



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4190786 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 453/02 (2006.01)

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

C07D 491/107 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 498/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2025.05.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2025.02.26
(86)	European Application Nr.	23153078.3
(86)	European Filing Date	2013.12.06
(87)	The European Application's Publication Date	2023.06.07
(30)	Priority	2012.12.07, US, 201261734726 P 2013.03.15, US, 201361787568 P 2013.08.21, US, 201361868132 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA ; ME
(62)	Divided application	EP3808749, 2013.12.06
(73)	Proprietor	Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA
(72)	Inventor	AHMAD, Nadia, Abingdon, OX14 4RW, Storbritannia BOYALL, Dean, Abingdon, OX14 4RW, Storbritannia CHARRIER, Jean-Damien, Abingdon, OX14 4RW, Storbritannia DAVIS, Chris, Abingdon, OX14 4RW, Storbritannia DAVIS, Rebecca, Abingdon, OX14 4RW, Storbritannia DURRANT, Steven, Abingdon, OX14 4RW, Storbritannia ETXEBARRIA I JARDI, Gorka, Abingdon, OX14 4RW, Storbritannia FRAYSSE, Damine, Abingdon, OX14 4RW, Storbritannia JIMENEZ, Juan-Miguel, Abingdon, OX14 4RW, Storbritannia KAY, David, Abingdon, OX14 4RW, Storbritannia KNEGTEL, Roland, Abingdon, OX14 4RW, Storbritannia MIDDLETON, Donald, Abingdon, OX14 4RW, Storbritannia ODONNELL, Michael, Abingdon, OX14 4RW, Storbritannia PANESAR, Maninder, Abingdon, OX14 4RW, Storbritannia PIERARD, Francoise, Abingdon, OX14 4RW, Storbritannia PINDER, Joanne, Abingdon, OX14 4RW, Storbritannia SHAW, David, Abingdon, OX14 4RW, Storbritannia STORCK, Pierre-Henri, Abingdon, OX14 4RW, Storbritannia STUDLEY, John, Abingdon, OX14 4RW, Storbritannia TWIN, Heather, Abingdon, OX14 4RW, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

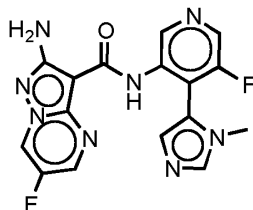
(54) Title **COMPOUNDS USEFUL AS INHIBITORS OF ATR KINASE**

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

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

Patentkrav

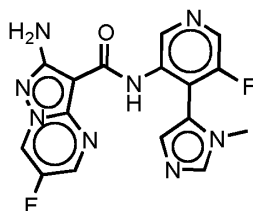
1. Forbindelse som har formel I-C-79:



I-C-79

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er et farmasøytisk akseptabelt salt av I-C-79



I-C-79.

3. Farmasøytisk sammensetning, omfattende en forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

4. Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 3, for anvendelse ved behandling av kreft hos en pasient.

5. Forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 3, for anvendelse ifølge krav 4, anvendelsen ytterligere omfattende å administrere til pasienten et ytterligere terapeutisk middel uavhengig valgt fra et DNA-skadelig middel; hvori det ytterligere terapeutiske midlet er egnet for sykdommen som behandles; og det ytterligere terapeutiske midlet administreres sammen med forbindelsen som en enkelt doseringsform eller separat fra forbindelsen som en del av en multipl doseringsform; eventuelt hvori

(I) det DNA-skadelige midlet er kjemoterapi eller strålebehandling, eller

(II) det DNA-skadelige midlet velges uavhengig fra ioniserende stråling, radiomimetisk neokarzinostatin, et platineringsmiddel, en Topo I-inhibitor, en Topo II-inhibitor, en antimetabolitt, et alkyleringsmiddel, et alkylsulfonat eller et antibiotikum; eventuelt hvori

(i) det DNA-skadelige midlet velges uavhengig fra ioniserende stråling, et platineringsmiddel, en Topo I-inhibitor, en Topo II-inhibitor eller et antibiotikum, eller hvori

