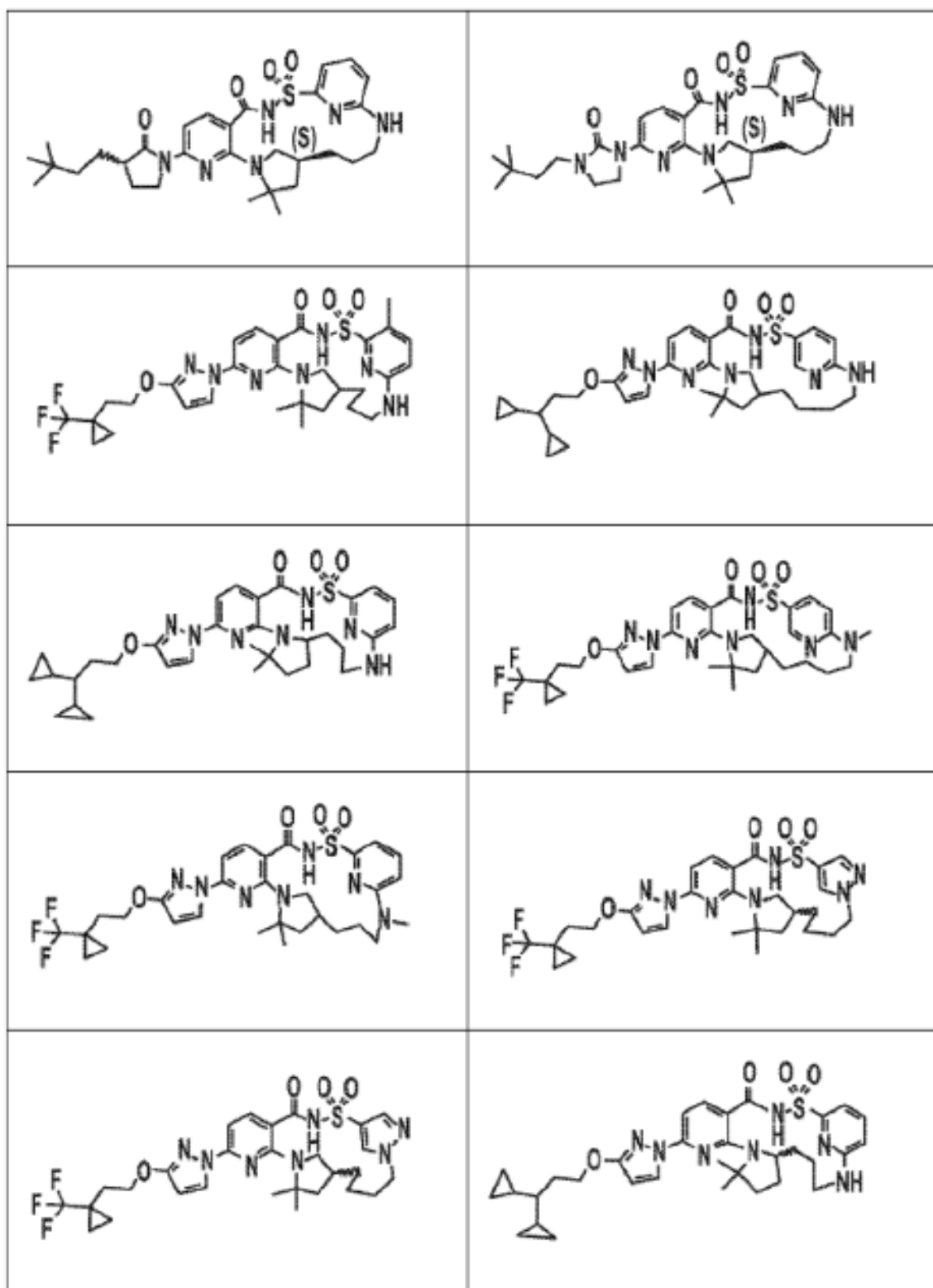


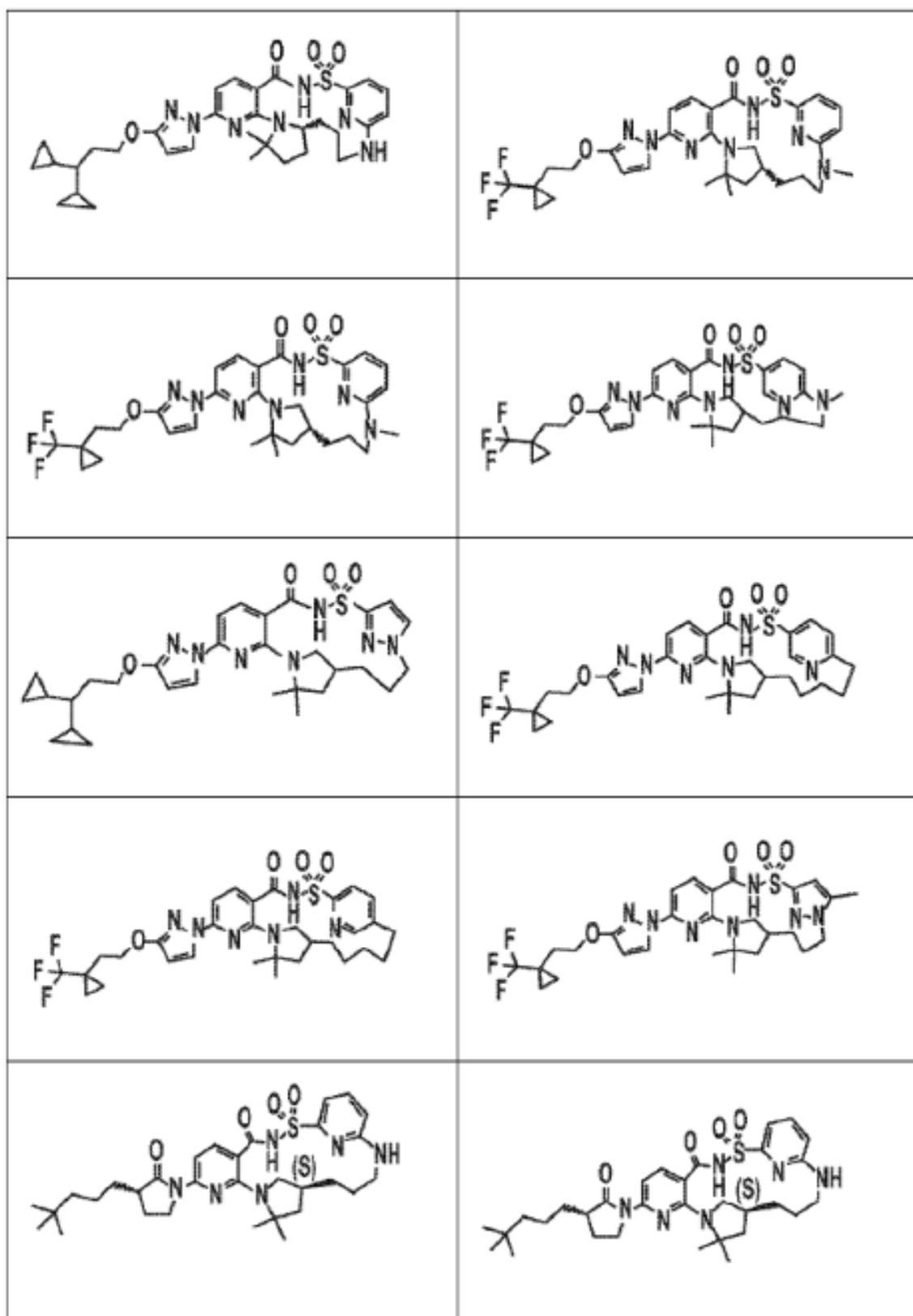


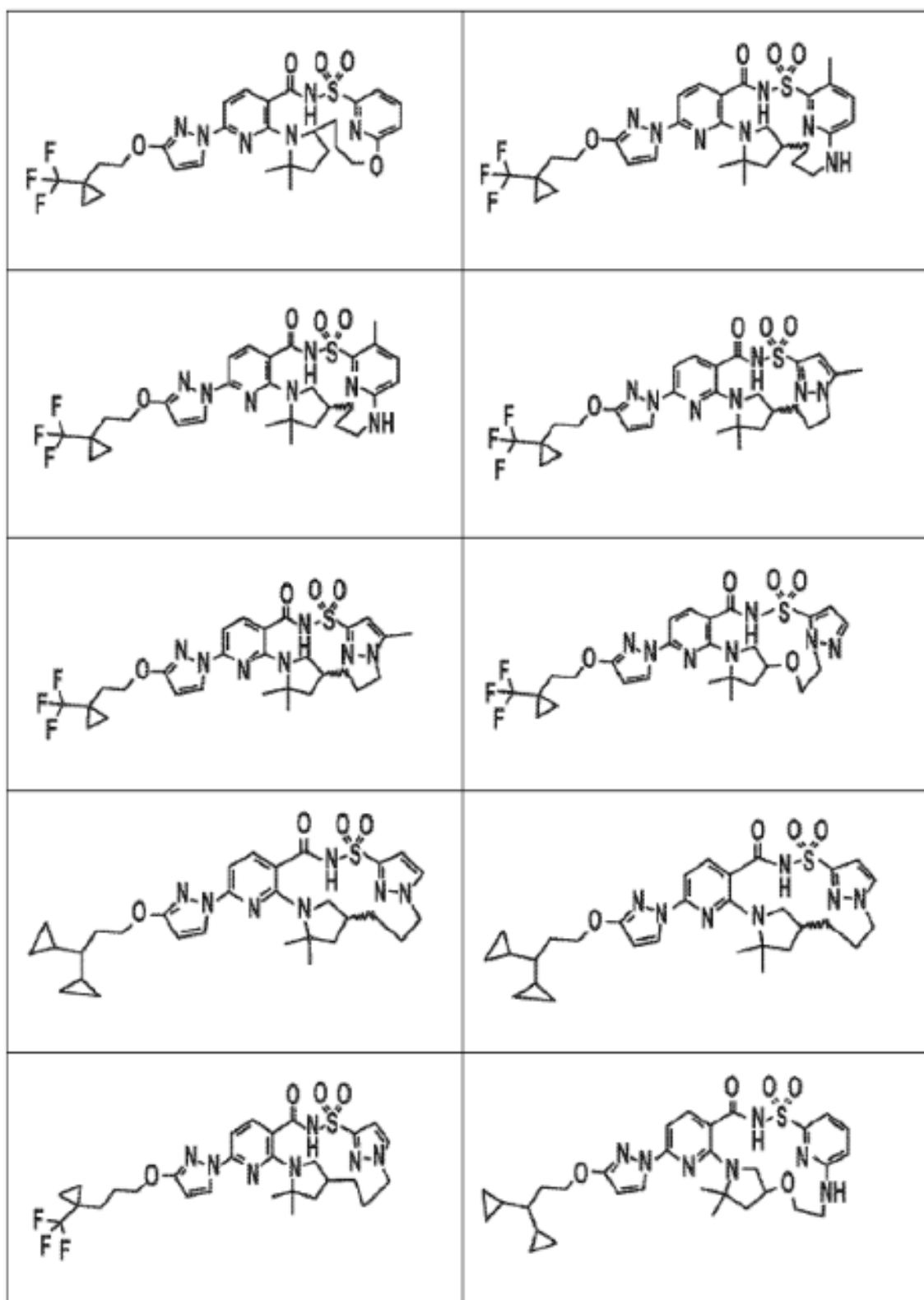


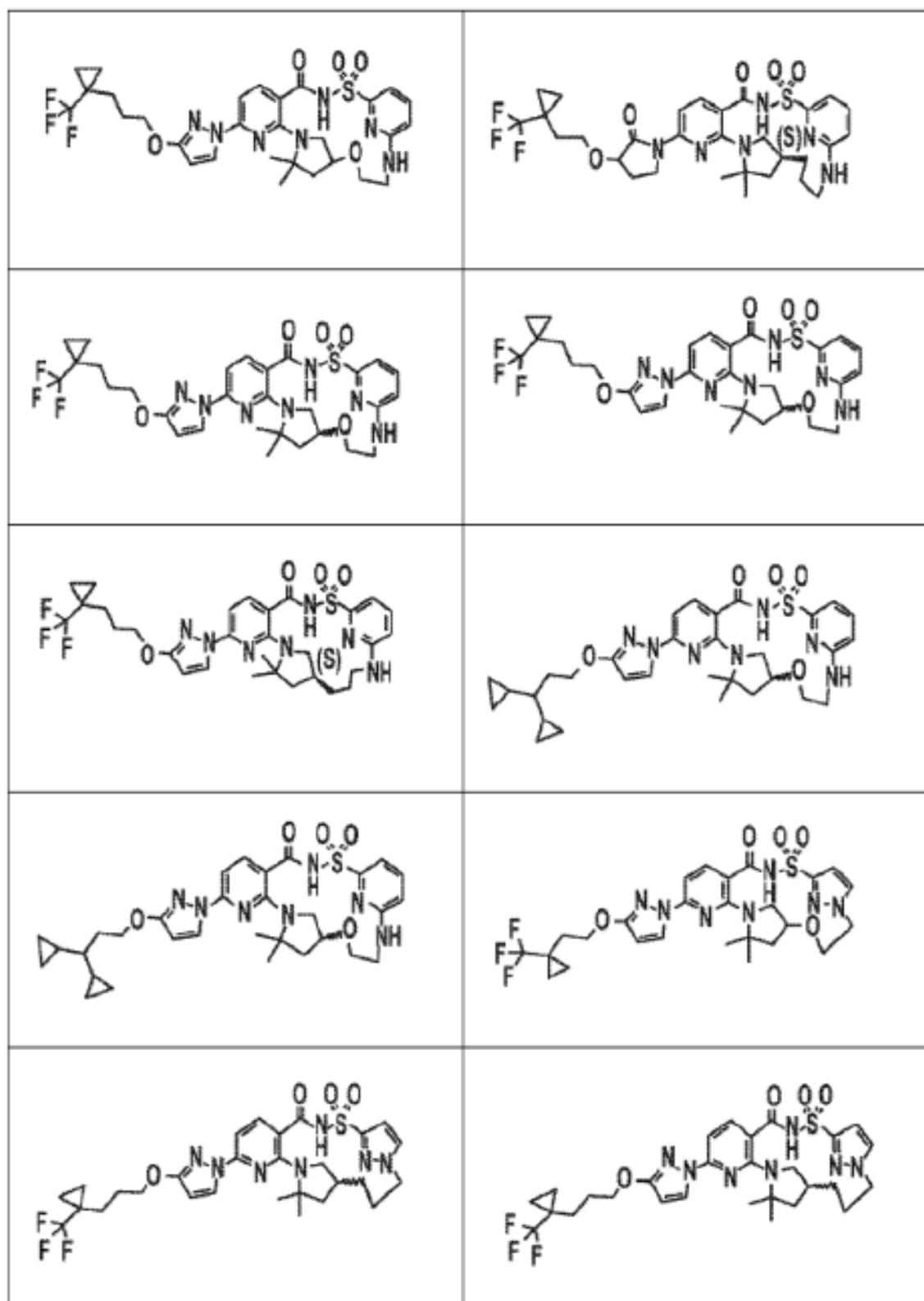


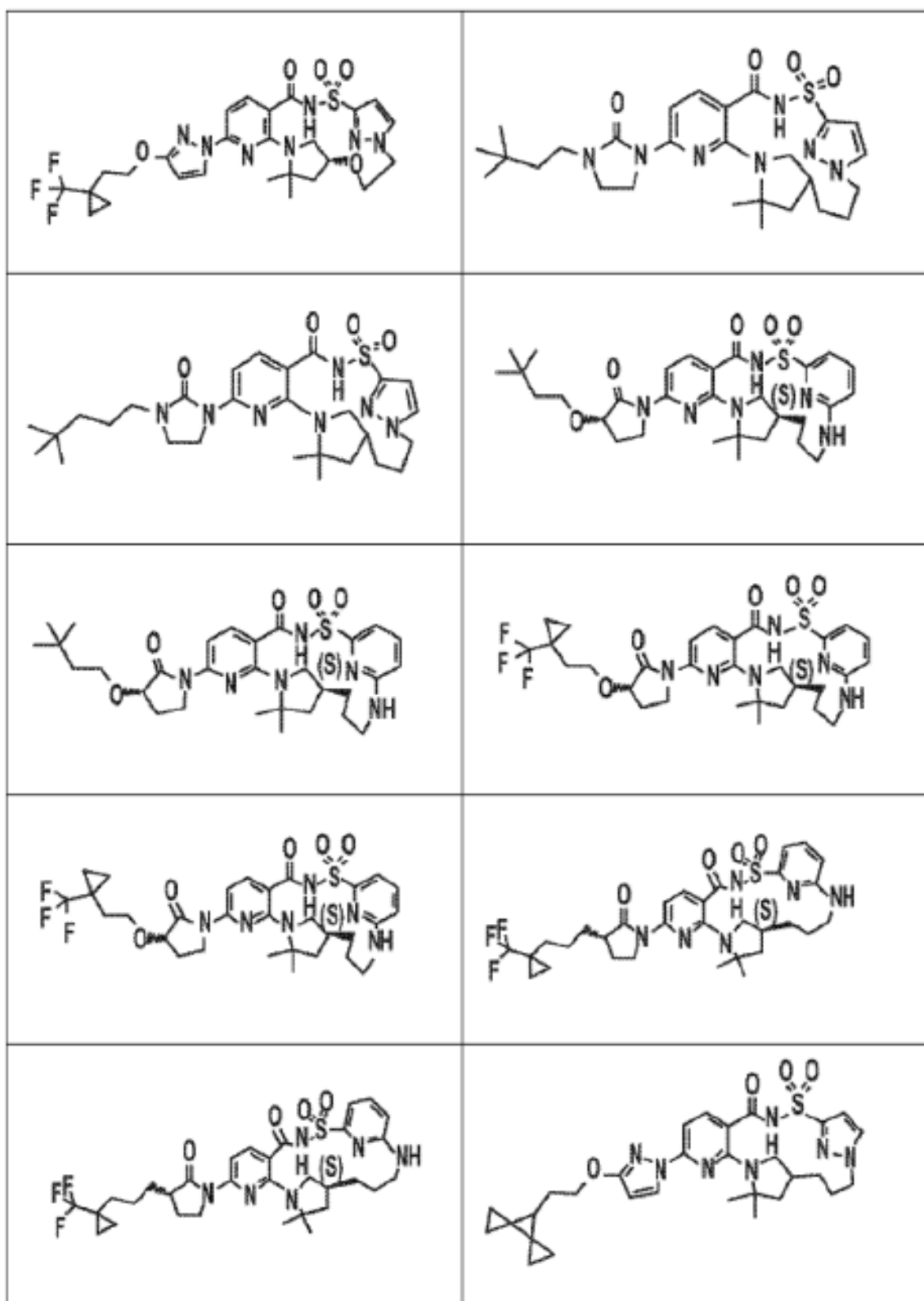


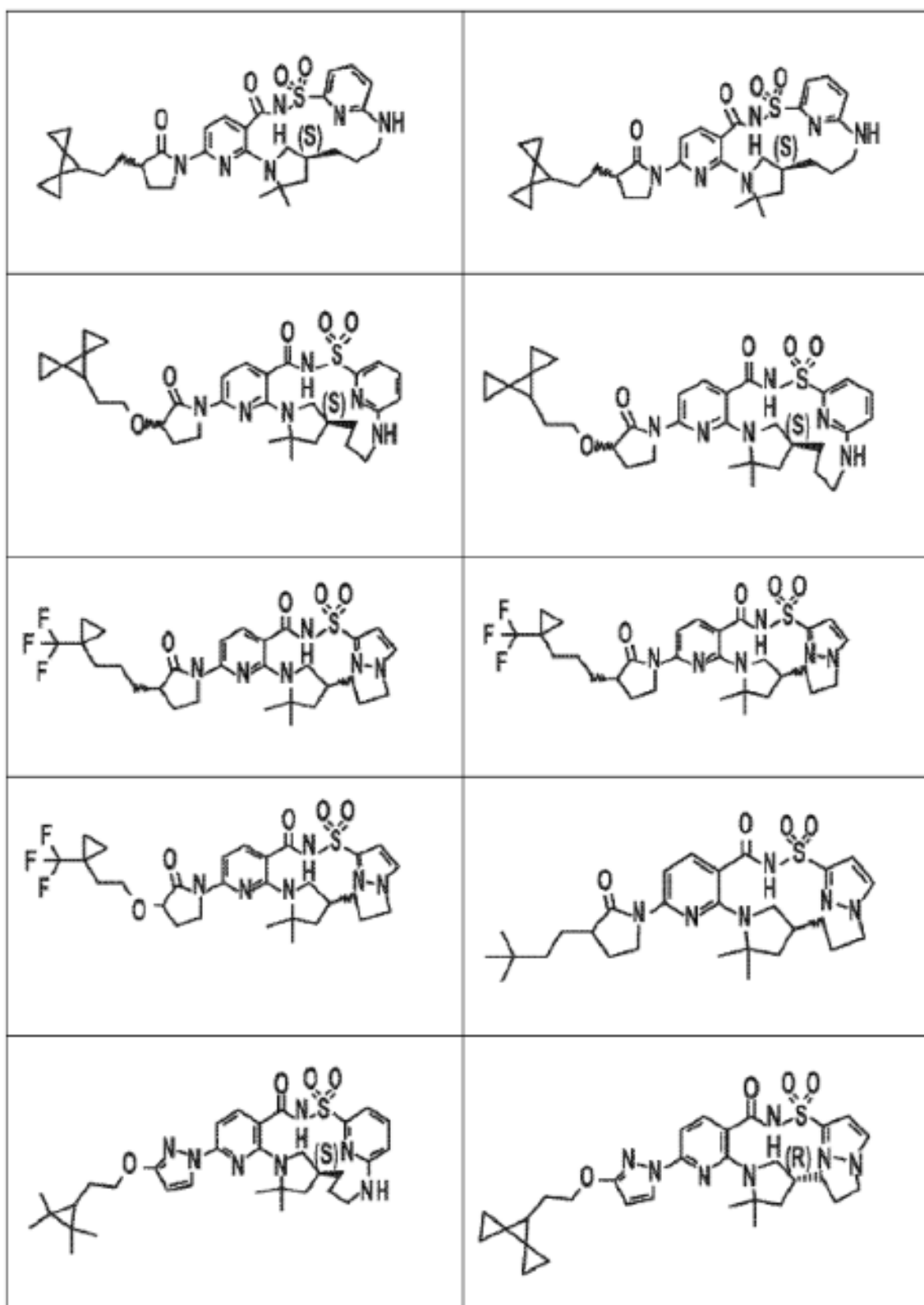


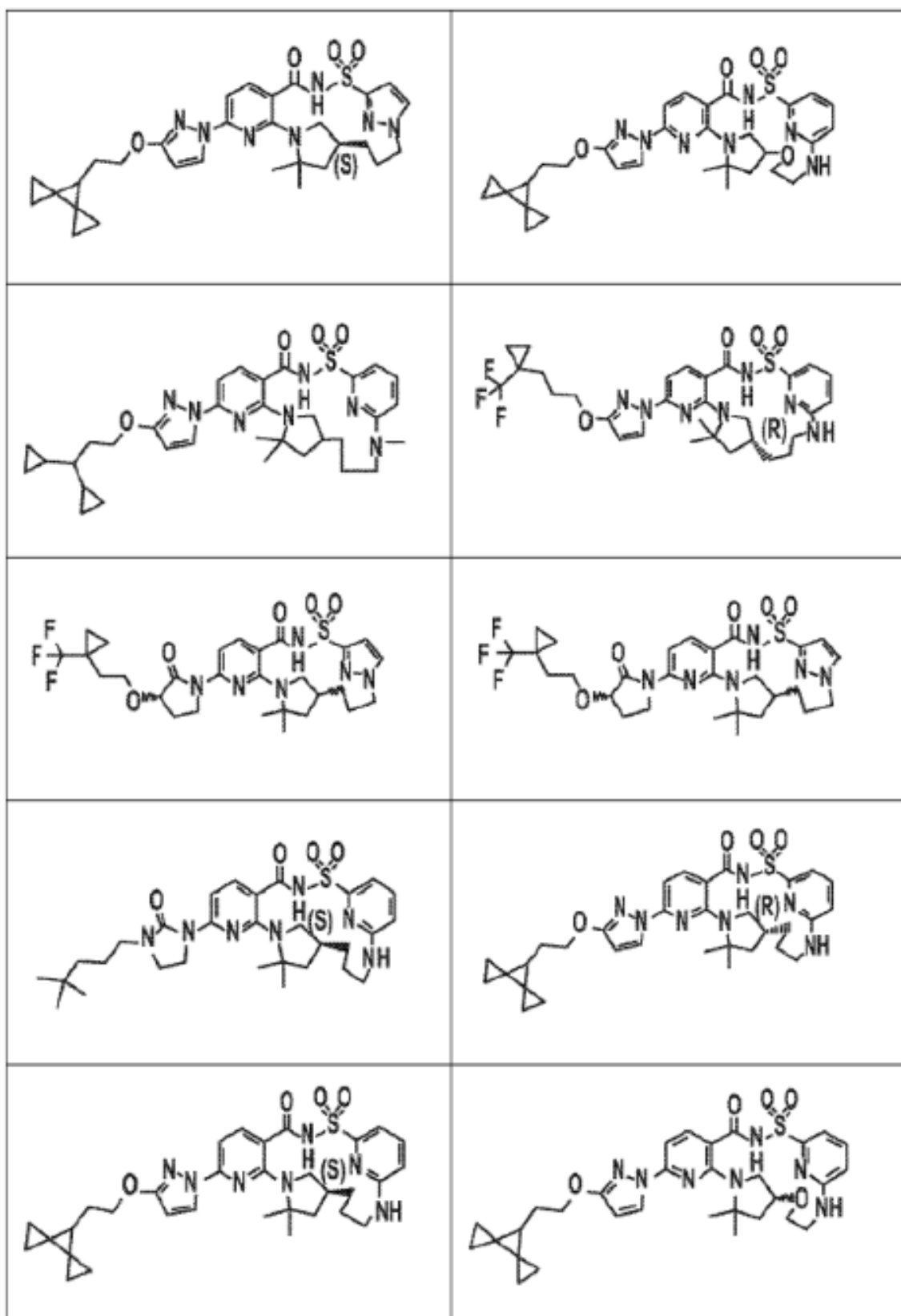


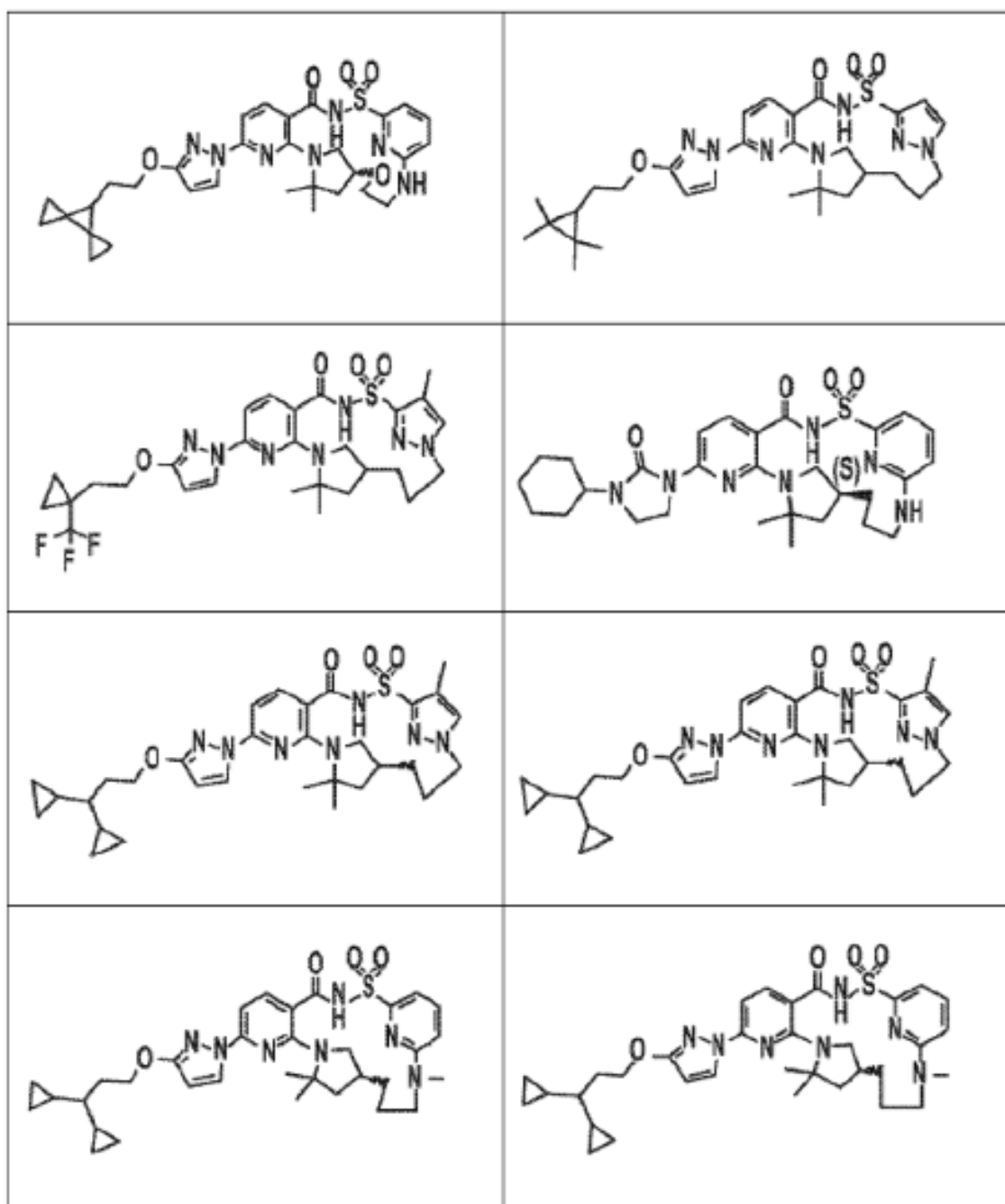


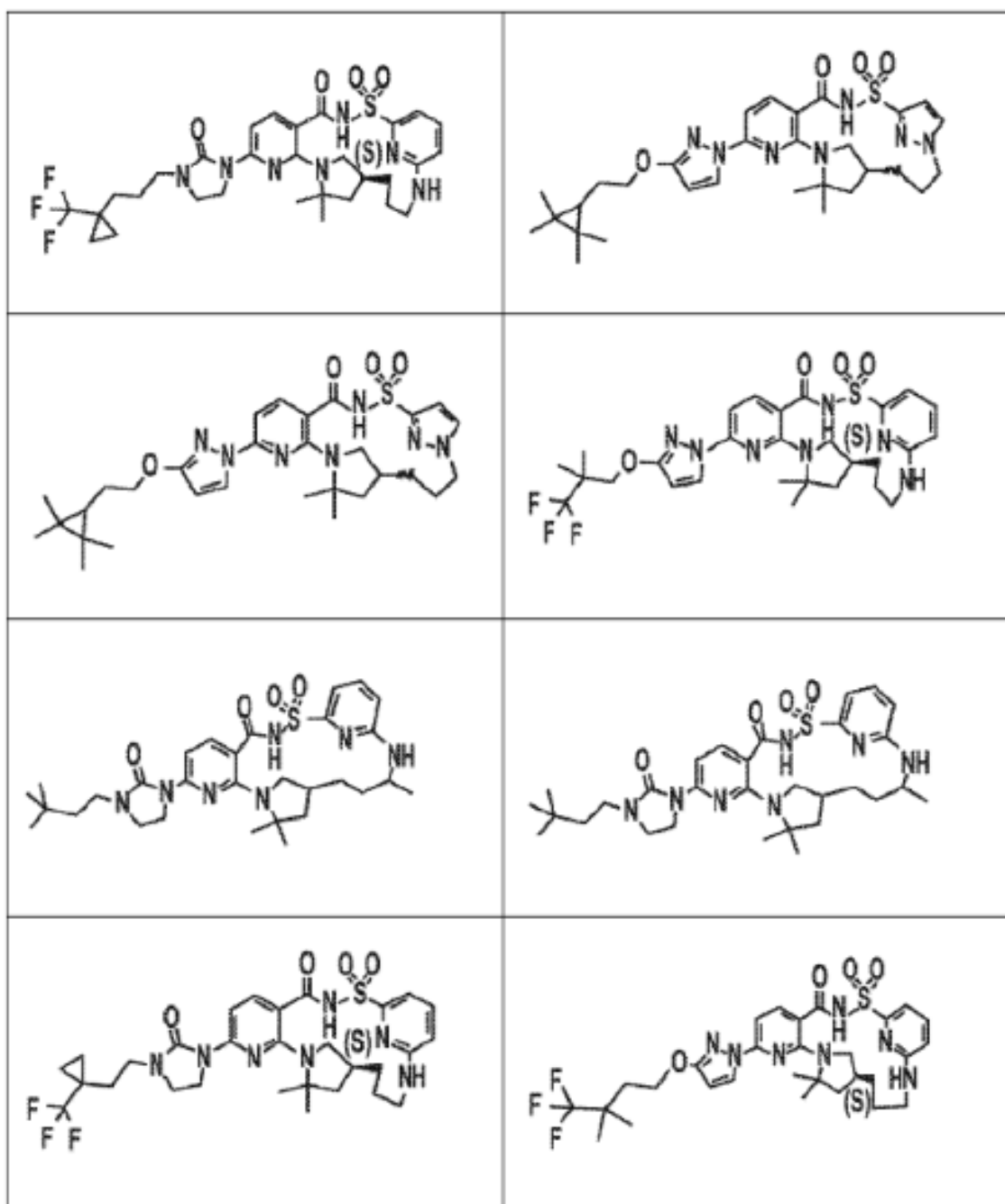


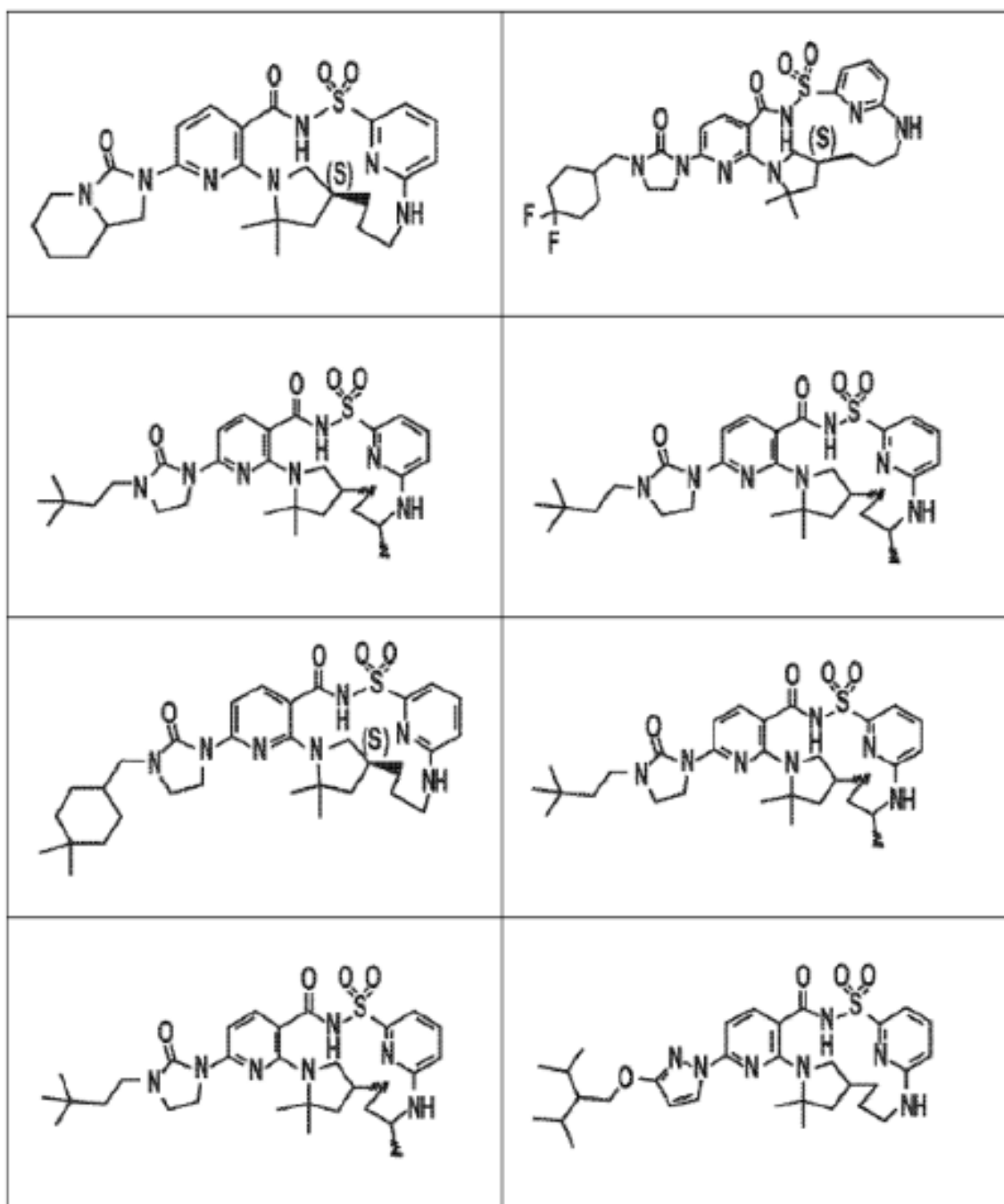


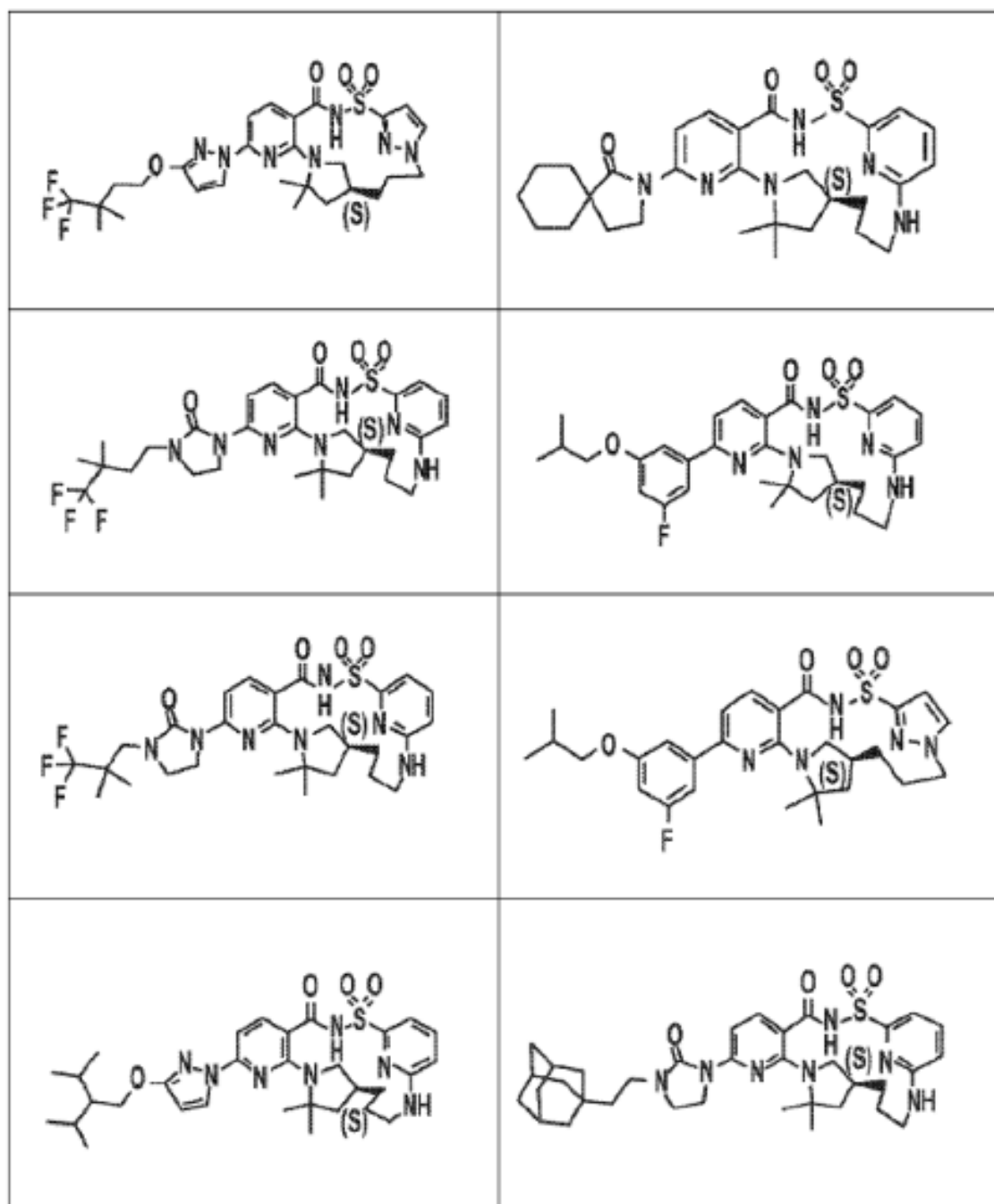


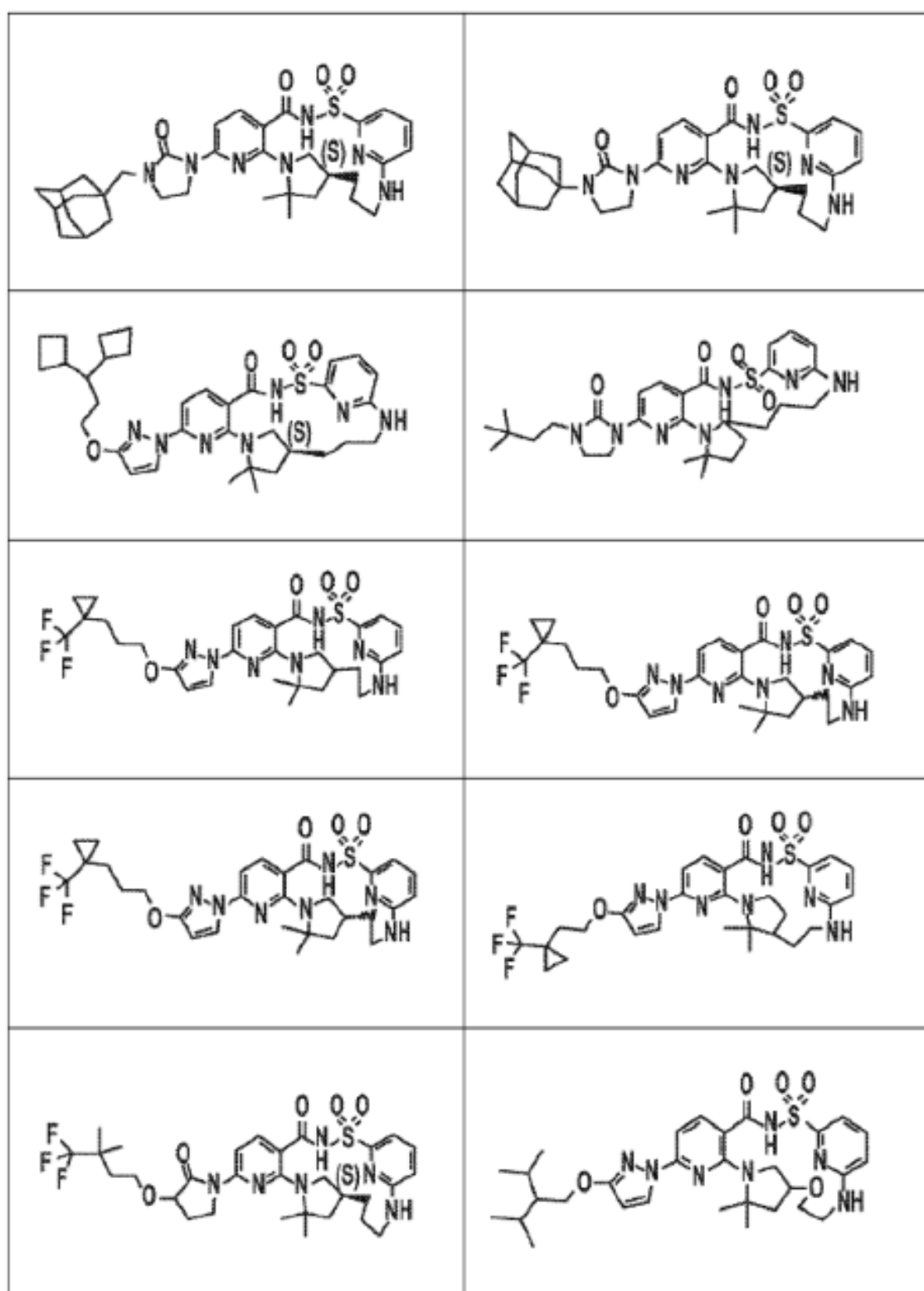


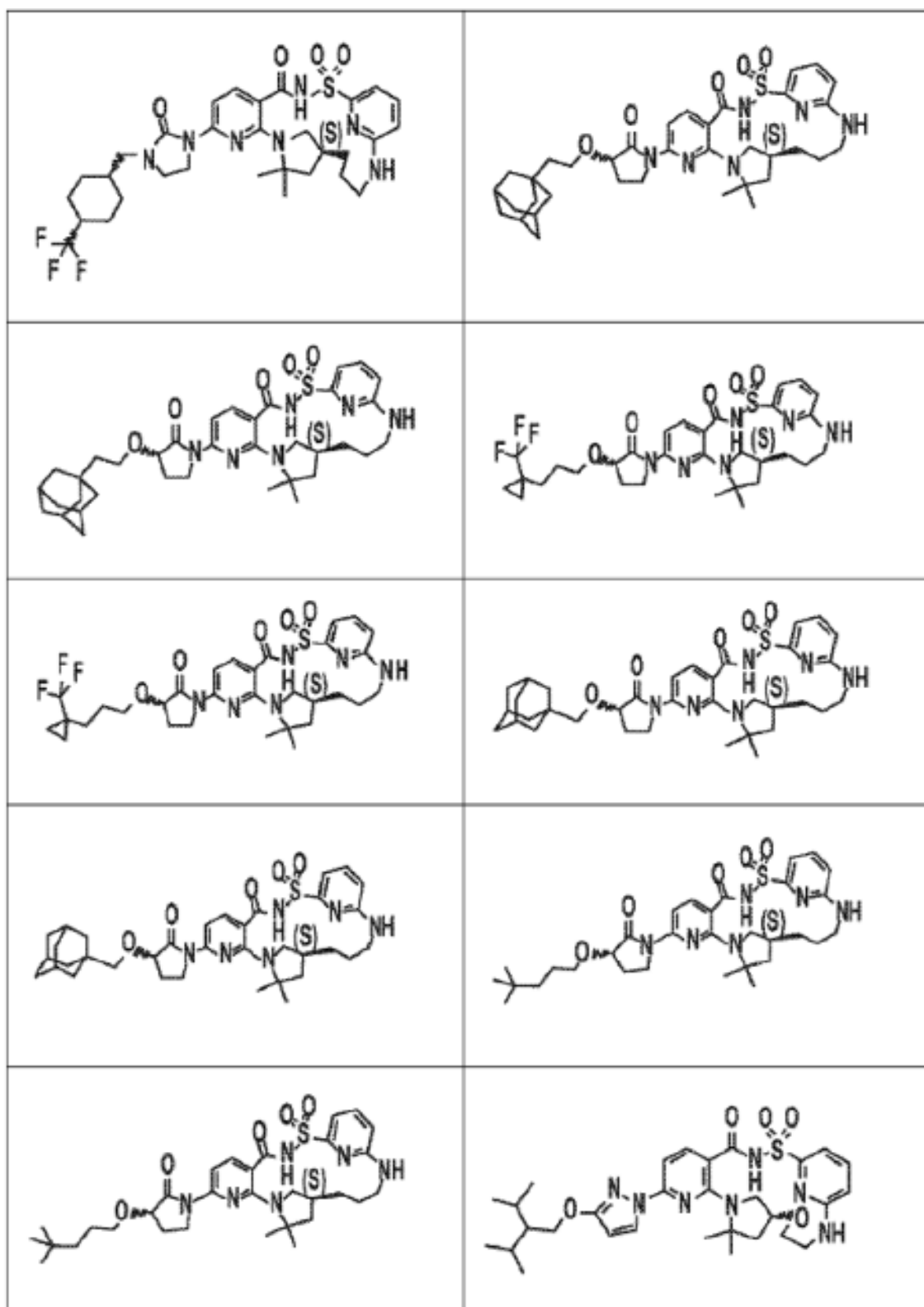


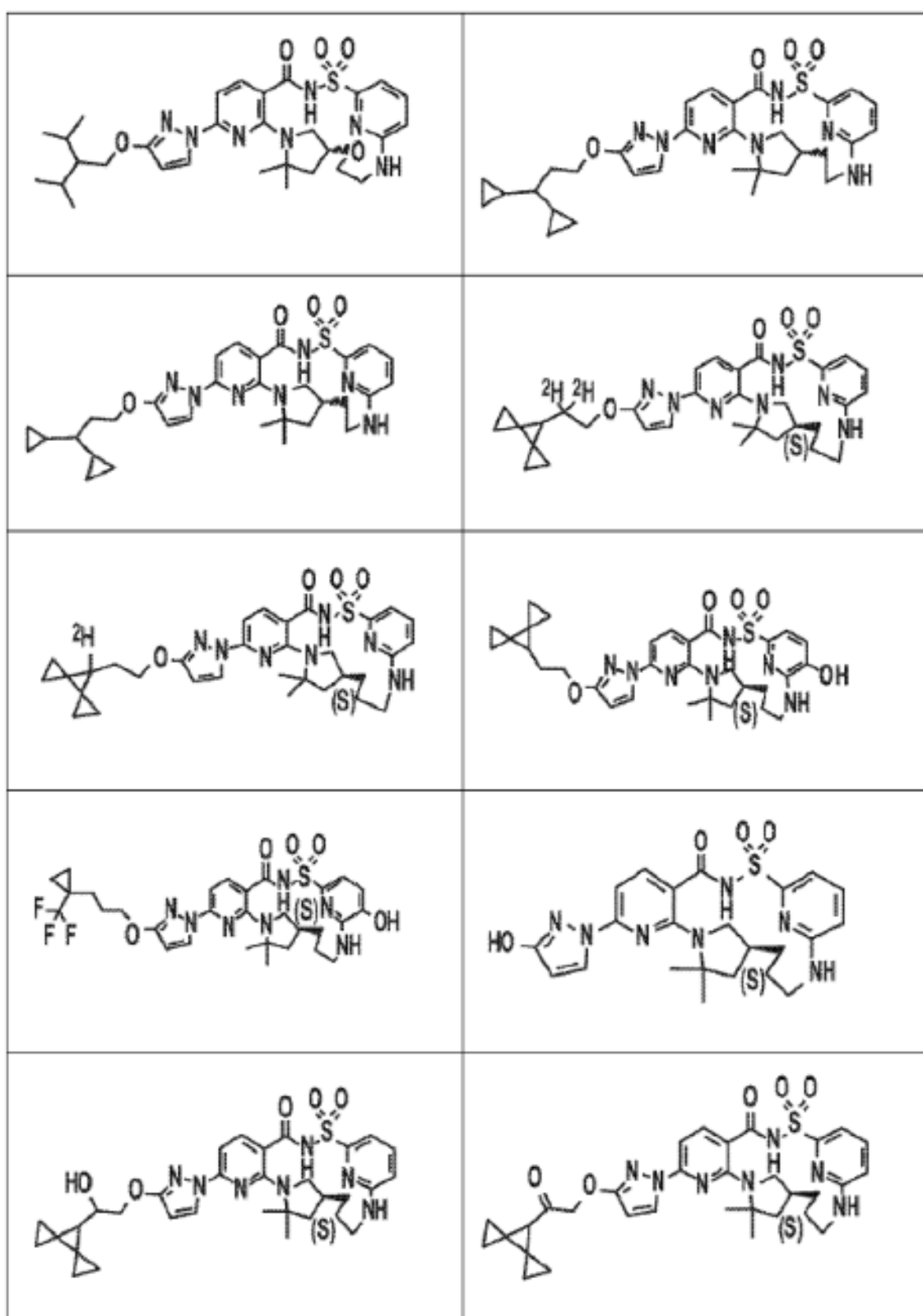


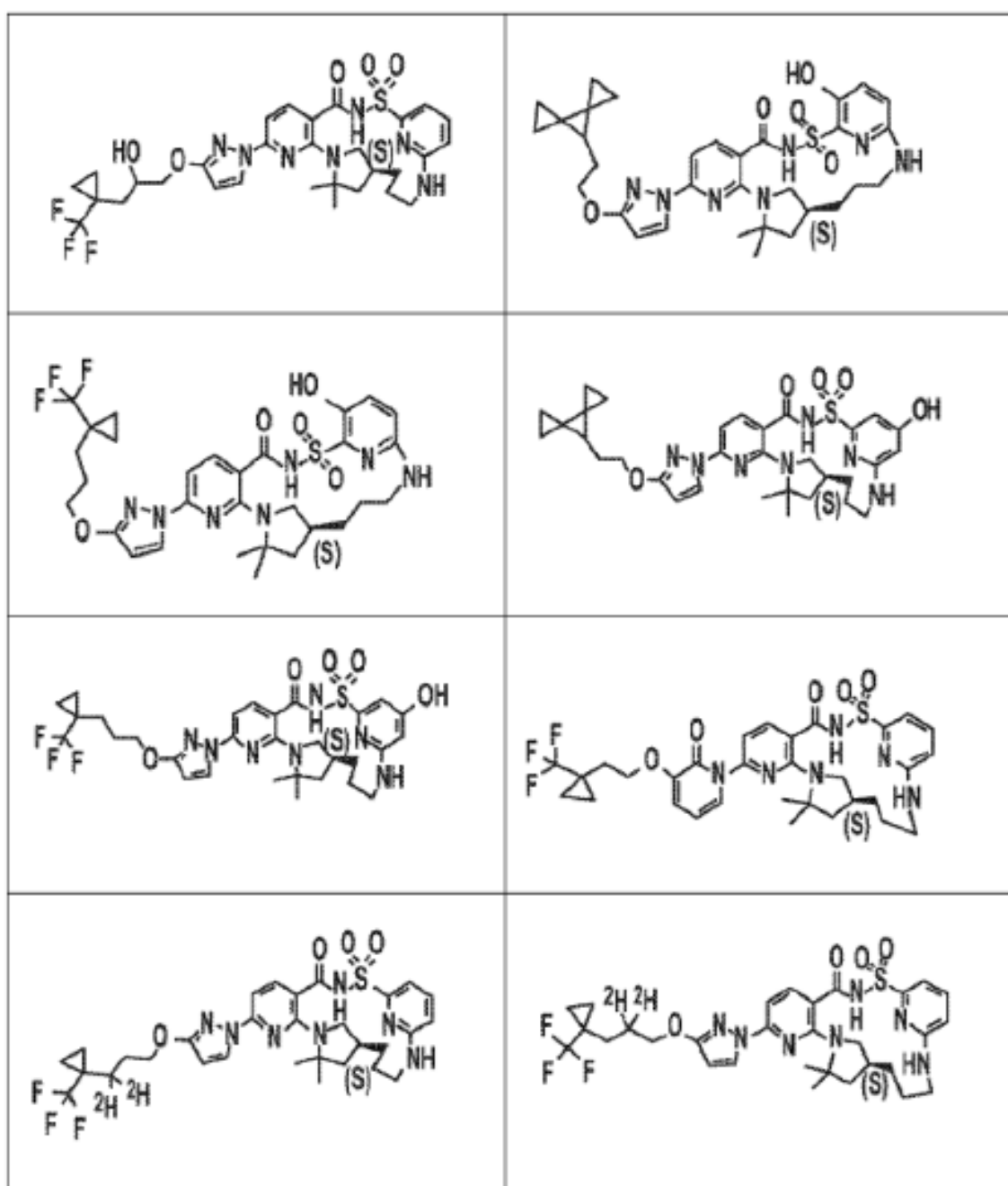


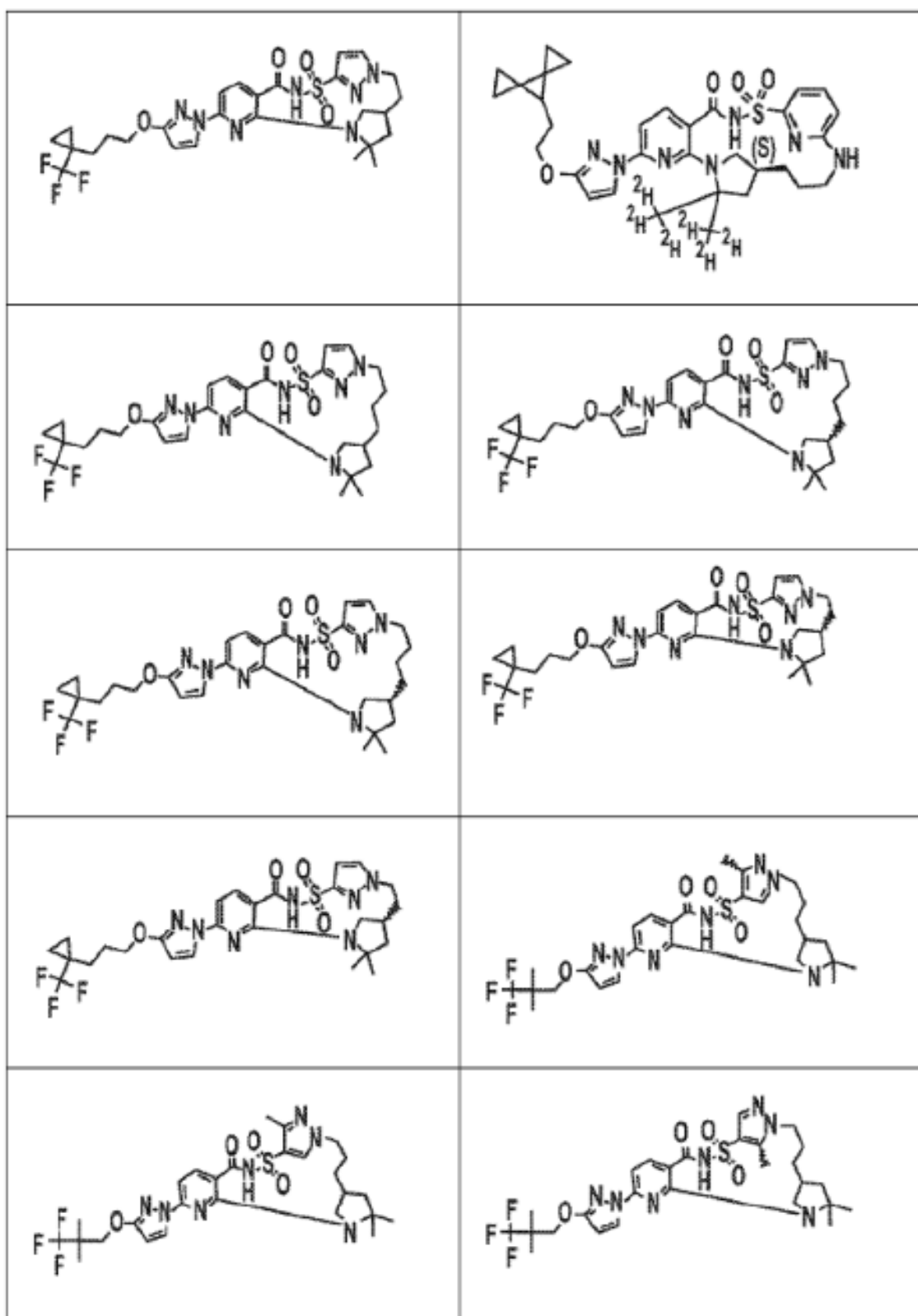


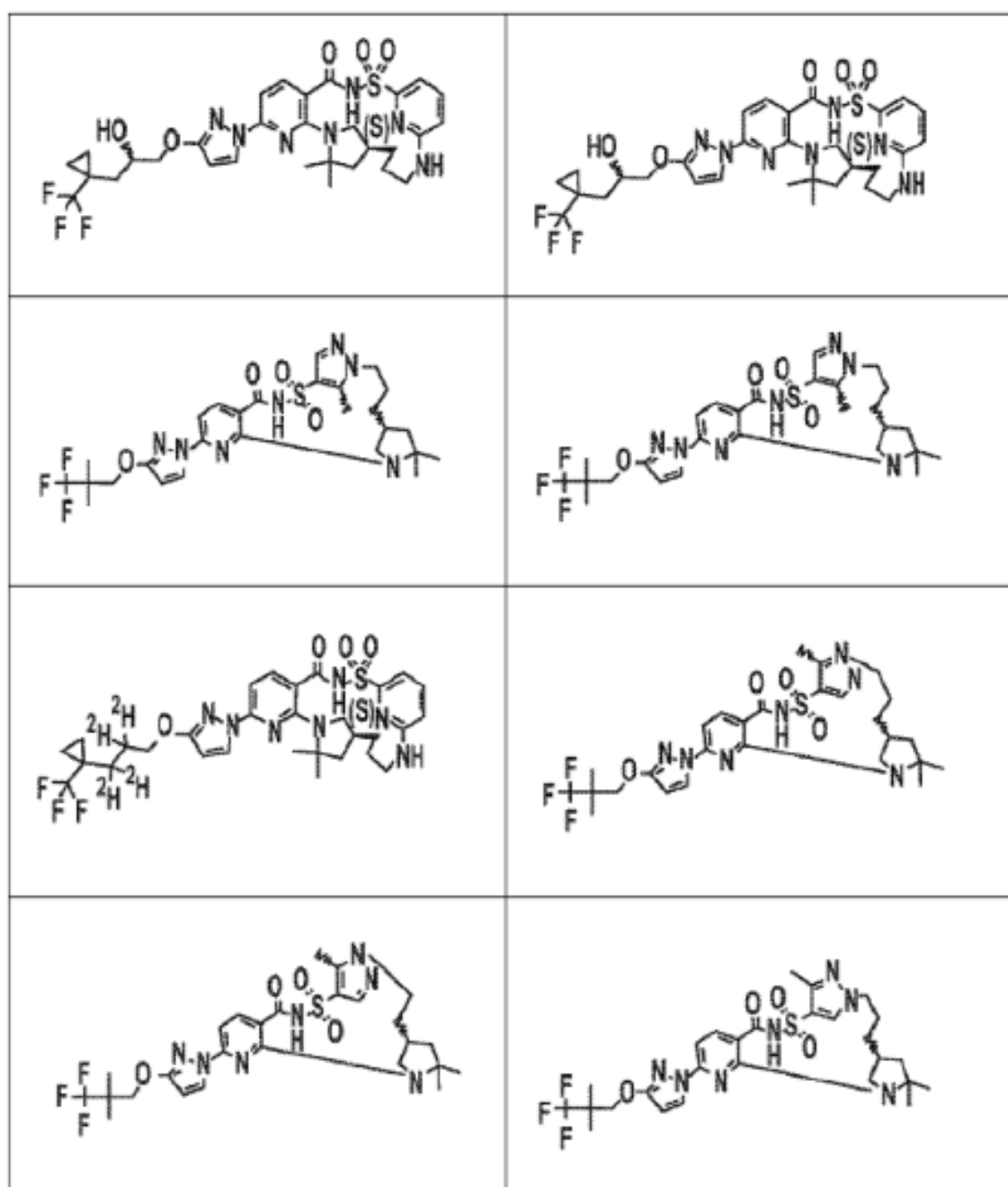


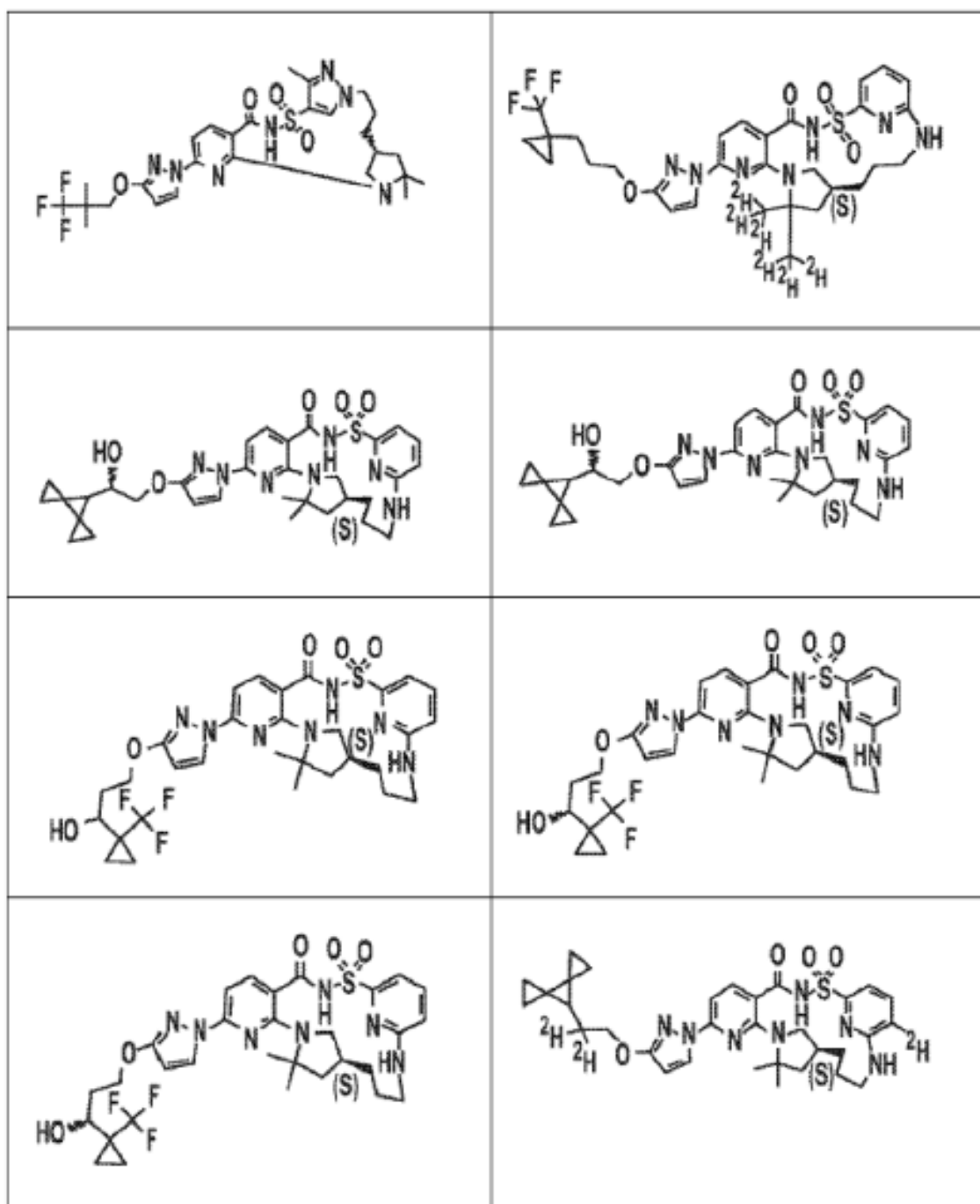


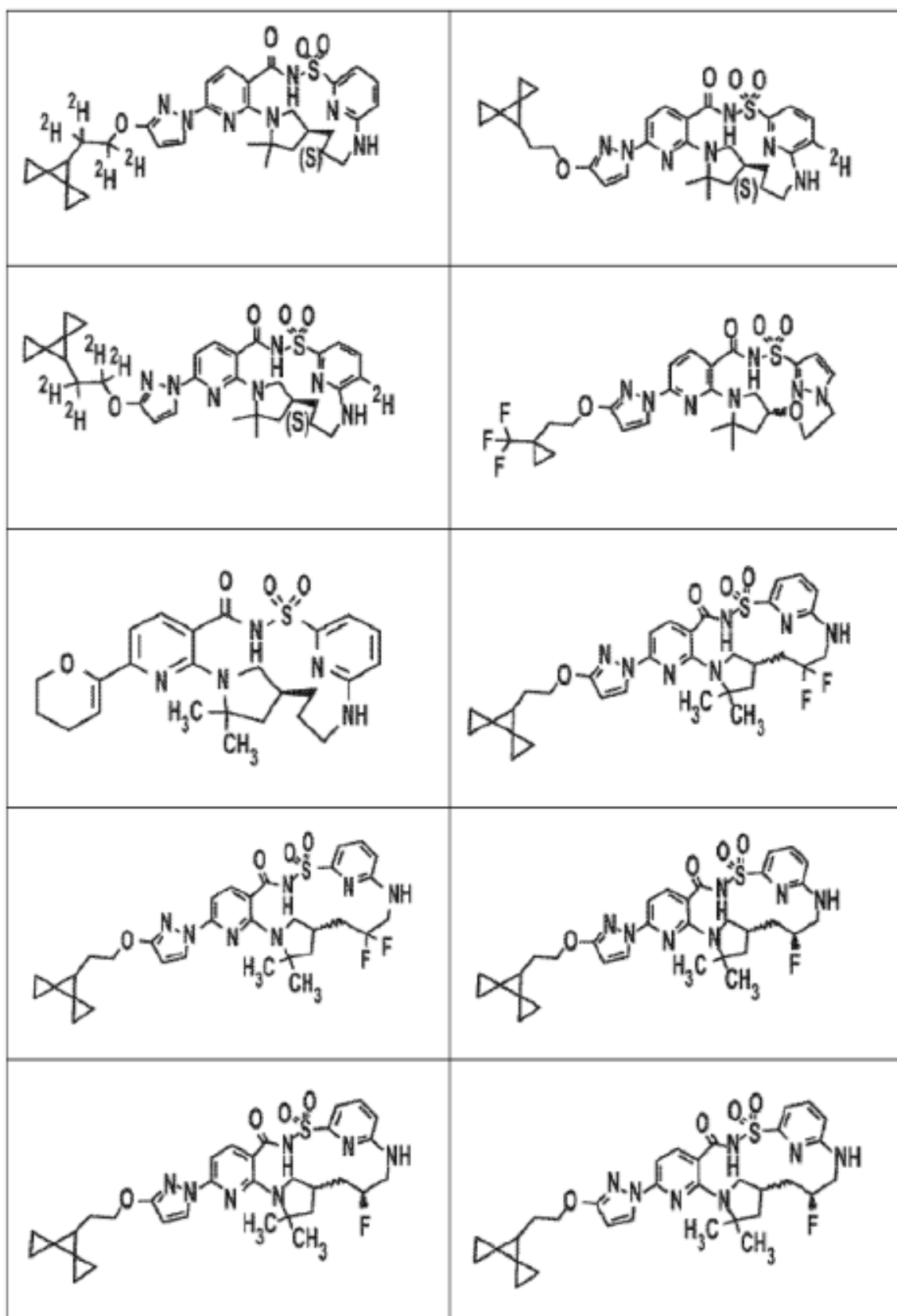


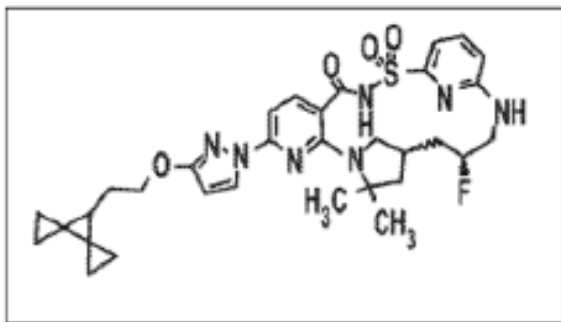








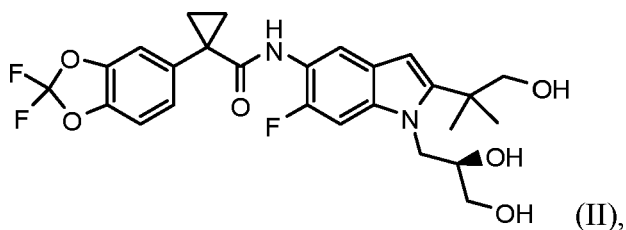




eller et deuterert derivat derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt av hvilken som helst av disse forbindelser eller de deutererte derivater.

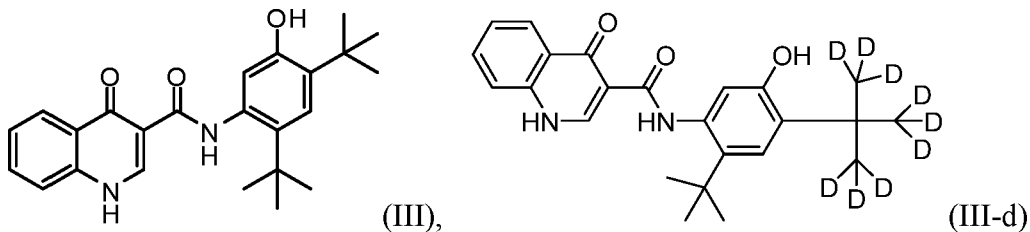
21. Farmasøytisk sammensetning omfattende minst én forbindelse valgt fra
 5 forbindelser ifølge et hvilket som helst av kravene 1-20, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, og valgfritt én eller flere av:

(a) Forbindelse II:



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

