

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10)

FI/EP4190786 T3

(12)

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

(45)

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

23.05.2025

(97)

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

26.02.2025

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification

C07D 487/04 (2006 . 01)

A61K 31/495 (2006 . 01)

C07D 453/02 (2006 . 01)

C07D 471/08 (2006 . 01)

C07D 491/107 (2006 . 01)

C07D 498/04 (2006 . 01)

C07D 498/10 (2006 . 01)

A61P 35/00 (2006 . 01)

C07D 487/08 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP23153078.3

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

06.12.2013

(97)

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

07.06.2023

(30)

Etuoiikeus - Prioritet - Priority

07.12.2012 US US201261734726 P

15.03.2013 US US201361787568 P

21.08.2013 US US201361868132 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1 • Vertex Pharmaceuticals Incorporated , 50 Northern Avenue , Boston, MA 02210 , (US)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • AHMAD, Nadia , Abingdon, OX14 4RW , (GB)

2 • BOYALL, Dean , Abingdon, OX14 4RW , (GB)

3 • CHARRIER, Jean-Damien , Abingdon, OX14 4RW , (GB)

4 • DAVIS, Chris , Abingdon, OX14 4RW , (GB)

5 • DAVIS, Rebecca , Abingdon, OX14 4RW , (GB)

6 • DURRANT, Steven , Abingdon, OX14 4RW , (GB)

7 • ETXEBARRIA I JARDI, Gorka , Abingdon, OX14 4RW , (GB)

8 • FRAYSSE, Damine , Abingdon, OX14 4RW , (GB)

9 • JIMENEZ, Juan-Miguel , Abingdon, OX14 4RW , (GB)

10 • KAY, David , Abingdon, OX14 4RW , (GB)

11 • KNEGTEL, Roland , Abingdon, OX14 4RW , (GB)

12 • MIDDLETON, Donald , Abingdon, OX14 4RW , (GB)

13 • O'DONNELL, Michael , Abingdon, OX14 4RW , (GB)

14 • PANESAR, Maninder , Abingdon, OX14 4RW , (GB)

15 • PIERARD, Francoise , Abingdon, OX14 4RW , (GB)

16 • PINDER, Joanne , Abingdon, OX14 4RW , (GB)

17 • SHAW, David , Abingdon, OX14 4RW , (GB)

18 • STORCK, Pierre-Henri , Abingdon, OX14 4RW , (GB)

19 • STUDLEY, John , Abingdon, OX14 4RW , (GB)

20 • TWIN, Heather , Abingdon, OX14 4RW , (GB)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Budde Schou A/S , Dronningens Tværgade 30 , 1302 Copenhagen K , (DK)

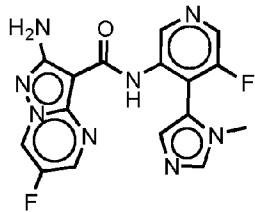
(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**ATR-KINAASIN ESTÄJINÄ KÄYTTÖKELPOISIA YHDISTEITÄ
COMPOUNDS USEFUL AS INHIBITORS OF ATR KINASE**

Patenttivaatimukset

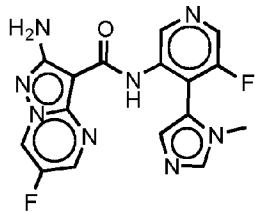
1. Yhdiste, jolla on kaava I-C-79:



5 I-C-79

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jolloin yhdiste on I-C-79:n farmaseuttisesti hyväksyttävä suola



10 I-C-79.

3. Lääkekoostumus, joka käsittää jommankumman patenttivaatimuksen 1–2 mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa sekä farmaseuttisesti hyväksyttävää kantoainetta.

15

4. Jommankumman patenttivaatimuksen 1–2 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai patenttivaatimuksen 3 mukainen lääkekoostumus käytettäväksi potilaan syövän hoidossa.

