



(12) PATENT

(19) NO

(11) 337457

(13) B1

NORGE

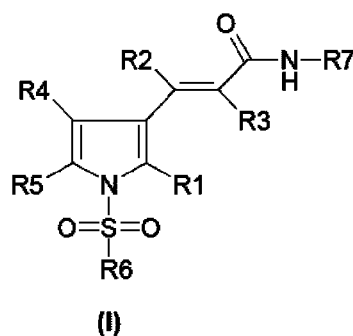
(51) Int Cl.

C07D 207/48 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20064418	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2005.03.10 PCT/EP2005/51086
(22)	Inng.dag	2006.09.29	(85)	Videreføringsdag	2006.09.29
(24)	Løpedag	2005.03.10	(30)	Prioritet	2004.03.11, EP, 04101003
(41)	Alm.tilgj	2006.12.08			
(45)	Meddelt	2016.04.18			
(73)	Innehaver	4SC AG, Am Klopferspitz 19A, DE-82152 PLANEGG-MARTINSRIED, Tyskland Thomas Beckers, Aeschenweg 12, DE-78464 KONSTANZ, Tyskland Thomas Maier, Panoramaweg 31, DE-78333 STOCKACH, Tyskland Petra Gimmich, Sonnenbuehlstrasse 58, DE-78464 KONSTANZ, Tyskland Matthias Vennemann, Leinerstrasse 20, DE-78479 KONSTANZ, Tyskland Thomas Bär, Berggaessle 5, DE-78479 REICHENAU, Tyskland Frank Dullweber, Mainaustr 209 D, DE-78464 KONSTANZ, Tyskland			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Plougmann Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Nye amido-substituerte hydroksy-6-fenylfenantridiner			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 01/38322 A1			
(57)	Sammendrag				

Forbindelser med en bestemt formel I, hvori R1, R2, R3, R4, R5, R6 og R7 har betydningene indikert i beskrivelsen, er nye effektive HDAC-inhibitorer.



Oppfinnelsens anvendelsesområde

Oppfinnelsen vedrører nye N-sulfonylpyrrolderivater, som anvendes i den farmasøytiske industrien for fremstillingen av farmasøytiske sammensetninger.

Kjent teknisk bakgrunn

- 5 Transkripsjonsregulering i celler er en kompleks biologisk prosess. Et hovedprinsipp er regulering ved posttranslasjonell modifisering av histonproteiner, nemlig histonproteiner H2A/B, H3 og H4 som danner det oktameriske histonkjernekomplekset. Disse komplekse N-terminale modifiseringene ved lysinresiduer ved acetylering eller metylering og ved serinresiduer ved fosforylering utgjør en del av den såkalte
- 10 "histonkoden" (Strahl & Ellis, Nature 403, 41-45, 2000). I en enkel modell reduserer acetylering av positivt ladde lysinresiduer affinitet for negativt ladd DNA, som nå blir tilgjengelige for inntreden av transkripsjonsfaktorer.

- Histonacetylering og -deacetylering katalyseres av histonacetyltransferaser (HATer) og histondeacetylaser (HDACer). HDACer er forbundet med
- 15 transkripsjonsrepressorkomplekser, som endrer kromatin til en transkripsjonelt inaktiv, stille struktur (Marks et al. Nature Cancer Rev 1, 194-202, 2001). Det motsatte gjelder for HATer, som er forbundet med transkripsjonsaktivatorkomplekser. Tre forskjellige klasser HDACer har så langt blitt beskrevet, nemlig klasse I (HDAC 1-3, 8) med Mr = 42-55 kDa primært lokalisert i nukleusen og sensitiv for inhibering av Trichostatin A
- 20 (TSA), klasse II (HDAC 4-7, 9, 10) med Mr = 120-130 kDa og TSA sensitivitet og klasse III (Sir2 homologer) som er ganske forskjellige ved deres NAD⁺-avhengighet og TSA-ufølsomhet (Ruijter et al. Biochem.J. 370, 737-749, 2003; Khochbin et al. Curr Opin Gen Dev 11, 162-166, 2001; Verdin et al. Trends Gen 19, 286-293, 2003). HDAC 11 med Mr = 39 kDa ble nylig klonet og viste homologi med klasse I- og II-
- 25 familiemedlemmer (Gao et al. J Biol Chem 277,25748-25755, 2002). HATer og HDACer finnes i store komplekser sammen med transkripsjonsfaktor og plattformproteiner i celler (Fischle et al. Mol Cell 9, 45-47, 2002). Overraskende reguleres kun omkring 2 % av alle gener av histonacetylering (von Lint et al. Gene Expression 5, 245-253, 1996). Nye studier med SAHA i multiple myelomceller viste at
- 30 disse transkripsjonsendringene kan grupperes i tydelige funksjonelle genklasser viktige for eksempel regulering av apoptose eller proliferasjon (Mitsiades et al. Proc Natl Acad Sci 101, s 540, 2004).