(ii) det DNA-skadelige midlet velges uavhengig fra ioniserende stråling, et platineringsmiddel, en Topo I-inhibitor, en Topo II-inhibitor, en antimetabolitt, et alkyleringsmiddel, et alkylsulfonat; eventuelt hvori

(a) platineringsmidlet velges uavhengig fra Cisplatin, Oksaliplatin, Karboplatin, Nedaplatin, Lobaplatin, Triplatintetranitrat, Pikoplatin, Satraplatin, ProLindac eller Aroplatin; Topo-I-inhibitoren velges fra Kamptotecin, Topotekan, Irinotekan/SN38, Rubitekan eller Belotekan; Topo-II-inhibitoren velges fra Etoposid, Daunorubicin, Doksorubicin, Aklarubicin, Epirubicin, Idarubicin, Amrubicin, Pirarubicin, Valrubicin, Zorubicin eller Teniposid; antimetabolitten velges fra Aminopterin, Metotreksat, Pemetreksed, Raltitreksed, Pentostatin, Kladribin, Klorarabin, Fludarabin, Tioguanin, Merkaptopurin, Fluoruracil, Fluoruracil, Kapecitabin, Tegafur, Karmofur, Floksuridin, Cytarabin, Gemcitabin, Azacitidin og Hydroksyurea; alkyleringsmidlet velges Meklorektamin, Syklofosfamid, Ifosfamid, Trofosfamid, Klorambucil, Melfalan, Prednimustin, Bendamustin, Uramustin, Estramustin, Karmustin, Lomustin, Semustin, Fotemustin, Nimustin, Ranimustin, Streptozocin, Busulfan, Mannosulfan, Treosulfan, Karboquon, TioTEPA, Triaziquon, Trietylenmelamin, Prokarbazin, Dakarbazin, Temozolomid, Altretamin, Mitobronitol, Aktinomycin, Bleomycin, Mitomycin og Plikamycin; eventuelt hvori

(aa) platineringsmidlet velges uavhengig fra Cisplatin, Oksaliplatin, Karboplatin, Nedaplatin eller Satraplatin; Topo I-inhibitoren velges fra Kamptotecin, Topotekan, irinotekan/SN38, rubitekan; Topo II-inhibitoren velges fra Etoposid; antimetabolitten velges fra metotreksat, pemetreksed, Tioguanin, Fludarabin, Kladribin, Cytarabin, gemcitabin, 6-merkaptopurin eller 5-fluoruracil; alkyleringsmidlet velges fra nitrogensenneper, nitrosoureaer, triazener, alkylsulfonater, Prokarbazin eller aziridiner; og antibiotikumet velges fra Hydroksyurea, Antrasykliner, Antracendioner eller Streptomyces-familien; eller

(bb) det DNA-skadelige midlet velges uavhengig fra et platineringsmiddel eller ioniserende stråling, hvori fortrinnsvis det DNA-ødeleggende midlet er Gemcitabin og kreften er kreft i bukspyttkjertelen; eller hvori

- (b) antimetabolitten er gemcitabin; eller
- (c) det DNA-skadelige midlet er ioniserende stråling, eller
- (d) det DNA-skadelige midlet er et platineringsmiddel uavhengig valgt fra Cisplatin eller Karboplatin; eller
- (e) det DNA-skadelige midlet er en Topo II-inhibitor valgt fra Etoposid; eller
- (f) det DNA-skadelige midlet er et alkyleringsmiddel valgt fra Temozolomid, eller
- (g) det DNA-skadelige midlet velges uavhengig fra én eller flere av Cisplatin, Karboplatin, gemcitabin, Etoposid, Temozolomid eller ioniserende stråling, fortrinnsvis hvori det DNA-skadelige midlet velges fra én eller flere av gemcitabin, cisplatin eller karboplatin, og etoposid.

6. Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 3, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4–5, hvori kreften er en fast tumor valgt fra de følgende krefttypene: Munn: munnhule, leppe, tunge, munn, svelg; Hjerte: sarkom (angiosarkom, fibrosarkom, rabdomyosarkom, liposarkom), myksom, rabdomyom, fibrom, lipom og teratom; Lunge: bronkogen karsinom (plateepitelcelle eller epidermoid, udifferensiert småcellet, udifferensiert storcellet, adenokarsinom), alveolart (bronkiolært) karsinom, bronkialt adenom, sarkom, lymfom, kondromatøst hamartom, mesoteliom, Mage-tarmkanalen: øsofagus (plateepitelkarsinom, larynks, adenokarsinom, leiomyosarkom, lymfom), mage (karsinom, lymfom, leiomyosarkom), bukspyttkjertel (duktalt adenokarsinom, insulinom, glukagonom, gastrinom, karsinoide tumorer, vipom), tynntarm (adenokarsinom, lymfom, karsinoide tumorer, Karposis sarkom, leiomyom, hemangiom, lipom, nevrofibrom, fibrom), tykktarm (adenokarsinom, tubulært adenom, villøst adenom, hamartom, leiomyom), kolon, kolon-rektum, kolorektal; endetarm, Urogenitalkanalen: nyre (adenokarsinom, Wilms tumor [nefroblastom], lymfom), blære og urinrør (plateepitelkarsinom, overgangscellekarsinom, adenokarsinom), prostata (adenokarsinom, sarkom), testikkel (seminom, teratom, embryonalt karsinom, teratokarsinom, koriokarsinom, sarkom, interstitielt cellekarsinom, fibrom, fibroadenom, adenomatoide tumorer, lipom); Lever: hepatom (hepatocellulært karsinom), kolangiokarsinom, hepatoblastom, angiosarkom, hepatocellulært adenom, hemangiom, galleveier; Bein: osteogent sarkom (osteosarkom), fibrosarkom, malignt fibrøst histiocytom, kondrosarkom, Ewings sarkom, malignt lymfom (retikulumcellesarkom), multippelt myelom, malignt kjempecelletumorkordom, osteokronfrom (osteokartilaginøse eksostoser), godartet kondrom, kondroblastom,

kondromykosfibrom, osteoid osteom og kjempecelletumorer; Nervesystem: skalle (osteom, hemangiom, granulom, xantom, osteitis deformans), meningiomer (meningioma, meningiosarkom, gliomatose), hjerne (astrocytom, medulloblastom, gliom, ependymom, germinom [pinealom], glioblastom multiform, oligodendrogliom, schwannom, retinoblastom, medfødte tumorer), nevrofibrom i ryggmargen, meningioma, gliom, sarkom);

Gynekologisk/Kvinnerelatert: livmor (endometriekarsinom), cervix (cervikalt karsinom, cervikal dysplasi før tumor), ovarier (ovariekarsinom [serøst cystadenokarsinom, mucinøst cystadenokarsinom, uklassifisert karsinom], granulosa-tekkale celledumorer, Sertoli-Leydig celledumorer, dysgerminom, malignt teratom), vulva (plateepitelkarsinom, intraepitelkarsinom, adenokarsinom, fibrosarkom, melanom), vagina (klarcellet karsinom, plateepitelkarsinom, botryoid sarkom (embryonal rhabdomyosarkom), eggledere (karsinom), bryst; Hud: malignt melanom, basalcellekarsinom, plateepitelkarsinom, Karposis sarkom, keratoakantom, mol dysplastisk nevi, lipom, angioma, dermatofibrom, keloider, psoriasis, Skjoldbruskkjertel: papillært thyreoideakarsinom, follikulært thyreoideakarsinom, medullært thyreoideakarsinom, multippel endokrin neoplasie type 2A, multippel endokrin neoplasie type 2B, familiær medullær thyreoideakreft, feokromocytom, paraganglioma, og Binyrekjertler: neuroblastom, eventuelt:

hvor krefttypen velges fra en krefttype i lungene eller bukspyttkjertelen; eventuelt dertil:

hvor krefttypen er lungekreft; eventuelt dertil:

hvor lungekreften er ikke-småcellet lungekreft eller småcellet lungekreft;

eventuelt dertil:

(I) hvor lungekreften er småcellet lungekreft og de ytterligere terapeutiske midlene er cisplatin og etoposid; eller

(II) hvor lungekreften er ikke-småcellet lungekreft og de ytterligere terapeutiske midlene er gemcitabin og cisplatin; eventuelt hvor den ikke-småcellede lungekreften er plateepitelbasert ikke-småcellet lungekreft.

7. Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 3, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4–5, hvor

(I) krefttypen velges fra lungekreft, hode- og halskreft, kreft i bukspyttkjertelen, magekreft eller hjernekreft, eller

(II) krefttypen velges fra ikke-småcellet lungekreft, småcellet lungekreft, bukspyttkjertelkreft, gallekanalkreft, hode- og halskreft, blærekreft, kolorektal kreft, glioblastom, spiserørskreft, brystkreft, hepatocellulært karsinom eller eggstokkreft; eventuelt hvori

(i) krefttypen er brystkreft og det ytterligere terapeutiske midlet er cisplatin, eventuelt dertil hvori krefttypen er trippel negativ brystkreft.

8. Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2, i kombinasjon med et ytterligere terapeutisk middel valgt fra Gemcitabin, strålebehandling, eller både Gemcitabin og strålebehandling sammen, for anvendelse ved behandling av kreft i bukspyttkjertelen.

9. Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2 for anvendelse i en behandling som øker sensitiviteten til kreftceller i bukspyttkjertelen overfor en kreftbehandling valgt fra kjemoterapi eller strålebehandling; eventuelt hvori

(I) kjemoterapien er gemcitabin; eller

(II) kreftbehandlingen er gemcitabin; eller

(III) kreftbehandlingen er stråling; eller

(IV) kreftbehandlingen er gemcitabin og stråling.

10. Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 3 i kombinasjon med gemcitabin (100 nM) og/eller stråling (6 Gy) for anvendelse i en behandling som inhiberer fosforylering av Chk1 (Ser 345) i en kreftcelle i bukspyttkjertelen.

11. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2 i kombinasjon med kjestråling for anvendelse i en behandling som sensibiliserer kreftceller i bukspyttkjertelen overfor kjestråling; eventuelt hvori kjestrålingen er gemcitabin og stråling.

12. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2, for anvendelse i en behandling omfattende

(I) radiosensibilisere hypoksiske kreftceller i bukspyttkjertelen i kombinasjon med strålebehandling; eller

(II) sensibilisere hypoksiske kreftceller i bukspyttkjertelen i kombinasjon med kjemoterapi.

13. Forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 11 eller krav 12, hvori kreftcellen er en PSN-1-, MiaPaCa-2- eller PancM-kreftcelle.

14. Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge kravene 1–2, for anvendelse i en behandling omfattende å avbryte skadeinduserte cellesykluskontrollpunkter i kombinasjon med strålebehandling og/eller gemcitabin.

15. Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge kravene 1–2, for anvendelse i en behandling omfattende å inhibere reparasjon av DNA-skade ved homolog rekombinasjon i en kreftcelle i bukspyttkjertelen i kombinasjon med strålebehandling og/eller gemcitabin.

16. Forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge kravene 11 til 15, hvori forbindelsen administreres til en kreftcelle i bukspyttkjertelen; eventuelt hvori kreftcellene i bukspyttkjertelen utledes fra en bukspyttkjertelcellelinje valgt fra PSN-1, MiaPaCa-2 eller Panc-1.

17. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2 for anvendelse i en behandling

(I) omfattende behandling av ikke-småcellet lungekreft i kombinasjon med ett eller flere av de følgende ytterligere terapeutiske midlene: Cisplatin eller Karboplatin, Etoposid, og ioniserende stråling; eller

(II) fremme celledød i kreftceller; eller

(III) forhindre cellereparasjon fra DNA-skade; eller

(IV) inhibere ATR i en biologisk prøve omfattende trinnet med å bringe en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2 i kontakt med den biologiske prøven; eventuelt hvori den biologiske prøven er en celle; eller

(V) sensibilisere celler for DNA-skadelige midler.