(b) Forbindelse III eller Forbindelse III-d:



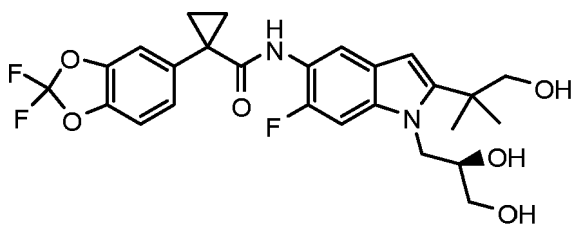
- 15 et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte; og

(c) en farmasøytisk akseptabel bærer.

22. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-20, eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 21, for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling av cystisk fibrose, omfattende å administrere en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-20 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 21 til en pasient som har behov for det.

23. Minst én forbindelse valgt fra forbindelser ifølge et hvilket som helst av kravene 1-20, et deuterert derivat derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt av hvilket som helst av de ovennevnte og valgfritt én eller flere av:

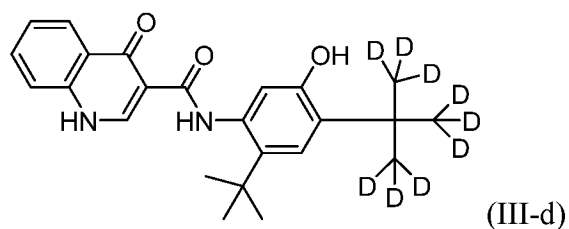
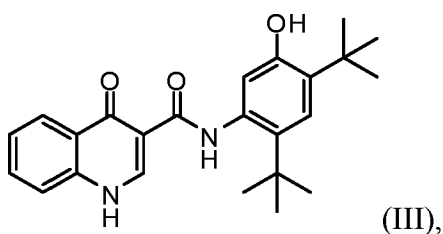
(a) Forbindelse II:



10

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

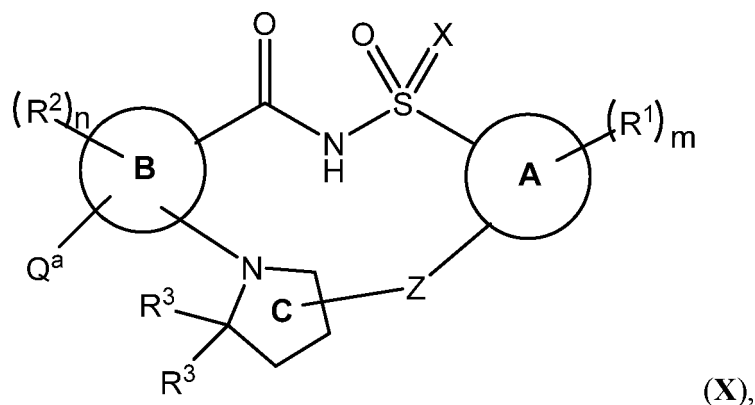
(b) Forbindelse III eller Forbindelse III-d:



15 et deuterert derivat derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt av hvilket som helst av de ovennevnte; for anvendelse ved behandling av cystisk fibrose.

24. Forbindelse med formel (X):

62



et deuterert derivat derav eller et salt av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor:

- Q^a er et halogen;
- Ring A er et fenyl, en 5-leddet heteroarylring eller en 6-leddet heteroarylring;