20 5. Jommankumman patenttivaatimuksen 1–2 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai patenttivaatimuksen 3 mukainen lääkekoostumus käytettäväksi patenttivaatimuksen 4 mukaisesti, jolloin käyttö käsittää lisäksi sellaisen muun terapeuttisen aineen antamisen mainitulle potilaalle, joka valitaan itsenäisesti DNA:ta

vaurioittavasta aineesta; jolloin mainittu muu terapeutinen aine soveltuu hoidettavan sairauden hoitamiseen; ja mainittu muu terapeutinen aine annetaan yhdessä mainitun yhdisteen kanssa yhtenä annosmuotona tai erillään mainitusta yhdisteestä osana moniannosmuotoa;

5 jolloin valinnaisesti

(I) mainittu DNA:ta vaurioittava aine valitaan solunsalpaajahoidon ja sädehoidon joukosta tai

(II) mainittu DNA:ta vaurioittava aine valitaan itsenäisesti ionisoivan säteilyn, radiomimeettisen neokarsinostatiinin, platinointiaineen, Topo I -estäjän, Topo II -estäjän, antimetaboliitiin, alkylointiaineen, alkyylisulfonaattien ja antibiootin joukosta;

10

jolloin valinnaisesti

(i) mainittu DNA:ta vaurioittava aine valitaan itsenäisesti ionisoivan säteilyn, platinointiaineen, Topo I -estäjän, Topo II -estäjän ja antibiootin joukosta tai jolloin

(ii) mainittu DNA:ta vaurioittava aine valitaan itsenäisesti ionisoivan säteilyn, platinointiaineen, Topo I -estäjän, Topo II -estäjän, antimetaboliitiin, alkylointiaineen ja alkyylisulfonaattien joukosta; jolloin valinnaisesti

15

(a) mainittu platinointiaine valitaan itsenäisesti sisplatiinin, oksaliplatiinin, karboplatiinin, nedaplatiinin, lobaplatiinin, triplatiinitetranitraatin, pikoplatiinin, satraplatiinin, ProLindacin ja aroplatiinin joukosta; mainittu Topo I -estäjä valitaan kamptotesiinin, topotekaanin,

20

irinotekaanin/SN38:n, rubitekaanin ja belotekaanin joukosta; mainittu Topo II -estäjä valitaan etoposidin, daunorubisiinin, doksorubisiinin, aklarubisiinin, epirubisiinin, idarubisiinin, amrubisiinin, pirarubisiinin, valrubisiinin, tsorubisiinin ja teniposidin joukosta;

mainittu antimetaboliitti valitaan aminopteriinin, metotreksaatin, pemetreksedin, raltitreksedin, pentostatiinin, kladribiinin, klorafabiinin, fludarabiinin, tioguaaniinin, merkaptopuriinin, fluoriurasiilin, kabesitabiinin, tegafuurin, karmofuurin, floksuridiinin,

25

sytarabiinin, gemsitabiinin, atsasitidiinin ja hydroksiurean joukosta; mainittu alkylointiaine valitaan meklorekamiinin, syklofosfamidin, iosfamidin, trofosfamidin, klorambusiilin, melfalaanin, prednimustiinin, bendamustiinin, uramustiinin, estramustiinin, karmustiinin, lomustiinin, semustiinin, fotemustiinin, nimustiinin, ranimustiinin, streptotsosiinin,

30

busulfaanin, mannosulfaanin, treosulfaanin, karbokvonin, ThioTEPAn, triatsikvonin, trietyleenimelamiinin, prokarbatsiinin, dakarbatsiinin, temotsolomidin, altretamiinin,

mitobronitolin, aktinomysiinin, bleomysiinin, mitomysiinin ja plikamysiinin joukosta; jolloin valinnaisesti

(aa) mainittu platinoointiaine valitaan itsenäisesti sisplatiinin, oksaliplatiinin, karboplatiinin, nedaplatiinin ja satraplatiinin joukosta; mainittu Topo I -estäjä valitaan kamptotesiinin,

- 5 topotekaanin, irinotekaanin/SN38:n, rubitekaanin joukosta; mainittu Topo II -estäjä valitaan etoposidista; mainittu antimetaboliitti valitaan metotreksaatin, pemetreksedin, tioguaaniinin, fludarabiinin, kladribiinin, sytarabiinin, gemsitabiinin, 6-merkaptopuriinin ja 5-fluorourasiilin joukosta; mainittu alkylointiaine valitaan typpisinappikaasujen, nitrosoureoiden, triatseenien, alkyylisulfonaattien, prokarbatsiinin ja atsiridiinien joukosta;
- 10 ja mainittu antibiootti valitaan hydroksiurean, antrasykliinien, antraseenidionien tai Streptomyces-suvun joukosta; tai

(bb) mainittu DNA:ta vaurioittava aine valitaan itsenäisesti platinoointiaineen tai ionisoivan säteilyn joukosta, jolloin DNA:ta vaurioittava aine on edullisesti gemsitabiini ja syöpä on haimasyöpä; tai jolloin