De finnes substrater som er forskjellige fra histonproteiner. For HDACer inkluderer disse transkripsjonsfaktorer som p53 og TFII E/eller forkledninger som Hsp90 (Johnstone & Licht, Cancer Cell 4, 13-18, 2003). Derfor vil det korrekte navnet for HDACer være lysinspesifikke proteindeacetylaser. Som en konsekvens av disse

5 funnene, påvirker inhibitorer av HDACer ikke bare kromatinstruktur og gentranskripsjon, men også proteinfunksjon og stabilitet ved regulering av proteinacetylering generelt. Denne funksjonen til HDACer i proteinacetylering kan også være viktig for å forstå umiddelbar genundertykning ved behandling med HDIer (von Lint et al. Gene Expression 5, 245-253, 1996). I dette henseende er proteiner involvert i

10 onkogen transformasjon og ondartet cellevekst spesielt viktige.

Forskjellige publikasjoner fremhever viktigheten av histonacetylering for cancerutvikling (gjennomgått av Kramer et al. Trends Endocrin Metabol 12, 294-300, 2001; Marks et al. Nature Cancer Rev 1, 194-202, 2001). Disse sykdommene inkluderer

15 (i) mutasjoner av HAT cAMP-responselementbindingsproteinet (CBP) forbundet med Rubinstein-Taybi-syndrom, en cancerpredisposisjon (Murata et al. Hum Mol Genet 10, 1071-1076, 2001),

(ii) aberrant rekruttering av HDAC1-aktivitet av transkripsjonsfaktorer i akutt promyelocytisk leukemi (APL) av PML-retinonsyrereseptor α -fusjonsgenet (He et al. Nat genet 18, 126-135, 1998)

20 (iii) aberrant rekruttering av HDAC-aktivitet av det overuttrykte BCL6-proteinet i ikke-Hodgkinslymfom (Dhordain et al. Nucleic Acid Res 26, 4645-4651, 1998) og til slutt

(iv) aberrant rekruttering av HDAC-aktivitet av AML-ETO-fusjonsproteinet i akutt myelogen leukemi (AML M2-undertype; Wang et al. Proc Natl Acad Sci USA 95, 10860-10865, 1998). I denne AML-undertypen fører rekrutteringen av HDAC1-

25 aktivitet årsaksmessig til gendeaktivering, en differensieringsblokkering og onkogen transformasjon.

(v) HDAC1-gen "knock-out" i mus viste at HDAC1 har en inngående funksjon i embryonal stamcelleproliferasjon ved å undertrykke cyklinavhengige kinaseinhibitorer p21^{waf1} og p27^{kip1} (Laguer et al. Embo J. 21, 2672-2681, 2002). Da p21^{waf1} induseres av

30 HDIer i mange cancercellelinjer, kan HDAC1 også være en sentral komponent i cancercelleproliferasjon. Opprinnelige siRNA-baserte gen-utsjaltningseksperimenter i HeLa-celler støtter denne hypotesen (Glaser et al. 310, 529-536, 2003)

(vi) HDAC2 er overuttrykt i kolonkarsinom ved konstitutiv aktivering av wnt/ β -katenin/TCF-signalbanen ved tap av funksjonell adenomatose polypose coli (APC)-protein som nylig beskrevet av Zhu et al. (Cancer Cell 5, 455-463, 2004).