18. Forbindelsen ifølge et hvilket om helst av kravene 1–2, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 3, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 17, hvori

(I) cellen er en kreftcelle som har defekter i ATM-signalkaskaden; eventuelt hvori

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

(ii) defekten er endret uttrykking eller aktivitet av én eller flere av de følgende: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 eller H2AX; eller

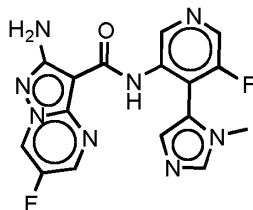
(II) kreften, kreftcellen eller cellen har en defekt i et baseeksisjonsreparasjonsprotein; eventuelt hvori baseeksisjonsreparasjonsproteinet er UNG, SMUG1, MBD4, TDG, OGG1, MYH, NTH1, MPG, NEIL1, NEIL2, NEIL3 (DNA-glykosylaser); APE1, APEX2 (AP-endonukleaser); LIG1, LIG3 (DNA-ligase I og III), XRCC1 (LIG3-tilbehør), PNK, PNKP (polynukleotidkinase og fosfatase); PARP1, PARP2 (poly(ADP-ribose)-polymeraser); PolB, PolG (polymeraser); FEN1 (endonuklease) eller apraksin; eventuelt dertil hvori baseeksisjonsreparasjonsproteinet er PARP1, PARP2 eller PolB; eventuelt dertil hvori baseeksisjonsreparasjonsproteinet er PARP1 eller PARP2.

19. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 3, for anvendelse ifølge kravene 4–17, hvori cellen er en kreftcelle som uttrykker DNA-skadelige onkogener; eventuelt hvori kreftcellen har endret uttrykking eller aktivitet av én eller flere av de følgende: K-Ras, N-Ras, H-Ras, Raf, Myc, Mos, E2F, Cdc25A, CDC4, CDK2, Syklin E, Syklin A og Rb.

20. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 3 for anvendelse ifølge kravene 5 til 19, anvendelsen ytterligere omfattende å administrere til pasienten et ytterligere terapeutisk middel hvori midlet inhiberer eller modulerer et baseeksisjonsreparasjonsprotein; eventuelt hvori baseeksisjonsreparasjonsproteinet velges fra UNG, SMUG1, MBD4, TDG, OGG1, MYH, NTH1, MPG, NEIL1, NEIL2, NEIL3 (DNA-glykosylaser); APE1, APEX2 (AP-endonukleaser); LIG1, LIG3 (DNA-ligase I og III), XRCC1 (LIG3-tilbehør), PNK, PNKP (polynukleotidkinase og fosfatase); PARP1, PARP2 (poly(ADP-ribose)-polymeraser); PolB, PolG (polymeraser); FEN1 (endonuklease) eller Apraksin; eventuelt dertil hvori baseeksisjonsreparasjonsproteinet velges fra PARP1, PARP2 eller PolB; eventuelt dertil hvori baseeksisjonsreparasjonsproteinet velges fra PARP1 eller PARP2; eventuelt dertil hvori midlet velges fra Olaparib (også kjent som AZD2281 eller KU-0059436), Iniparib (også kjent

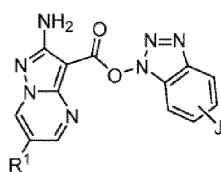
som BSI-201 eller SAR240550), Veliparib (også kjent som ABT-888), Rucaparib (også kjent som PF-01367338), CEP-9722, INO-1001, MK-4827, E7016, BMN673 eller AZD2461.