- 15 (b) antimetaboliitti on gemsitabiini tai

(c) DNA:ta vaurioittava aine on ionisoiva säteily tai

(d) DNA:ta vaurioittava aine on platinoointiaine, joka valitaan itsenäisesti sisplatiinin ja karboplatiinin joukosta; tai

(e) DNA:ta vaurioittava aine on Topo II -estäjä, joka valitaan etoposidista; tai

- 20 (f) DNA:ta vaurioittava aine on alkylointiaine, joka valitaan temotsolomidista, tai

(g) DNA:ta vaurioittava aine valitaan itsenäisesti yhdestä tai useammasta seuraavista: sisplatiini, karboplatiini, gemsitabiini, etoposidi, temotsolomidi tai ionisoiva säteily, jolloin edullisesti DNA:ta vaurioittava aine valitaan yhdestä tai useammasta seuraavista: gemsitabiini, sisplatiini tai karboplatiini ja etoposidi.

25

6. Jommankumman patenttivaatimuksen 1–2 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai patenttivaatimuksen 3 mukainen lääkekoostumus käytettäväksi jommankumman patenttivaatimuksen 4–5 mukaisesti, jolloin mainittu syöpä on kiinteä kasvain, joka on valittu seuraavista syöivistä: suusyöpä: suuontelon, huulten, kielen, suun,

30 nielun syöpä; sydämen syöpä: sarkooma (angiosarkooma, fibrosarkooma, rabdomyosarkooma, liposarkooma), myksooma, rabdomyooma, fibrooma, lipooma ja

teratooma; keuhkosyöpä: bronkogeeninen karsinooma (levyepiteelisolujen tai epidermoidinen, erilaistumaton pienisoluinen, erilaistumaton suurisoluinen, adenokarsinooma), alveolaarinen syöpä (bronkiolaarinen) karsinooma, bronkiaalinen adenooma, sarkooma, lymfooma, kondromatoottinen hamartooma,

5 mesoteliooma; ruoansulatuskanavan syöpä: ruokatorven syöpä (levyepiteelisolujen karsinooma, nielusyöpä, adenokarsinooma, leiomyosarkooma, lymfooma), vatsasyöpä (karsinooma, lymfooma, leiomyosarkooma), haimasyöpä (duktaalinen adenokarsinooma, insulinooma, glukagonooma, gastrinooma, karsinoidikasvaimet, vipooma), ohutsuolen syöpä (adenokarsinooma, lymfooma, karsinoidikasvaimet, Karposin sarkooma,

10 leiomyooma, hemangiooma, lipooma, neurofibrooma, fibrooma), paksusuolen syöpä (adenokarsinooma, tubulaarinen adenooma, villoittinen adenooma, hamartooma, leiomyooma), koolonin, koolonin-peräsuolen, kolorektaalinen, peräsuolen syöpä, virtsa- ja sukupuolielinten syöpä: munuaissyöpä (adenokarsinooma, Wilmsin kasvain [nefroblastooma], lymfooma), virtsarakon ja virtsaputken syöpä (levyepiteelisolujen

15 karsinooma, transitionaalisolukarsinooma, adenokarsinooma), eturauhasen syöpä (adenokarsinooma, sarkooma), kivessyöpä (seminooma, teratooma, embryonaalinen karsinooma, teratokarsinooma, koriokarsinooma, sarkooma, interstitiaalisolukarsinooma, fibrooma, fibroadenooma, adenomatoidiset kasvaimet, lipooma); maksasyöpä: hepatooma (hepatosellulaarinen karsinooma), kolangiokarsinooma, hepatoblastooma,

20 angiosarkooma, hepatosellulaarinen adenooma, hemangiooma, sappiteiden syöpä; luussyöpä: osteogeeninen sarkooma (osteosarkooma), fibrosarkooma, pahanlaatuinen fibroottinen histiosytooma, kondrosarkooma, Ewingin sarkooma, pahanlaatuinen lymfooma (verkkosolusarkooma), multippeli myelooma, pahanlaatuinen jättisolunkasvain, kordooma, osteokondrooma (luun ja rustojen eksostoosit),

25 hyvänlaatuinen kondrooma, kondroblastooma, kondromyksfibrooma, osteoidinen osteooma ja jättisolukasvaimet; hermostosyöpä: kallosyöpä (osteooma, hemangiooma, granulooma, ksantooma ja osteitis deformans), aivokalvon syöpä (meningiooma, meningiosarkooma ja gliomatoosi), aivosyöpä (astrocytooma, medulloblastooma, gliooma, ependymooma, germinooma, pinealooma, glioblastoma multiform,