35

På det molekylære nivået viste et flertall av publiserte data med ulike HDAC-inhibitorer som Trichostatin A (TSA) at mange cancerrelevante gener er opp- eller nedregulert. Disse inkluderer p21^{CIP1}, Cyclin E, som omdanner vekstfaktor β (TGF β), p53 eller de von Hippel-Lindau (VHL)-tumorundertrykkergener, som er oppregulert, mens Bcl-XL, bcl2, hypoksi induserbar faktor (HIF)1 α , vaskulær endotel vekstfaktor (VEGF) og cyclin A/D nedregulert av HDAC-inhibering (oversikt av Kramer et al. Trends Endocrin Metabol 12, 294-300, 2001). HDAC-inhibitorer stanser celler ved G1 og G2/M inne i cellesyklusen og forbruker S-faseceller, som vist for Depsipeptid som et eksempel (Sandor et al., British J Cancer 83, 817-825, 2000). HDAC-inhibitoriske forbindelser inducerer p53 og kaspase 3/8-uavhengig apoptose og har bred antitumoraktivitet. Antiangiogen aktivitet ble også beskrevet, som kan forbindes med nedregulering av VEGF og HIF1 α . I korthet påvirker HDAC-inhibering tumorceller på forskjellige molekylnivåer og multiple cellulære proteiner er utpekt som mål.

Interessevekkende ble HDAC-inhibitorer funnet å indusere celledifferensiering, og denne farmakologiske aktiviteten kan bidra til deres anticanceraktivitet. For eksempel ble det nylig vist at suberoylanilidhydroksaminsyre (SAHA) inducerer differensiering av brystcancer cellelinjer, eskemplifisert ved resyntese av melkefettkulemembranprotein (MFMG), melkefettkuleprotein og lipid (Munster et al. Cancer Res. 61, 8492, 2001).

Det er voksende rasjonale for synergisme av HDAC-inhibitorer med kjemoterapeutika samt målspesifikke cancermedikamenter. Synergisme ble for eksempel vist for SAHA med kinase-/cdk-inhibitorflavopiridol (Alemenara et al. Leukemia 16, 1331-1343, 2002), for LAQ-824 med bcr-abl-kinaseinhibitoren Glivec i CML-celler (Nimmanapalli et al. Cancer Res. 63, 5126-5135, 2003) og for SAHA og Trichostatin A (TSA) med etoposid (VP16), cisplatin og doksorubicin (Kim et al. Cancer Res. 63, 7291-7300, 2003) og LBH589 med hsp90-inhibitoren 17-allyl-amino-demetoksygeldanamycin (17-AAG; George et al. Blood online, 28. okt. 2004). Det ble også vist at HDAC-inhibering forårsaker reekspresjon av østrogen- eller androgenreseptorer i bryst- og prostatacancer celler med potensialet til å resensibilisere disse tumorene for antihormonterapi (Yang et al. Cancer Res. 60, 6890-6894, 2000; Nakayama et al. Lab Invest 80, 1789-1796, 2000).

HDAC-inhibitorer fra forskjellige kjemiske klasser ble beskrevet i litteraturen med de fire viktigste klasser, nemlig

- (i) hydroksaminsyreanaloger,
- (ii) benzamidanaloger,
- (iii) cykliske peptider/peptolider og

(iv) fettsyreanaloger.