- Ring B er en pyridinylring;
- X er O, NH eller et $N(C_1-C_4\text{-alkyl})$;

hver R^1 er uavhengig valgt fra C_1-C_2 -alkylgrupper, C_1-C_2 -alkoksylder, C_1-C_2 -halogenalkylgrupper, C_1-C_2 -halogenalkoksylder, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;

- m er 0, 1, 2, 3 eller 4;

- hver R^2 er uavhengig valgt fra C_1-C_2 -alkylgrupper, C_1-C_2 -alkoksylder, C_1-C_2 -halogenalkylgrupper, C_1-C_2 -halogenalkoksylder, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;

- n er 0, 1 eller 2;

- hver R^3 er metyl;

- Z er en toverdig linker med formel $(L)_r$, hvor:

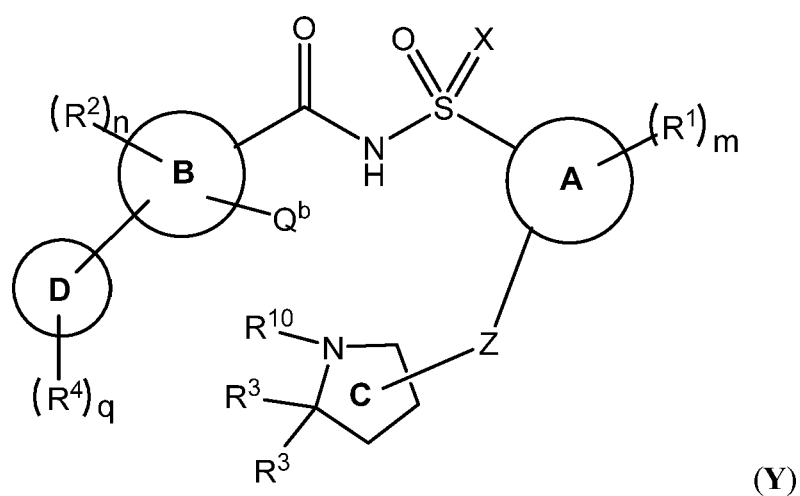
- r er 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;

- hver L er uafhængig valgt fra $C(R^8)(R^9)$ -grupper, -O- og -NR^b-grupper, hvor et heteroatom i Z ikke er bundet til et andet heteroatom i Z, hvor:

5 - hver R⁸ og R⁹ er uafhængig valgt fra hydrogen, halogener, C₁-C₂-halogenalkylgrupper, C₁-C₂-alkylgrupper, en hydroksylgruppe, C₁-C₂-alkoksygrupper og C₁-C₂-halogenalkoksygrupper; og

- hver R^b er uafhængig valgt fra hydrogen og C₁-C₂-alkylgrupper.

25. Forbindelse med formel (Y):



et salt derav eller et deuteret derivat af hvilket som helst af de ovennævnte, hvor:

10 - Q^b er et halogen;

- R¹⁰ er hydrogen eller en beskyttende gruppe;

- Ring A er et feny, en 5-leddet heteroarylring eller en 6-leddet heteroarylring;

- Ring B er en pyridinylring;