30 oligodendrogliooma, schwannooma, retinoblastooma ja synnynnäiset kasvaimet), selkäytimen syöpä (neurofibrooma, meningiooma, gliooma ja

sarkooma); gynekologinen/naisten syöpä: kohtusyöpä (kohdun limakalvon karsinooma), kohdunkaulan syöpä (kohdunkaulan karsinooma, kasvainta edeltävä kohdunkaulan dysplasia), munasarjasyöpä (munasarjan karsinooma [seroosi kystadenokarsinooma, limaa erittävä kystadenokarsinooma, luokittelematon karsinooma], granuloosa-
5 peitekalvosolukasvaimet, Sertolin-Leydigin solun kasvaimet, dysgerminooma, pahanlaatuinen teratooma), vulvan syöpä (levyepiteelisolukarsinooma, intraepiteelinen karsinooma, adenokarsinooma, fibrosarkooma, melanooma), emättimen syöpä (kirkassoluinen karsinooma, levyepiteelisolukarsinooma, rypälemäisenä massana kasvava emättimen poikkijuovaisen lihaksen sarkooma (embryonaalinen
10 rhabdomyosarkooma), munanjohtimien syöpä (karsinooma), rintasyöpä; ihosyöpä: pahanlaatuinen melanooma, tyvisolukarsinooma, levyepiteelisolujen karsinooma, Kaposin sarkooma, keratoakantooma, dysplastinen luomi, lipooma, angiooma, dermatofibrooma, keloidit, psoriaasi, kilpirauhasen syöpä: papillaarinen kilpirauhasen karsinooma, follikulaarinen kilpirauhasen karsinooma; medullaarinen kilpirauhasen
15 karsinooma, multippeli endokriininen neoplasia, tyyppi 2A, multippeli endokriininen neoplasia, tyyppi 2B, familiaalinen medullaarinen kilpirauhassyöpä, feokromosytooma, paragangliooma; ja lisämunuaisen syöpä: neuroblastooma; jolloin valinnaisesti mainittu syöpä valitaan keuhko- ja haimasyövän joukosta; jolloin lisäksi valinnaisesti mainittu syöpä on keuhkosityöpä; jolloin lisäksi valinnaisesti
20 keuhkosityöpä on ei-pienisoluinen keuhkosityöpä tai pienisoluinen keuhkosityöpä; jolloin lisäksi valinnaisesti
(I) keuhkosityöpä on pienisoluinen keuhkosityöpä ja muut terapeuttiset aineet ovat sisplatiini ja etoposidi tai
(II) keuhkosityöpä on ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ja muut terapeuttiset aineet ovat
25 gemsitabiini ja sisplatiini; jolloin valinnaisesti ei-pienisoluinen keuhkosityöpä on levyepiteelinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä.

7. Jommankumman patenttivaatimuksen 1–2 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai patenttivaatimuksen 3 mukainen lääkekoostumus käytettäväksi
30 jommankumman patenttivaatimuksen 4–5 mukaisesti, jolloin

(I) mainittu syöpä valitaan seuraavista: keuhkosyöpä, pään ja kaulan syöpä, haimasyöpä, vatsasyöpä tai aivosyöpä, tai

(II) mainittu syöpä valitaan seuraavista: ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, pienisoluinen keuhkosyöpä, haimasyöpä, sappiteiden syöpä, pään ja kaulan syöpä, virtsarakon syöpä, kolorektaalinen syöpä, glioblastooma, ruokatorven syöpä, rintasyöpä, hepatosellulaarinen karsinooma tai munasarjasyöpä; jolloin valinnaisesti

(i) syöpä on rintasyöpä ja muu terapeuttinen aine on sisplatiini; jolloin valinnaisesti lisäksi syöpä on kolmoisnegatiivinen rintasyöpä.

10 8. Jommankumman patenttivaatimuksen 1–2 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola yhdessä sellaisen muun terapeuttisen aineen kanssa, joka valitaan gemsitabiinista, sädehoidosta tai yhdessä sekä gemsitabiinista että sädehoidosta, käytettäväksi haimasyövän hoidossa.

15 9. Jommankumman patenttivaatimuksen 1–2 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola käytettäväksi hoidossa, joka lisää haimasyöpäsolujen herkkyyttä syöpähoitolle, joka valitaan solunsalpaajahoidon ja sädehoidon joukosta; jolloin valinnaisesti

(I) solunsalpaajahoito on gemsitabiini tai

20 (II) syöpähoito on gemsitabiini tai

(III) syöpähoito on sädehoito tai

(IV) syöpähoito on gemsitabiini ja sädehoito.