21. Prosess for å fremstille en forbindelse av formel **I-C-79**



I-C-79,

prosessen omfattende trinnet med å reagere en forbindelse av formel 6:



6,

under egnede forhold for å danne en amidbinding, hvori R^1 er -F og J er som angitt i dette dokumentet,

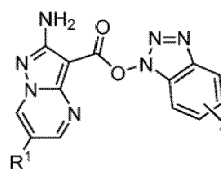
fortrinnsvis hvori

(i) egnede forhold for å danne en amidbinding omfatter å reagere forbindelsen av formel 6 med et substituert 3-aminopyridin i et aprotisk løsningsmiddel i nærværet av varme, fortrinnsvis dertil hvori

(a) det aprotiske løsningsmidlet velges fra NMP, pyridin eller DMF, eller

(b) det aprotiske løsningsmidlet er eventuelt substituert pyridin, og/eller

(ii) reaksjonen utføres ved en temperatur på minst 80 °C, fortrinnsvis minst 100 °C, fortrinnsvis hvori prosessen ytterligere omfatter trinnet med å fremstille en forbindelse av formel 6:

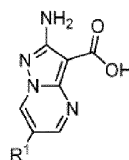


6,

hvor R^1 er -F og J er som angitt i dette dokumentet,

ved å reagere en forbindelse av formel 5:

9

**5,**

hvor R^1 er -F,

under egnede forhold for å danne en aktivert ester,

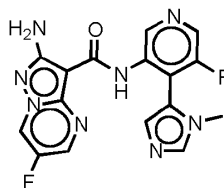
fortrinnsvis hvori

(i) egnede forhold for å danne den aktiverte esteren omfatter å reagere forbindelsen av formel 5 med et amidkoplingsmiddel i nærværet av en organisk base, fortrinnsvis dertil, hvori

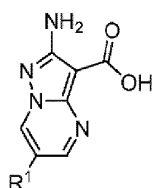
(a) den organiske basen er et alifatisk amin, fortrinnsvis valgt fra DIPEA eller trietylamin, og/eller

(b) amidkoplingsmidlet velges uavhengig fra EDCI, TBTU, TCTU, HATU, T3P eller COMU, fortrinnsvis TBTU eller TCTU, ytterligere foretrukket TCTU.

22. Prosess for å fremstille en forbindelse av formel I-C-79

**I-C-79,**

prosessen omfattende trinnet med å reagere en forbindelse av formel 5

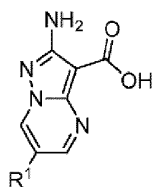
**5,**

hvor R^1 er -F,

under egnede forhold for å danne en amidbinding.

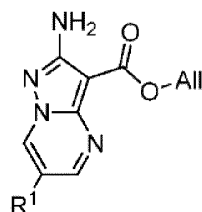
23. Prosessen ifølge krav 21 eller 22, ytterligere omfattende trinnet med å fremstille en forbindelse av formel 5

10



5,

ved å reagere en forbindelse av formel 4



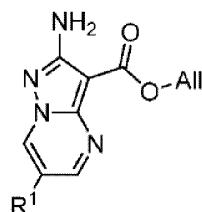
4,

under egnede avbeskyttelsesforhold, hvori R^1 er -F,

fortrinnsvis hvori:

(i) egnede forhold omfatter å reagere forbindelsen av formel 4 med et silan i nærværet av en metallkatalysator, hvori silanet fortrinnsvis er fenylsilan, fortrinnsvis dertil hvori metallkatalysatoren er en palladiumkatalysator, fortrinnsvis $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, eller

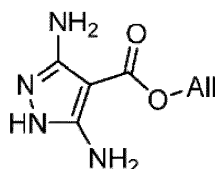
(ii) egnede forhold omfatter å reagere forbindelsen av formel 4 med et vandig alkali, hvori det vandige alkaliet fortrinnsvis velges uavhengig fra LiOH, NaOH eller KOH, fortrinnsvis ytterligere omfattende trinnet med å fremstille en forbindelse av formel 4



4,

hvori R^1 er -F,

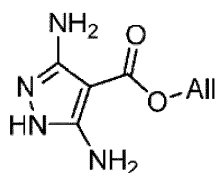
ved å reagere en forbindelse av formel 3