15 - Ring D er en fenyling, en 5-leddet heterocyklyring, en 6-leddet heterocyklyring, en 5-leddet heteroarylring eller en 6-leddet heteroarylring;

- X er O, NH eller et N(C₁-C₄-alkyl);

- hver R^1 er uavhengig valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -alkoksylder, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkoksylder, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;
 - m er 0, 1, 2, 3 eller 4;
- 5
- hver R^2 er uavhengig valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -alkoksylder, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkoksylder, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;
 - n er 0, 1 eller 2;
 - hver R^3 er metyl;
- 10
- hver R^4 er uavhengig valgt fra halogener, en oksogruppe, en hydroksylgruppe, en cyanogruppe og $-(Y)_k-R^7$ -grupper, eller valgfritt danner to R^4 , sammen med atomet eller atomene som de er bundet til, en 5- til 6-leddet sykloalkyl- eller heterocyklylring som valgfritt og uavhengig kan være substituert med én eller flere grupper valgt fra halogener, C_1 - C_2 -alkylgrupper, halogenalkylgrupper, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylder og C_1 - C_2 -halogenalkoksylder; hvor:
- 15
- k er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;
 - hver Y er uavhengig valgt fra $C(R^5)(R^6)$ -grupper, -O- og -NR^a-grupper, hvor et heteroatom i $-(Y)_k-R^7$ ikke er bundet til et annet heteroatom i $-(Y)_k-R^7$, hvor:
- 20
- hver R^5 og R^6 er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, en hydroksylgruppe, C_1 - C_4 -alkylgrupper og C_3 -5-cykloalkylgrupper, eller R^5 og R^6 på samme karbon danner sammen en C_3 -5-cykloalkylgruppe eller okso;
- 25
- hver av R^5 og R^6 er valgfritt uavhengig substituert med én eller flere grupper valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, halogener, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylder og C_1 - C_2 -halogenalkoksylder; og

- hver R^a er uavhengig valgt fra hydrogen og C_1 - C_2 -alkylgrupper; og

- R^7 er valgt fra hydrogen, halogener, en cyanogruppe og C_3 - C_{10} -cykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere grupper valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper og halogener;

5 - q er 1, 2, 3 eller 4; og

- Z er en toverdig linker med formel $(L)_r$, hvor:

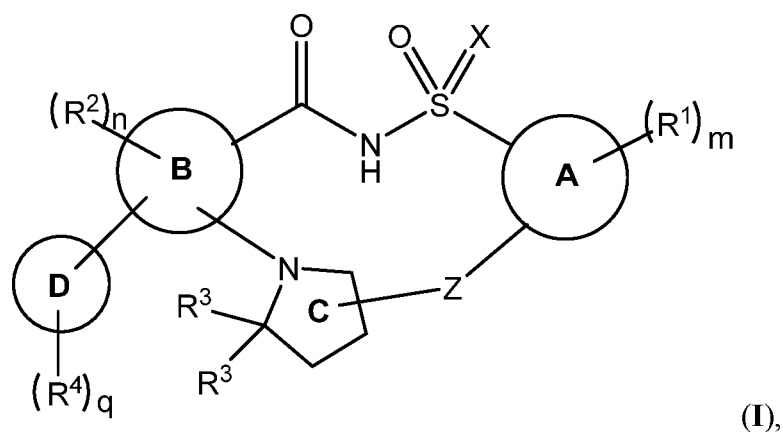
- r er 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;

- hver L er uavhengig valgt fra $C(R^8)(R^9)$ -grupper, -O- og -NR^b-grupper, hvor et heteroatom i Z ikke er bundet til et annet heteroatom i Z, hvor:

10 - hver R^8 og R^9 er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, C_1 - C_2 -alkylgrupper, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksyler og C_1 - C_2 -halogenalkoksyler; og

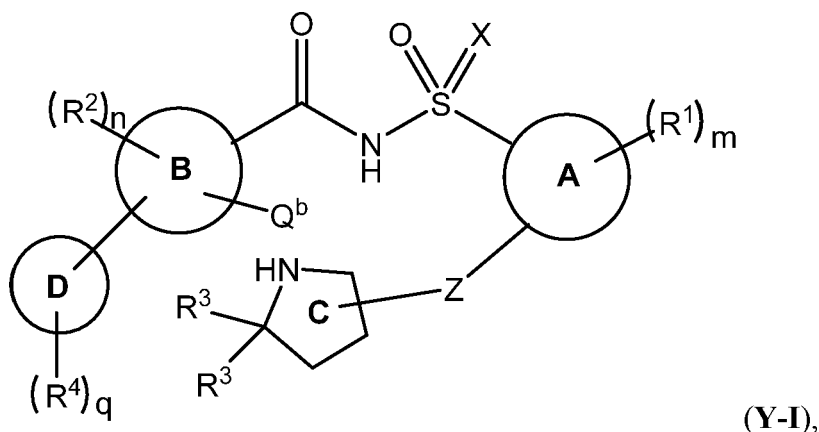
- hver R^b er uavhengig valgt fra hydrogen og C_1 - C_2 -alkylgrupper.

26. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel (I):



15

et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, omfattende å koble sammen NH-gruppen i Ring C og Q^b-gruppen i Ring B av en forbindelse med formel (Y-I):



et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor:

- Q^b er et halogen;
- Ring A er et fenyl, en 5-leddet heteroarylring eller en 6-leddet heteroarylring;
- Ring B er en pyridinylring;
- Ring D er en fenylring, en 5-leddet heterocyklylring, en 6-leddet heterocyklylring, en 5-leddet heteroarylring eller en 6-leddet heteroarylring;
- X er O, NH eller et $N(C_1-C_4\text{-alkyl})$;
- hver R^1 er uavhengig valgt fra C_1-C_2 -alkylgrupper, C_1-C_2 -alkoksylder, C_1-C_2 -halogenalkylgrupper, C_1-C_2 -halogenalkoksylder, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;
- m er 0, 1, 2, 3 eller 4;
- hver R^2 er uavhengig valgt fra C_1-C_2 -alkylgrupper, C_1-C_2 -alkoksylder, C_1-C_2 -halogenalkylgrupper, C_1-C_2 -halogenalkoksylder, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;
- n er 0, 1 eller 2;
- hver R^3 er metyl;

- 5 - hver R^4 er uavhengig valgt fra halogener, en oksogruppe, en hydroksylgruppe, en cyanogruppe og $-(Y)_k-R^7$ -grupper, eller valgfritt danner to R^4 , sammen med atomet eller atomene som de er bundet til, en 5- til 6-leddet cykloalkyl- eller heterocyklylring som valgfritt og uavhengig kan være substituert med én eller flere grupper valgt fra halogener, C_1 - C_2 -alkylgrupper, halogenalkylgrupper, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylderupper og C_1 - C_2 -halogenalkoksylderupper; hvor:
- k er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;
- 10 - hver Y er uavhengig valgt fra $C(R^5)(R^6)$ -grupper, -O- og -NR^a-grupper, hvor et heteroatom i $-(Y)_k-R^7$ ikke er bundet til et annet heteroatom i $-(Y)_k-R^7$, hvor:
- 15 - hver R^5 og R^6 er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, en hydroksylgruppe, C_1 - C_4 -alkylgrupper og C_3 - C_5 -cykloalkylgrupper, eller R^5 og R^6 på samme karbon danner sammen en C_3 - C_5 -cykloalkylgruppe eller okso;
- hver av R^5 og R^6 er valgfritt uavhengig substituert med én eller flere grupper valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, halogener, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylderupper og C_1 - C_2 -halogenalkoksylderupper; og
- 20 - hver R^a er uavhengig valgt fra hydrogen og C_1 - C_2 -alkylgrupper; og
- R^7 er valgt fra hydrogen, halogener, en cyanogruppe og C_3 - C_{10} -cykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere grupper valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper og halogener;
- q er 1, 2, 3 eller 4; og
- 25 - Z er en toverdig linker med formel $(L)_r$, hvor:
- r er 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;
- hver L er uavhengig valgt fra $C(R^8)(R^9)$ -grupper, -O- og -NR^b-grupper, hvor et heteroatom i Z ikke er bundet til et annet heteroatom i Z, hvor:

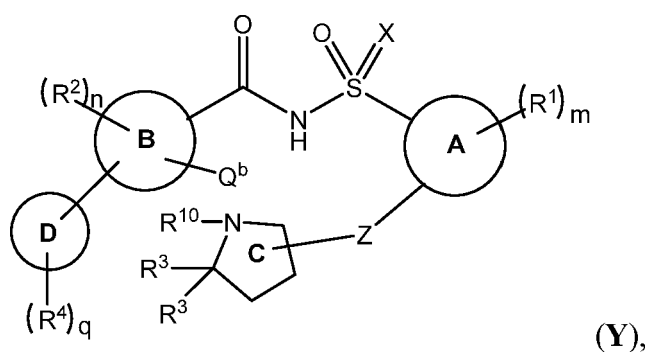
- hver R^8 og R^9 er uafhængig valgt fra hydrogen, halogener, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, C_1 - C_2 -alkylgrupper, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylderiver og C_1 - C_2 -halogenalkoksylderiver; og

- hver R^b er uafhængig valgt fra hydrogen og C_1 - C_2 -alkylgrupper;

5 for å danne en forbindelse med formel (I), et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte.

27. Fremgangsmåte ifølge krav 26, hvor koblingen utføres i nærvær av en base.

28. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel (Y)

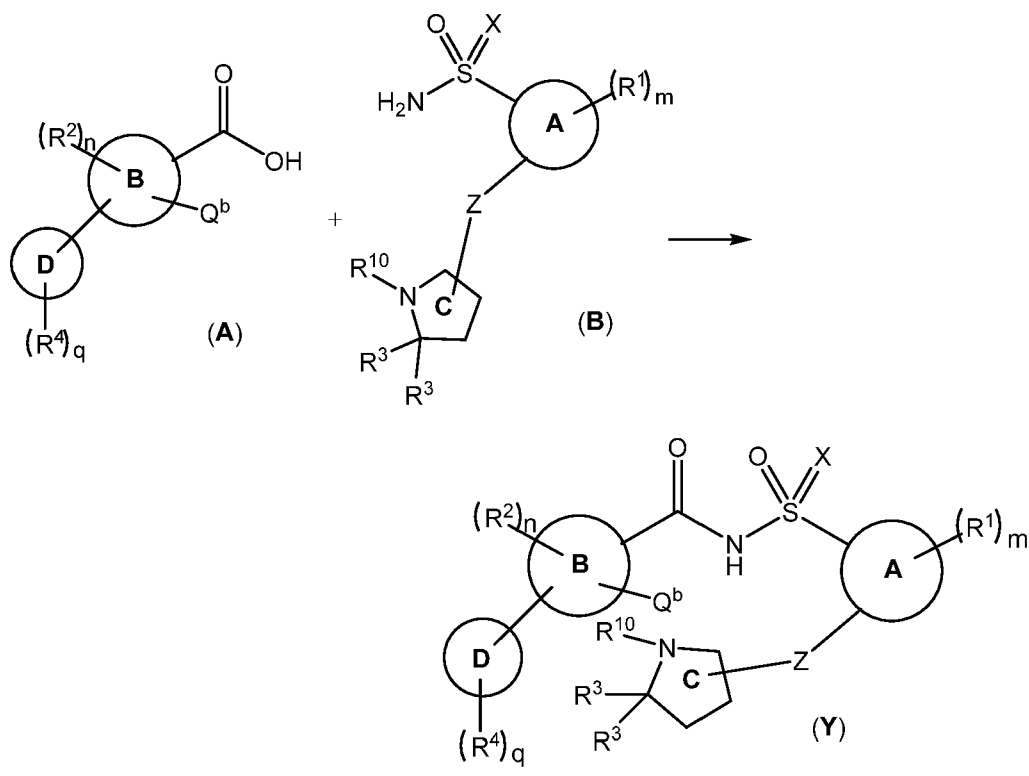


10 et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, omfattende å

omsette en forbindelse med formel (A), et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, med en forbindelse med formel (B), et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, for å danne

15 nevnte forbindelse med formel (Y), et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte:

69



og

valgfritt avbeskytte den N-beskyttende gruppe av Ring C med formel (Y), hvor

Q^b er et halogen;

5 R^{10} med formel (Y) er hydrogen eller en N-beskyttende gruppe;

R^{10} med formel (B) er en N-beskyttende gruppe, og

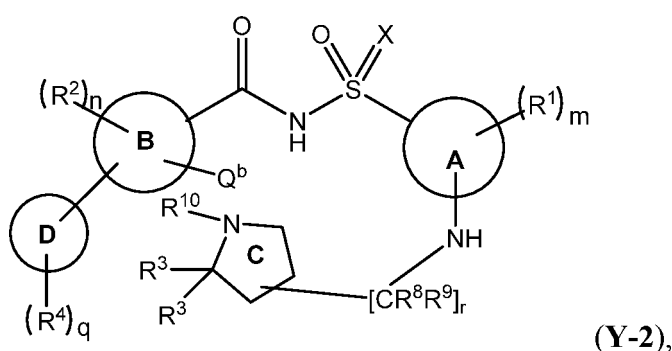
Ring A, Ring B, Ring D, X, R^1 , m, R^2 , n, R^3 , R^4 , q, Z, R^{10} og variablene deri er som nevnt i krav 1.

29. Fremgangsmåte ifølge krav 28, hvor:

10 (a) nevnte omsetning av en forbindelse med formel (A), et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, med en forbindelse med formel (B), et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, utføres i nærvær av en base; eller

- (b) nevnte omsetning av en forbindelse med formel (A), et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, med en forbindelse med formel (B), et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, omfatter å omsette en forbindelse med formel (A), et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, med et koblingsmiddel og deretter med en forbindelse med formel (B), et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, i nærvær av en base.

30. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel (Y-2):



et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor:

- Q^b er et halogen;
- Ring A er et fenyl, en 5-leddet heteroarylring eller en 6-leddet heteroarylring;
- Ring B er en pyridinylring;
- Ring D er en fenylring, en 5-leddet heterocyklylring, en 6-leddet heterocyklylring, en 5-leddet heteroarylring eller en 6-leddet heteroarylring;
- X er O, NH eller et $N(C_1-C_4\text{-alkyl})$;
- hver R^1 er uavhengig valgt fra C_1-C_2 -alkylgrupper, C_1-C_2 -alkoksylogrupper, C_1-C_2 -halogenalkylgrupper, C_1-C_2 -halogenalkoksylogrupper, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;

- m er 0, 1, 2, 3 eller 4;
 - hver R^2 er uavhengig valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -alkoksylder, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkoksylder, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;
- 5
- n er 0, 1 eller 2;
 - hver R^3 er metyl;
 - hver R^4 er uavhengig valgt fra halogener, en oksogruppe, en hydroksylgruppe, en cyanogruppe og $-(Y)_k-R^7$ -grupper, eller valgfritt danner to R^4 , sammen med atomet eller atomene som de er bundet til, en 5- til 6-leddet
- 10
- cykloalkyl- eller heterocyklylring som valgfritt og uavhengig kan være substituert med én eller flere grupper valgt fra halogener, C_1 - C_2 -alkylgrupper, halogenalkylgrupper, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylder og C_1 - C_2 -halogenalkoksylder; hvor:
 - k er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;
- 15
- hver Y er uavhengig valgt fra $C(R^5)(R^6)$ -grupper, -O- og $-NR^a$ -grupper, hvor et heteroatom i $-(Y)_k-R^7$ ikke er bundet til et annet heteroatom i $-(Y)_k-R^7$, hvor:
 - hver R^5 og R^6 er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, en hydroksylgruppe, C_1 - C_4 -alkylgrupper og C_3 - C_5 -cykloalkylgrupper, eller
- 20
- R^5 og R^6 på samme karbon danner sammen en C_3 - C_5 -cykloalkylgruppe eller okso;
 - hver av R^5 og R^6 er valgfritt uavhengig substituert med én eller flere grupper valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, halogener, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylder og C_1 - C_2 -
- 25
- halogenalkoksylder; og
 - hver R^a er uavhengig valgt fra hydrogen og C_1 - C_2 -alkylgrupper; og

- R^7 er valgt fra hydrogen, halogener, en cyanogruppe og C_3 - C_{10} -cykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere grupper valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper og halogener;

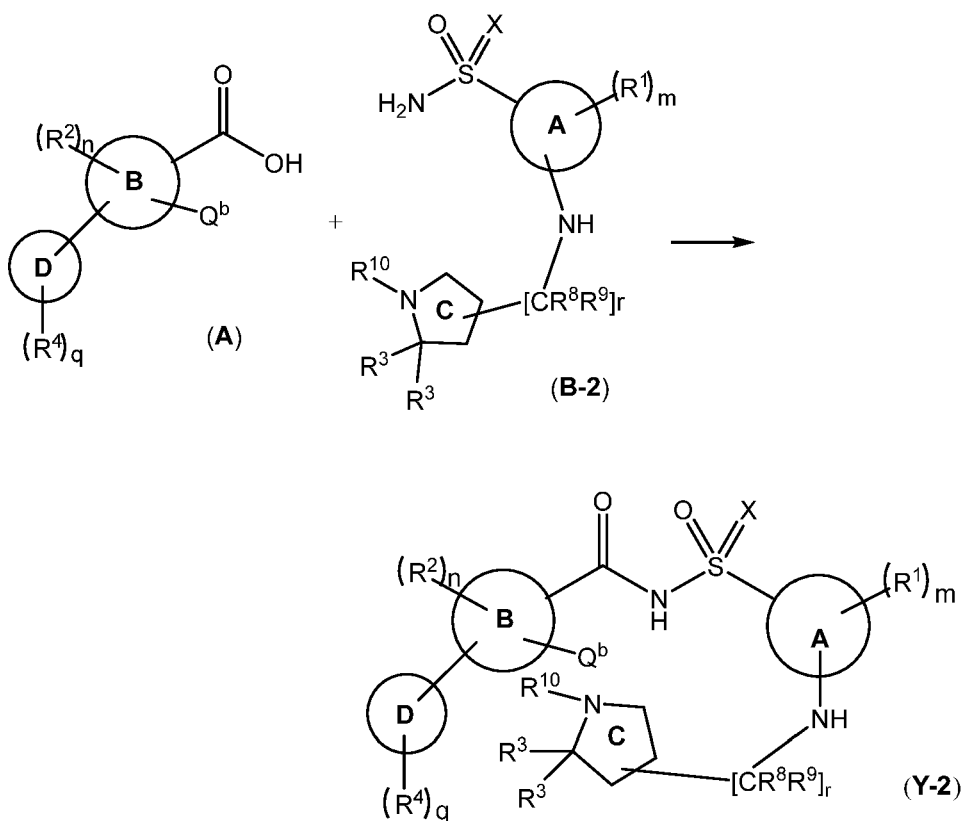
- q er 1, 2, 3 eller 4;

5 - r er 1, 2, 3, 4 eller 5;

- hver R^8 og R^9 er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, C_1 - C_2 -alkylgrupper, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylderupper og C_1 - C_2 -halogenalkoksylderupper; og

- R^{10} er hydrogen eller en beskyttende gruppe;