25 10. Jommankumman patenttivaatimuksen 1–2 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai patenttivaatimuksen 3 mukainen lääkekoostumus yhdessä gemsitabiinin (100 nM) ja/tai sädehoidon (6 Gy) kanssa käytettäväksi hoidossa, joka estää Chk1:n (Ser 345) fosforylaatiota haimasyöpäsolussa.

30 11. Jommankumman patenttivaatimuksen 1–2 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa käytettäväksi hoidossa, joka

herkistää haimasyöpäsolut kemoterapialle; jolloin valinnaisesti kemoterapia on gemsitabiini ja sädehoito.

12. Jommankumman patenttivaatimuksen 1–2 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti
5 hyväksyttävä suola käytettäväksi hoidossa, joka käsittää
(I) hypoksisten haimasyöpäsolujen säteilyherkistymisen yhdessä sädehoidon kanssa tai
(II) hypoksisten haimasyöpäsolujen herkistämisen yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa.
13. Patenttivaatimuksen 11 tai 12 mukaisesti käytettävä yhdiste tai sen farmaseuttisesti
10 hyväksyttävä suola, jolloin mainittu syöpäsolu on PSN-1-, MiaPaCa-2- tai PancM-
syöpäsolu.
14. Jommankumman patenttivaatimuksen 1–2 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti
15 hyväksyttävä suola käytettäväksi hoidossa, joka käsittää vaurioiden aiheuttamien
solusyklin tarkastuspisteiden häiritsemisen yhdessä sädehoidon ja/tai gemsitabiinin
kanssa.
15. Jommankumman patenttivaatimuksen 1–2 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti
20 hyväksyttävä suola käytettäväksi hoidossa, joka käsittää haimasyöpäsolussa
homologisen rekombinaation aikaansaaman DNA-vaurion korjauksen estämisen
sädehoidon ja/tai gemsitabiinin yhdistelmällä.
16. Jonkin patenttivaatimuksen 11–15 mukaisesti käytettävä yhdiste tai sen
farmaseuttinen suola, jolloin yhdiste annetaan haimasyöpäsoluun; jolloin valinnaisesti
25 haimasyöpäsolut ovat peräisin haimasolulinjasta, joka valitaan solulinjojen PSN-1,
MiaPaCa-2 ja Panc-1 joukosta.
17. Jommankumman patenttivaatimuksen 1–2 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti
hyväksyttävä suola käytettäväksi hoidossa, joka käsittää

(I) ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitamisen yhdessä yhden tai useamman seuraavista muista terapeuttisista aineista kanssa: sisplatiini tai karboplatiini, etoposidi ja ionisoiva säteily; tai

(II) solukuoleman edistämisen syöpäsoluissa tai

5 (III) solujen DNA-vaurioiden korjaamisen estämisen tai

(IV) ATR:n estämisen biologisessa näytteessä, mikä käsittää vaiheen, jossa jommankumman patenttivaatimuksen 1–2 mukainen yhdiste saatetaan yhteen mainitun biologisen näytteen kanssa; jolloin valinnaisesti mainittu biologinen näyte on solu; tai

(V) solujen herkistämisen DNA:ta vahingoittaville tekijöille.

10

18. Jommankumman patenttivaatimuksen 1–2 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai patenttivaatimuksen 3 mukainen lääkekoostumus käytettäväksi patenttivaatimusten 5–17 mukaisesti, jolloin

(I) mainittu solu on syöpäsolu, jossa on vikoja ATM-signalointikaskadissa; jolloin
15 valinnaisesti

(i) mainittu vika on yhden tai useamman seuraavista muuntunut ilmentyminen tai toiminta: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1, H2AX, MCPH1/BRIT1, CTIP tai SMC1; tai

(ii) mainittu vika on yhden tai useamman seuraavista muuntunut ilmentyminen tai toiminta:

20 ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 tai H2AX; tai

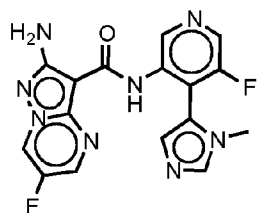
(II) mainitussa syövässä, syöpäsolussa tai solussa on vika emäksen poistokorjausproteiinissa; jolloin valinnaisesti emäksen poistokorjausproteiini on UNG, SMUG1, MBD4, TDG, OGG1, MYH, NTH1, MPG, NEIL1, NEIL2, NEIL3 (DNA-glykosylaasit); APE1, APEX2 (AP-endonukleaasit); LIG1, LIG3 (DNA-ligaasit I ja III);
25 XRCC1 (LIG3-apuproteiini); PNK, PNKP (polynukleotidikinaasi ja fosfataasi); PARP1, PARP2 (poly(ADP-riboosi)polymeraasit); PolB, PolG (polymeraasit); FEN1 (endonukleaasi) tai aprataksiini; jolloin valinnaisesti lisäksi emäksen poistokorjausproteiini on PARP1, PARP2 tai PolB; jolloin valinnaisesti lisäksi emäksen poistokorjausproteiini on PARP1 tai PARP2.