3

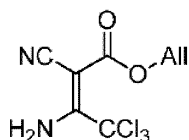
under egnede kondensasjonsforhold for å danne en pyrimidinring,

fortrinnsvis hvori egnede kondensasjonsforhold for å danne en pyrimidinring omfatter å reagere forbindelsen av formel 3 med 1,3-dielektrofile arter i nærværet av et løsningsmiddel, hvori de 1,3-dielektrofile artene fortrinnsvis er 1,3-dialdehyd eller 3-(dialkylamino)-prop-2-enal, hvori løsningsmidlet fortrinnsvis velges fra DMF eller DMSO, hvori de 1,3-dielektrofile artene fortrinnsvis genereres *in situ* fra en beskyttet 1,3-dielektrofil art, hvori de 1,3-dielektrofile artene fortrinnsvis genereres fra et ketal i nærværet av en sulfonsyre, hvori sulfonsyren fortrinnsvis er PTSA, ytterligere foretrukket ytterligere omfattende trinnet å fremstille forbindelsen av formel 3



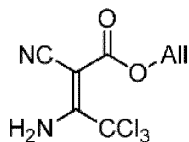
3

ved å reagere en forbindelse av formel 2



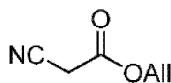
2

under egnede kondensasjonsforhold for å danne en pyrazolring, fortrinnsvis hvori egnede kondensasjonsforhold for å danne en pyrazolring omfatter å reagere forbindelsen av formel 2 med et hydrazin eller hydrazinhydrat i nærværet av et aprotisk løsningsmiddel under basiske forhold, hvori det aprotiske løsningsmidlet fortrinnsvis er DMF, og hvori de basiske forholdene fortrinnsvis omfatter å reagere forbindelsen av formel 2 i nærværet av kaliumacetat eller natriumacetat, enda ytterligere foretrukket ytterligere omfattende trinnet å fremstille en forbindelse av formel 2



2

ved å reagere en forbindelse av formel 1

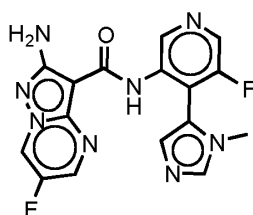


1

under egnede anionkondensasjonsforhold

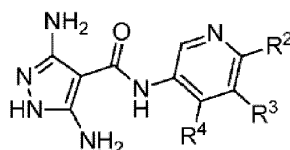
fortrinnsvis hvori egnede anionkondensasjonsforhold omfatter 1) reagere forbindelsen av formel **1** med en base, i nærværet av et løsningsmiddel, for å generere anionet av forbindelsen av formel **1**; og 2) reagere anionet av forbindelsen av formel **1** med trikloracetonitril, hvori basen fortrinnsvis er kaliumacetat, hvori løsningsmidlet fortrinnsvis er en alkohol, fortrinnsvis isopropylalkohol.

24. Prosess for å fremstille en forbindelse av formel I-C-79



I-C-79,

prosessen omfattende trinnet med å reagere en forbindelse av formel **9**



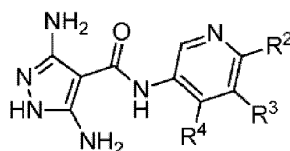
9,

hvor R^2 er H, R^3 er -F og R^4 er



hvor $*$ betegner festepunktet, under egnede kondensasjonsforhold for å danne en pyrimidinring,

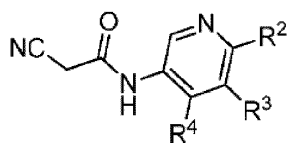
fortrinnsvis hvori prosessen ytterligere omfatter trinnet med å fremstille en forbindelse av formel **9**



9,

ved å reagere en forbindelse av formel **8**

13



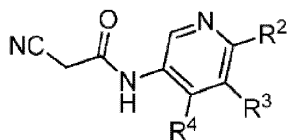
8,

hvor R^2 er H, R^3 er -F og R^4 er



hvor * betegner festepunktet, under egnede kondensasjonsforhold for å danne en pyrazolring,

ytterligere foretrukket hvor prosessen ytterligere omfatter trinnet med å fremstille en forbindelse av formel 8

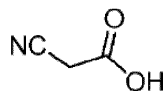


8,

hvor R^2 er H, R^3 er -F og R^4 er



hvor * betegner festepunktet, ved å reagere en forbindelse av formel 7



7

under egnede forhold for å danne en amidbinding.