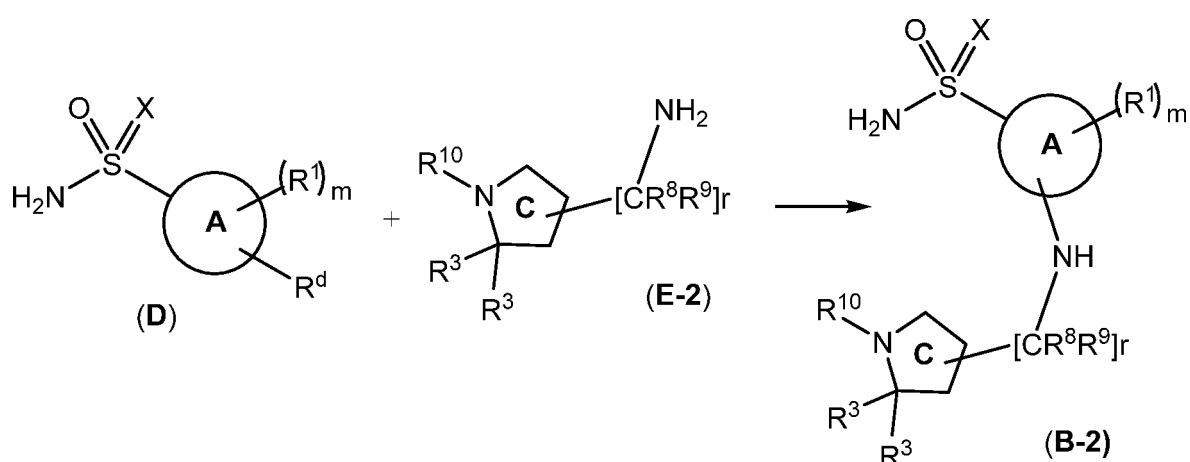
10 omfattende å omsette en forbindelse med formel **(A)**, et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, med en forbindelse med formel **(B-2)**, et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, for å danne nevnte forbindelse med formel **(Y-2)**, et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte:



31. Fremgangsmåte ifølge krav 30, hvor:

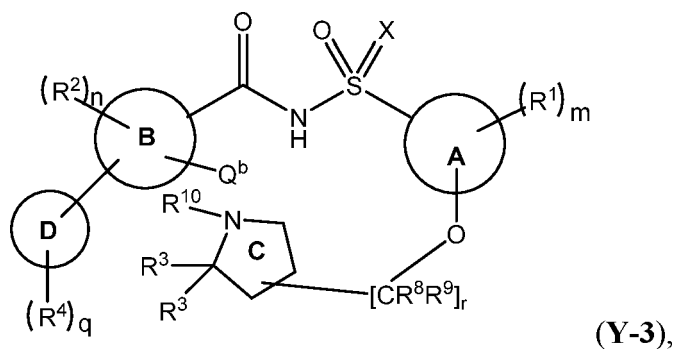
- (a) nevnte omsetning av en forbindelse med formel **(A)**, et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, med en forbindelse med formel **(B-2)**, et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, utføres i nærvær av en base; eller
- (b) nevnte omsetning av en forbindelse med formel **(A)**, et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, med en forbindelse med formel **(B-2)**, et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, omfatter å omsette en forbindelse med formel **(A)**, et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, med et koblingsmiddel og deretter med en forbindelse med formel **(B-2)**, et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, i nærvær av en base;

valgfritt hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter å omsette en forbindelse med formel **(D)**, et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, med en forbindelse med formel **(E-2)**, et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, for å danne nevnte forbindelse med formel **(B-2)**, et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte:



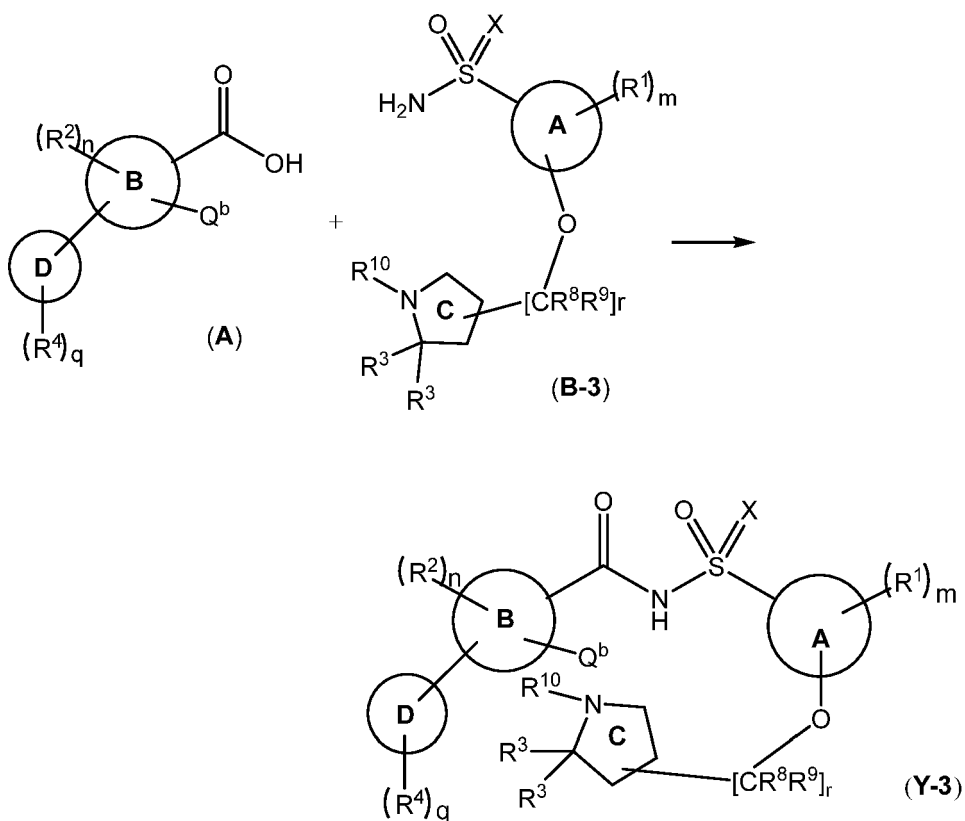
hvor R^d er et halogen.

32. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel **(Y-3)**:



et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, omfattende å

- 5 omsette en forbindelse med formel (A), et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, med en forbindelse med formel (B-3), et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, for å danne nevnte forbindelse med formel (Y-3), et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte:

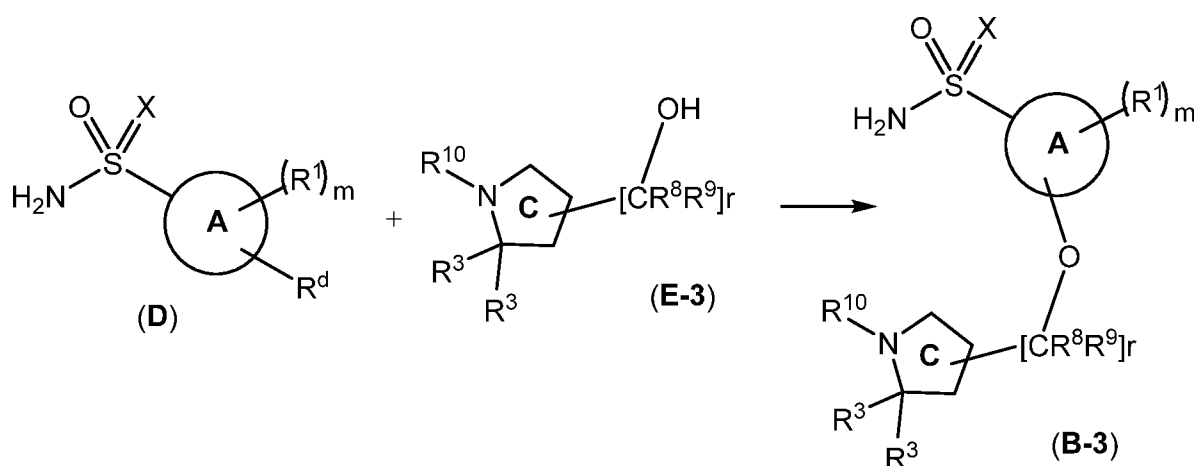


- 10 33. Fremgangsmåte ifølge krav 32, hvor:

- (a) nevnte omsetning av en forbindelse med formel **(A)**, et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, med en forbindelse med formel **(B-3)**, et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, utføres i nærvær av en base; eller
- 5 (b) nevnte omsetning av en forbindelse med formel **(A)**, et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, med en forbindelse med formel **(B-3)**, et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, omfatter å omsette en forbindelse med formel **(A)**, et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som
- 10 helst av de ovennevnte, med et koblingsmiddel og deretter med en forbindelse med formel **(B-3)**, et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, i nærvær av en base;

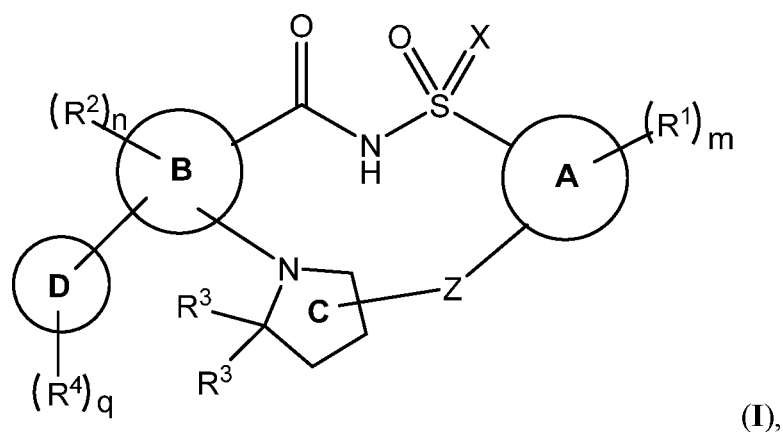
valgfritt hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter å omsette en forbindelse med formel **(D)**, et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de

15 ovennevnte, med en forbindelse med formel **(E-3)**, et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, for å danne nevnte forbindelse med formel **(B-3)**, et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte:

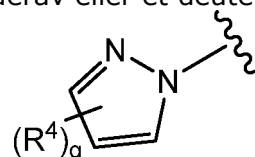


20 hvor R^d er et halogen.

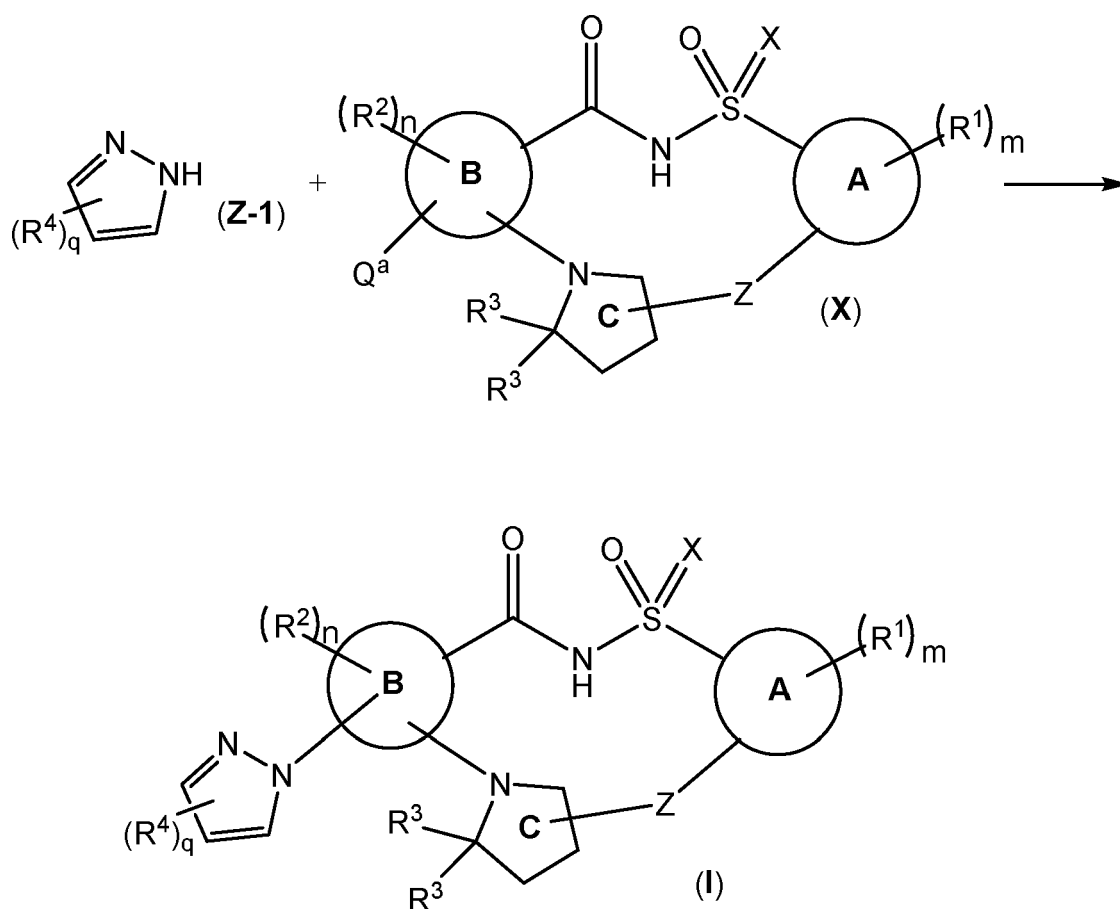
34. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel **(I)**



et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst

av de ovennevnte, hvor Ring D er , omfattende å

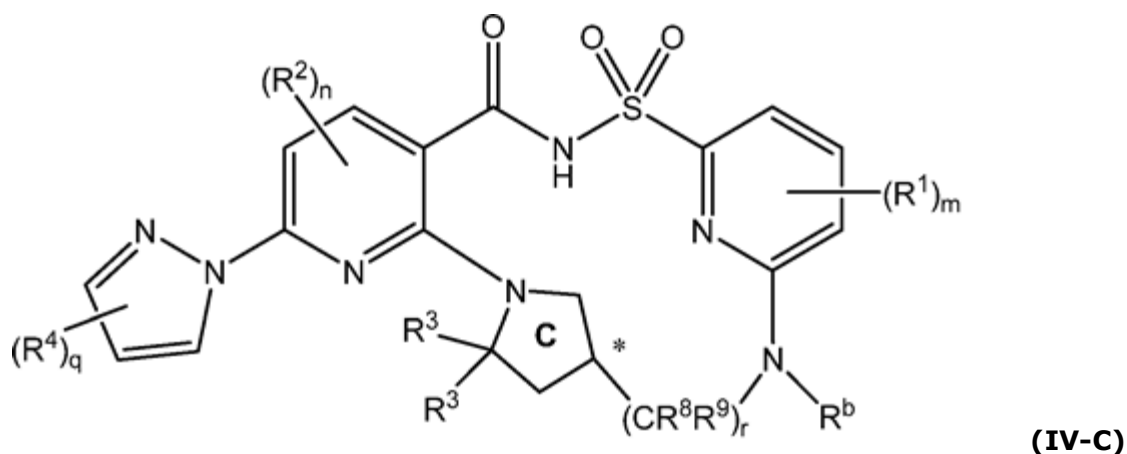
- 5 omsette en forbindelse med formel (X), et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, med en forbindelse med formel (Z-1), et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte:



hvor:

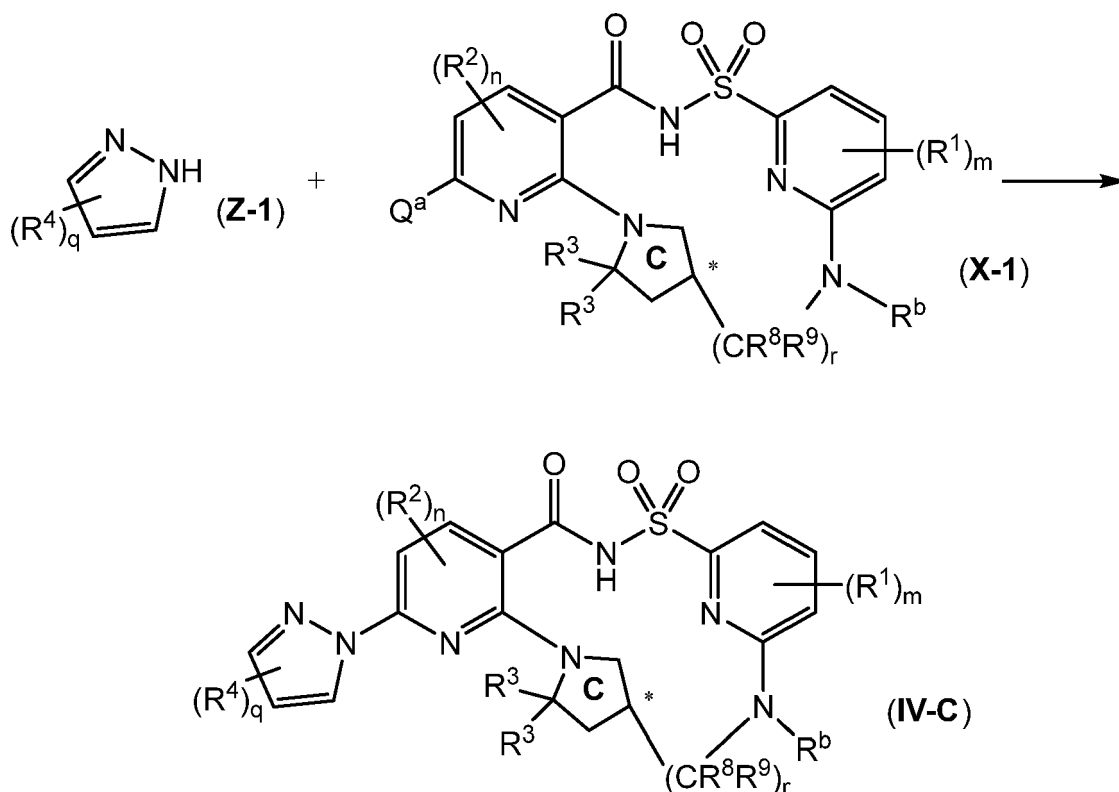
- Q^a er et halogen;
- Ring A er et fenyl, en 5-leddet heteroarylring eller en 6-leddet heteroarylring;
- 5 - Ring B er en pyridinylring;
- Ring D er en fenylring, en 5-leddet heterocyklylring, en 6-leddet heterocyklylring, en 5-leddet heteroarylring eller en 6-leddet heteroarylring;
- X er O, NH eller et N(C₁-C₄-alkyl);
- 10 - hver R¹ er uavhengig valgt fra C₁-C₂-alkylgrupper, C₁-C₂-alkoksylder, C₁-C₂-halogenalkylgrupper, C₁-C₂-halogenalkoksylder, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;
- m er 0, 1, 2, 3 eller 4;
- 15 - hver R² er uavhengig valgt fra C₁-C₂-alkylgrupper, C₁-C₂-alkoksylder, C₁-C₂-halogenalkylgrupper, C₁-C₂-halogenalkoksylder, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;
- n er 0, 1 eller 2;
- hver R³ er metyl;
- 20 - hver R⁴ er uavhengig valgt fra halogener, en oksogruppe, en hydroksylgruppe, en cyanogruppe og -(Y)_k-R⁷-grupper, eller valgfritt danner to R⁴, sammen med atomet eller atomene som de er bundet til, en 5- til 6-leddet sykloalkyl- eller heterocyklylring som valgfritt og uavhengig kan være substituert med én eller flere grupper valgt fra halogener, C₁-C₂-alkylgrupper, halogenalkylgrupper, en hydroksylgruppe, C₁-C₂-alkoksylder og C₁-C₂-halogenalkoksylder; hvor:
- 25 - k er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;

- hver Y er uavhengig valgt fra $C(R^5)(R^6)$ -grupper, -O- og -NR^a-grupper, hvor et heteroatom i $-(Y)_k-R^7$ ikke er bundet til et annet heteroatom i $-(Y)_k-R^7$, hvor:
 - 5 - hver R⁵ og R⁶ er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, en hydroksylgruppe, C₁-C₄-alkylgrupper og C₃₋₅-cykloalkylgrupper, eller R⁵ og R⁶ på samme karbon danner sammen en C₃₋₅-cykloalkylgruppe eller okso;
 - 10 - hver av R⁵ og R⁶ er valgfritt uavhengig substituert med én eller flere grupper valgt fra C₁-C₂-alkylgrupper, C₁-C₂-halogenalkylgrupper, halogener, en hydroksylgruppe, C₁-C₂-alkoksylgrupper og C₁-C₂-halogenalkoksylgrupper; og
 - 15 - hver R^a er uavhengig valgt fra hydrogen og C₁-C₂-alkylgrupper; og
 - R⁷ er valgt fra hydrogen, halogener, en cyanogruppe og C₃-C₁₀-cykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere grupper valgt fra C₁-C₂-alkylgrupper, C₁-C₂-halogenalkylgrupper og halogener;
 - q er 1, 2, 3 eller 4; og
 - Z er en toverdig linker med formel (L)_r, hvor:
 - r er 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;
 - 20 - hver L er uavhengig valgt fra $C(R^8)(R^9)$ -grupper, -O- og -NR^b-grupper, hvor et heteroatom i Z ikke er bundet til et annet heteroatom i Z, hvor:
 - hver R⁸ og R⁹ er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, C₁-C₂-halogenalkylgrupper, C₁-C₂-alkylgrupper, en hydroksylgruppe, C₁-C₂-alkoksylgrupper og C₁-C₂-halogenalkoksylgrupper; og
 - hver R^b er uavhengig valgt fra hydrogen og C₁-C₂-alkylgrupper.
- 25 35. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel **(IV-C)**:



et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, omfattende å

- 5 omsette en forbindelse med formel **(X-1)**, et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte med en forbindelse med formel **(Z-1)**, et salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte

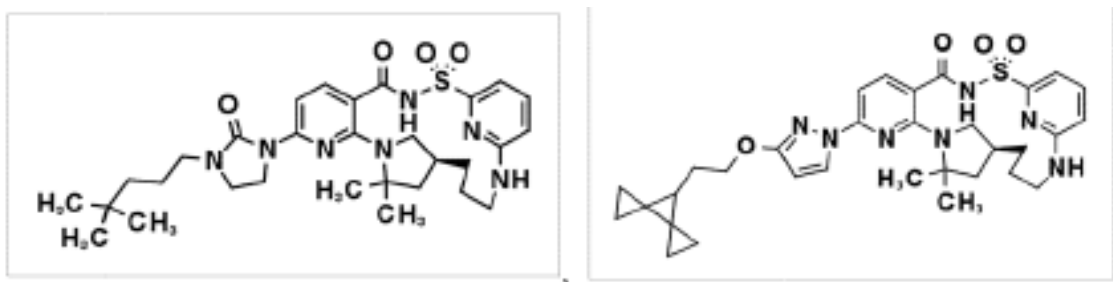


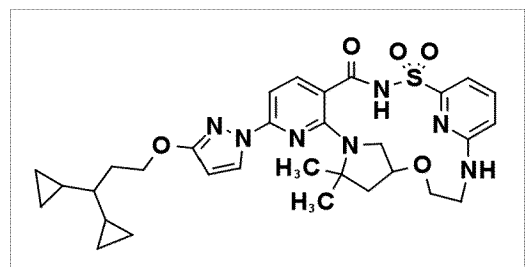
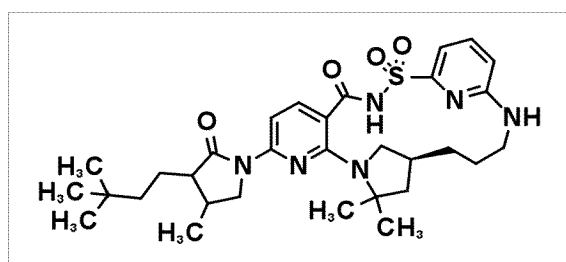
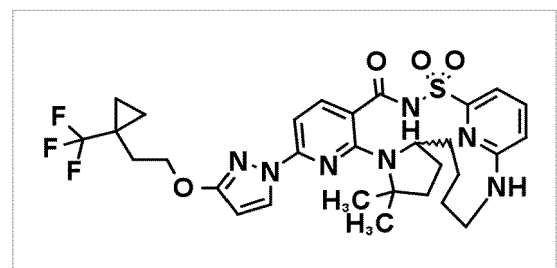
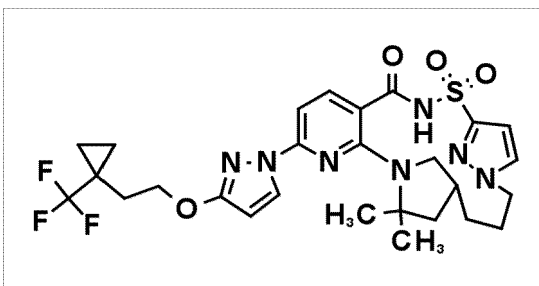
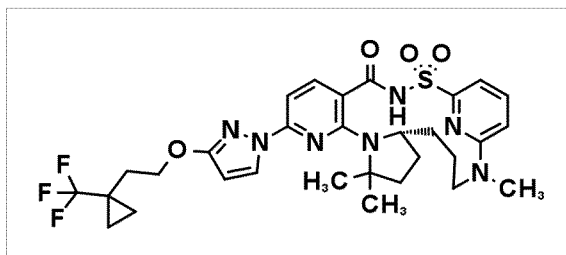
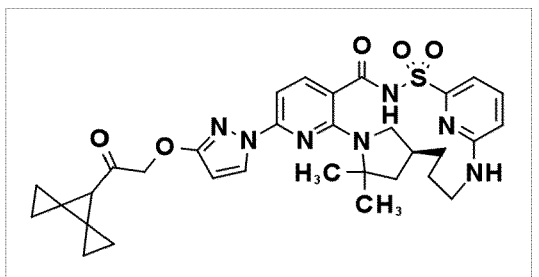
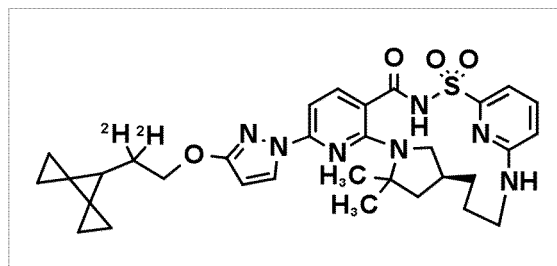
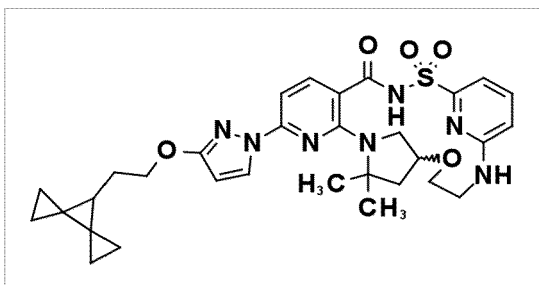
hvor:

- Q^a er et halogen;

- karbonatomet merket med * har S-stereokjemi eller R-stereokjemi;
 - Ring D er en fenyling, en 5-leddet heterocyklylring, en 6-leddet heterocyklylring, en 5-leddet heteroarylring eller en 6-leddet heteroarylring;
- 5
- hver R^1 er uavhengig valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -alkoksylder, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkoksylder, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;
 - m er 0, 1, 2, 3 eller 4;
- 10
- hver R^2 er uavhengig valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -alkoksylder, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkoksylder, halogener, en cyanogruppe og en hydroksylgruppe;
 - n er 0, 1 eller 2;
 - hver R^3 er metyl;
- 15
- hver R^4 er uavhengig valgt fra halogener, en oksogruppe, en hydroksylgruppe, en cyanogruppe og $-(Y)_k-R^7$ -grupper, eller valgfritt danner to R^4 , sammen med atomet eller atomene som de er bundet til, en 5- til 6-leddet cykloalkyl- eller heterocyklylring som valgfritt og uavhengig kan være substituert med én eller flere grupper valgt fra halogener, C_1 - C_2 -alkylgrupper, halogenalkylgrupper, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylder og C_1 - C_2 -halogenalkoksylder, hvor:
- 20
- k er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;
 - hver Y er uavhengig valgt fra $C(R^5)(R^6)$ -grupper, -O- og -NR^a-grupper, hvor et heteroatom i $-(Y)_k-R^7$ ikke er bundet til et annet heteroatom i $-(Y)_k-R^7$, hvor:
- 25
- hver R^5 og R^6 er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, en hydroksylgruppe, C_1 - C_4 -alkylgrupper og C_3 -5-cykloalkylgrupper, eller R^5 og R^6 på samme karbon danner sammen en C_3 -5-cykloalkylgruppe eller okso;

- hver av R^5 og R^6 er valgfritt uavhengig substituert med én eller flere grupper valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper, halogener, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylderupper og C_1 - C_2 -halogenalkoksylderupper; og
- 5 - hver R^a er uavhengig valgt fra hydrogen og C_1 - C_2 -alkylgrupper; og
- R^7 er valgt fra hydrogen, halogener, en cyanogruppe og C_3 - C_{10} -cykloalkylgrupper valgfritt substituert med én eller flere grupper valgt fra C_1 - C_2 -alkylgrupper, C_1 - C_2 -halogenalkylgrupper og halogener;
- q er 1 eller 2;
- 10 - r er 3 eller 4;
- hver R^8 og R^9 er uavhengig valgt fra hydrogen, halogener, C_1 - C_2 -alkylgrupper, en hydroksylgruppe, C_1 - C_2 -alkoksylderupper og C_1 - C_2 -halogenalkoksylderupper; og
 - hver R^b er uavhengig valgt fra hydrogen og C_1 - C_2 -alkylgrupper.
- 15 36. Forbindelse ifølge krav 1, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor forbindelsen med formel (III-A) eller (III-B) er valgt fra:





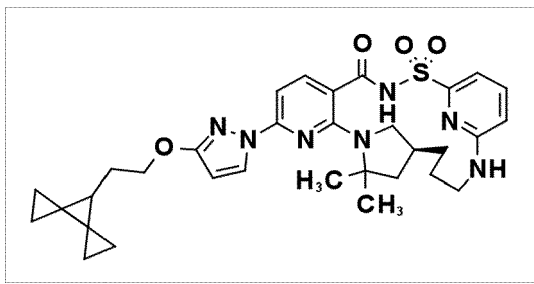
5 farmasøytisk akseptable salter derav og deutererte derivater av hvilket som helst av de ovennevnte.

37. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-20 eller 36, hvor forbindelsen er i form av et farmasøytisk akseptabelt salt;

valgfritt hvor det farmasøytisk akseptable salt er et natriumsalt, et kalsiumsalt eller et kaliumsalt;

valgfritt hvor det farmasøytisk akseptable salt er et kalsiumsalt.

38. Forbindelse ifølge krav 36, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et deuterert derivat av hvilket som helst av de ovennevnte, hvor forbindelsen med formel (III-A) eller (III-B) er valgt fra:

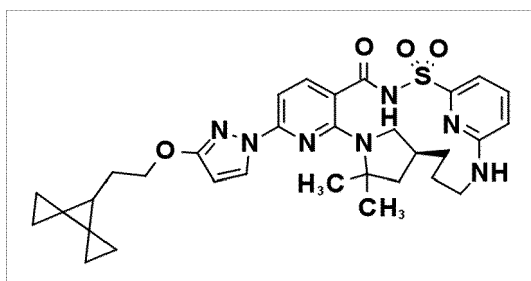


5

farmasøytisk akseptable salter derav og deutererte derivater av hvilket som helst av de ovennevnte.

39. Forbindelse ifølge krav 38, hvor det farmasøytisk akseptable salt er et natriumsalt, et kalsiumsalt eller et kaliumsalt.

10 40. Forbindelse ifølge krav 38 eller krav 39, hvor:



er i form av et kalsiumsalt.

41. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-20 eller 36-40 for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling av cystisk fibrose, omfattende å
15 administrere en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-20 eller 36-40 til en pasient som har behov for det, hvor forbindelsen er administreres i kombinasjon med Forbindelse III eller Forbindelse III-d.

42. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-20 eller 36-40 for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling av cystisk fibrose, omfattende å
20 administrere en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-20 eller 36-40

til en pasient som har behov for det, hvor forbindelsen administreres i kombinasjon med (a) Forbindelse II og (b) Forbindelse III eller Forbindelse III-d.

43. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-20 eller 36-40 for anvendelse ved behandling av cystisk fibrose.

5 44. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 22 eller 41-43, hvor forbindelsen er i form av et farmasøytisk akseptabelt salt,

valgfridd hvor det farmasøytisk akseptable salt er et natriumsalt, et kalsiumsalt eller et kaliumsalt,

valgfridd hvor det farmasøytisk akseptable salt er et kalsiumsalt.

10 45. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 43 eller krav 44, hvor behandlingen ytterligere omfatter:

(a) administrasjon av Forbindelse III;

(b) administrasjon av Forbindelse III-d;

(c) administrasjon av Forbindelse II og Forbindelse III; eller

15 (d) administrasjon av Forbindelse II og Forbindelse III-d.