30

19. Jommankumman patenttivaatimuksen 1–2 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai patenttivaatimuksen 3 mukainen lääkekoostumus käytettäväksi patenttivaatimusten 4–17 mukaisesti, jolloin mainittu solu on syöpäsolu, joka ilmentää DNA:ta vahingoittavia onkogeenejä; jolloin valinnaisesti mainitussa syöpäsolussa on yhden tai useamman seuraavista muuntunut ilmentyminen tai toiminta: K-Ras, N-Ras, H-Ras, Raf, Myc, Mos, E2F, Cdc25A, CDC4, CDK2, Cyclin E, Cyclin A ja Rb.

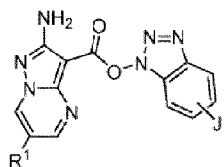
20. Jommankumman patenttivaatimuksen 1–2 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai patenttivaatimuksen 3 mukainen lääkekoostumus käytettäväksi patenttivaatimusten 5–19 mukaisesti, jolloin käyttö käsittää lisäksi muun terapeuttisen aineen antamisen mainitulle potilaalle, jolloin mainittu aine estää tai moduloi emäksen poistokorjausproteiinia; jolloin valinnaisesti emäksen poistokorjausproteiini valitaan seuraavista: UNG, SMUG1, MBD4, TDG, OGG1, MYH, NTH1, MPG, NEIL1, NEIL2, NEIL3 (DNA-glykosylaasit); APE1, APEX2 (AP-endonukleaasit); LIG1, LIG3 (DNA-ligaasit I ja III); XRCC1 (LIG3-apuproteiini); PNK, PNKP (polynukleotidikinaasi ja fosfataasi); PARP1, PARP2 (poly(ADP-riboosi)polymeraasit); PolB, PolG (polymeraasit); FEN1 (endonukleaasi) tai aprataksiini; jolloin valinnaisesti lisäksi emäksen poistokorjausproteiini valitaan PARP1:n, PARP2:n ja PolB:n joukosta; jolloin valinnaisesti lisäksi emäksen poistokorjausproteiini valitaan PARP1:n ja PARP2:n joukosta; jolloin valinnaisesti lisäksi mainittu aine valitaan seuraavista: olaparibi (tunnetaan myös nimellä AZD2281 tai KU-0059436), iniparibi (tunnetaan myös nimellä BSI-201 tai SAR240550), veliparibi (tunnetaan myös nimellä ABT-888), rukaparibi (tunnetaan myös nimellä PF-01367338), CEP-9722, INO-1001, MK-4827, E7016, BMN673 tai AZD2461.

21. Menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava **I-C-79**



I-C-79,

jolloin menetelmä käsittää vaiheen, jossa yhdiste, jolla on kaava 6:

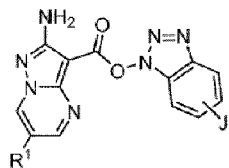


6,

saatetaan reagoimaan amidisidoksen muodostamiseen soveltuvissa olosuhteissa, jolloin R^1 on -F ja J on tässä esitetyn mukainen,

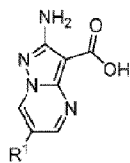
jolloin edullisesti

- 5 (i) amidisidoksen muodostamiseen soveltuvat olosuhteet käsittävät kaavan 6 mukaisen yhdisteen saattamisen reagoimaan substituoitun 3-aminopyridiinin kanssa aprottisessa liuottimessa kuumennuksen läsnä ollessa; jolloin edullisesti lisäksi valinnaisesti
 - (a) aprottinen liuotin valitaan NMP:n, pyridiinin ja DMF:n joukosta tai
 - (b) aprottinen liuotin on valinnaisesti substituoitu pyridiini ja/tai
- 10 (ii) reaktio suoritetaan vähintään 80 °C:n lämpötilassa, edullisesti vähintään 100 °C:n lämpötilassa,
 jolloin menetelmä käsittää edullisesti lisäksi vaiheen, jossa valmistetaan yhdistettä, jolla on kaava 6:



6,

- 15 jossa R^1 on -F ja J on tässä esitetyn mukainen,
 saattamalla yhdiste, jolla on kaava 5:



5,

jossa R^1 on -F,

reagoimaan aktivoitun esterin muodostamiseen soveltuvissa olosuhteissa,

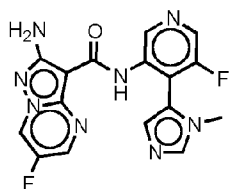
- 20 jolloin edullisesti

(i) aktivoidun esterin muodostamiseksi soveltuvat olosuhteet käsittävät kaavan 5 mukaisen yhdisteen saattamisen reagoimaan amidikytkeäineen kanssa orgaanisen emäksen läsnä ollessa, jolloin edullisesti lisäksi

(a) orgaaninen emäs on alifaattinen amiini, joka valitaan edullisesti DIPEA:sta ja trietyyliamiinista, ja/tai

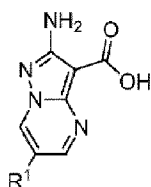
(b) amidikytkeäine valitaan itsenäisesti EDCI:stä, TBTU:sta, TCTU:sta, HATU:sta, T3P:stä ja COMU:sta, edullisesti TBTU:sta ja TCTU:sta, vielä edullisemmin TCTU:sta.

22. Menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava I-C-79



10 I-C-79,

jolloin menetelmä käsittää vaiheen, jossa yhdiste, jolla on kaava 5

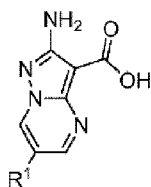


5,

jossa R¹ on -F,

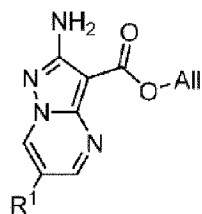
15 saatetaan reagoimaan amidisidoksen muodostamiseen soveltuvissa olosuhteissa.

23. Patenttivaatimuksen 21 tai 22 mukainen menetelmä, joka käsittää lisäksi vaiheen, jossa valmistetaan yhdistettä, jolla on kaava 5



5,

20 saattamalla yhdiste, jolla on kaava 4



4,

reagoimaan sopivissa suojauksenpurkuolosuhteissa, jolloin R¹ on -F,

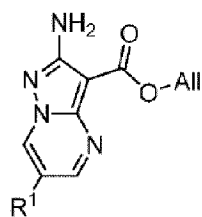
jolloin edullisesti

(i) sopivat olosuhteet käsittävät kaavan 4 mukaisen yhdisteen saattamisen reagoimaan

5 silaanin kanssa metallikatalyytin läsnä ollessa, jolloin silaani on edullisesti fenyyლისilaani, jolloin edullisesti lisäksi metallikatalyytti on palladiumkatalyytti, edullisesti Pd (PPh₃)₄, tai

(ii) sopivat olosuhteet käsittävät kaavan 4 mukaisen yhdisteen saattamisen reagoimaan vesipitoisen emäksen kanssa, jolloin vesipitoinen emäs valitaan edullisesti itsenäisesti LiOH:sta, NaOH:sta ja KOH:sta,

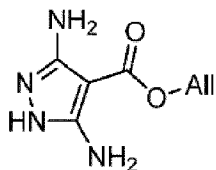
10 jolloin se käsittää lisäksi edullisesti vaiheen, jossa valmistetaan yhdistettä, jolla on kaava 4



4,

jossa R¹ on -F,

saattamalla yhdiste, jolla on kaava 3



3

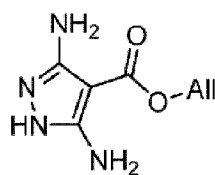
15 reagoimaan pyrimidiinirenkaan muodostamiseen soveltuvissa kondensaatio-olosuhteissa,

jolloin edullisesti pyrimidiinirenkaan muodostamiseen soveltuvat kondensaatio-olosuhteet käsittävät kaavan 3 mukaisen yhdisteen saattamisen reagoimaan 1,3-dielektrofiilisen yhdisteen kanssa liuottimen läsnä ollessa, jolloin 1,3-dielektrofiilinen yhdiste on edullisesti 1,3-dialdehydi tai 3-(dialkyyliamino)-prop-2-enaali, jolloin liuotin

5 valitaan edullisesti DMF:stä ja DMSO:sta, jolloin 1,3-dielektrofiilinen yhdiste muodostetaan edullisesti *in situ* suojatusta 1,3-dielektrofiilisestä yhdisteestä, jolloin kyseinen 1,3-dielektrofiilinen yhdiste muodostetaan edullisesti ketaalista sulfonihapon läsnä ollessa, jolloin sulfonihappo on edullisesti PTSA,

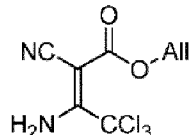
jolloin se käsittää lisäksi edullisesti vaiheen, jossa valmistetaan yhdistettä, jolla on kaava

10 3



3

saattamalla yhdiste, jolla on kaava 2



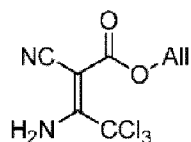
2

reagoimaan pyratsolirenkaan muodostamiseen soveltuvissa kondensaatio-olosuhteissa,

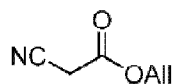
15 jolloin edullisesti pyratsolirenkaan muodostamiseen soveltuvat kondensaatio-olosuhteet käsittävät kaavan 2 mukaisen yhdisteen saattamisen reagoimaan hydratsiinin tai hydratsiinihydraatin kanssa aproottisen liuottimen läsnä ollessa emäksisissä olosuhteissa, jolloin aproottinen liuotin on edullisesti DMF ja jolloin emäksiset olosuhteet käsittävät edullisesti kaavan 2 mukaisen yhdisteen saattamisen reagoimaan kaliumasetaatin tai

20 natriumasetaatin läsnä ollessa,

jolloin se käsittää vieläkin edullisemmin vaiheen, jossa valmistetaan yhdistettä, jolla on kaava 2

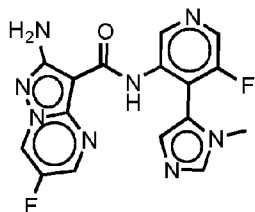
**2**

saattamalla yhdiste, jolla on kaava **1**

**1**

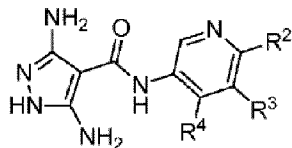
- 5 reagoimaan sopivissa anionin kondensaatio-olosuhteissa
 jolloin edullisesti sopivat anionin kondensaatio-olosuhteet käsittävät 1) kaavan **1**
 mukaisen yhdisteen saattamisen reagoimaan emäksen kanssa liuottimen läsnä ollessa,
 jolloin saadaan kaavan 1 mukaisen yhdisteen anionia; ja 2) kaavan **1** mukaisen anionin
 saattamisen reagoimaan triklooriasetonitriliin kanssa, jolloin emäs on edullisesti
 10 kaliumasetaatti, jolloin liuotin on edullisesti alkoholi, edullisesti isopropyylialkoholi.

24. Menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava I-C-79



I-C-79,

jolloin menetelmä käsittää vaiheen, jossa yhdiste, jolla on kaava **9**

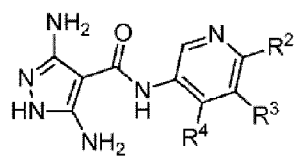
**9,**

- 15 jossa R² on H, R³ on -F ja R⁴ on



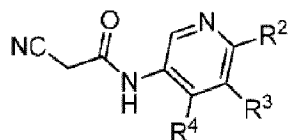
jossa * tarkoittaa kiinnittymiskohtaa, saatetaan reagoimaan pyrimidiinirenkaan
 muodostamiseen soveltuvissa kondensaatio-olosuhteissa,

jolloin menetelmä käsittää lisäksi vaiheen, jossa valmistetaan yhdistettä, jolla on kaava **9**



9,

saattamalla yhdiste, jolla on kaava **8**



8,

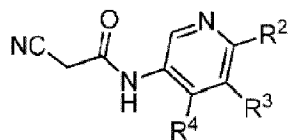
5 jossa R² on H, R³ on -F ja R⁴ on



jossa * tarkoittaa kiinnittymiskohtaa, reagoimaan pyratsolirenkaan muodostamiseen soveltuviissa olosuhteissa,

jolloin edullisesti lisäksi menetelmä käsittää lisäksi vaiheen, jossa valmistetaan yhdistettä,

10 jolla on kaava **8**

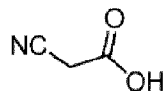


8,

jossa R² on H, R³ on -F ja R⁴ on



jossa * tarkoittaa kiinnittymiskohtaa, saattamalla yhdiste, jolla on **7**



15 **7**

reagoimaan amidisidoksen muodostamiseen soveltuviissa olosuhteissa.