En omfattende oversikt over kjente HDAC-inhibitorer ble nylig publisert (Miller et al. *J Med Chem* 46, 5097-5116, 2003). Det er bare publisert begrenset data angående spesifisitet av disse histondeacetylaseinhibitorene. Generelt er de fleste

- 5 hydroksamatbaserte HDI ikke spesifikke med hensyn til klasse I og II HDAC-enzymmer. For eksempel inhiberer TSA HDACer 1, 3, 4, 6 og 10 med IC_{50} -verdier omkring 20 nM, mens HDAC8 ble inhibert med $IC_{50} = 0,49 \mu M$ (Tatamiya et al, AACR Annual Meeting 2004, abstrakt nr. 2451). Men det finnes unntak som den eksperimentelle HDI Tubacin, selektivt for klasse II-enzymet HDAC 6 (Haggarty et al. *Proc natl Acad Sci USA* 100, 4389-4394, 2003). I tillegg kommer data for klasse I-selektivitet av benzamid HDIer. MS-275-inhibert klasse I HDAC 1 og 3 med henholdsvis $IC_{50} = 0,51 \mu M$ og $1,7 \mu M$. Derimot ble klasse II HDACer 4, 6, 8 og 10 inhibert med henholdsvis IC_{50} -verdier på $>100 \mu M$, $>100 \mu M$, $82,5 \mu M$ og $94,7 \mu M$ (Tatamiya et al, AACR Annual Meeting 2004, abstrakt nr. 2451). Så langt er det ikke klart om spesifisitet overfor HDAC klasse
- 10 I- eller II-enzymmer eller et definert enkelt isoenzym bør være overordnet med hensyn til terapeutisk effektivitet og indeks.
- 15

Kliniske studier i cancer med HDAC-inhibitorer pågår, nemlig med SAHA (Merck Inc.), valproinsyre, FK228/Depsipeptid (Gloucester Pharmaceuticals / NCI), MS275 (Berlex-Schering), NVP LBH-589 (Novartis), PXD-101 (Topotarget / Curagen),

20 MGCD0103 (metylgene Inc.) og pivaloyloksymetylbutyrat/pivanex (Titan Pharmaceuticals). Disse studiene viste først bevis på klinisk virkning, nylig fremhevet ved delvise og fullstendige responser med FK228/depsipeptid i pasienter med perifert T-cellelymfom (Plekarz et al. *Blood*, 98, 2865-2868, 2001).

- Nylige publikasjoner viste også mulig medisinsk anvendelse av HDAC-inhibitorer i
- 25 sykdom forskjellig fra cancer. Disse sykdommene inkluderer systemisk lupus erythematosus (Mishra et al. *J Clin Invest* 111, 539-552, 2003; Reilly et al. *J. Immunol.* 173, 4171-4178, 2004), revmatoid artritt (Chung et al. *Mol Therapy* 8, 707-717, 2003; Nishida et al. *Arthritis & Rheumatology* 50, 3365-3376, 2004), inflammatoriske sykdommer (Leoni et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 99, 2995-3000, 2002) og
- 30 nevrodegenerative sykdommer som Huntingtons sykdom (Steffan et al. *Nature* 413, 739-743, 2001, Hockly et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(4):2041-6, 2003).

- Cancerkemoterapi ble etablert basert på konseptet av at cancerceller med ukontrollert proliferasjon og en høy andel av celler i mitose fortrinnsvis drepes. Standard cancerkemoterapeutiske medikamenter dreper til slutt cancerceller ved induksjon av
- 35 programmert celledød ("apoptose") ved å målsøke grunnleggende cellulære prosesser

og molekyler, nemlig RNA/DNA (alkylerings- og karbamyleringsmidler, platinaanaloger og topoisomeraseinhibitorer), metabolisme (medikamenter i denne klassen kalles antimetabolitter) samt det mitotiske spindelapparatet (stabiliserende og destabiliserende tubulininhibitorer). Inhibitorer av histondeacetylasen (HDIA) utgjør en
 5 ny klasse anticancermedikamenter med differensierings- og apoptoseinduserende aktivitet. Ved å utpeke histondeacetylasen som mål, påvirker HDIA histon (protein)-acetylering og kromatinstruktur, som induserer en kompleks transkripsjonsomprogrammering, eksemplifisert ved reaktivering av tumorundertrykkingsgener og undertrykking av onkogene. I tillegg til å utføre bevirke
 10 acetylering av N-terminale lysinresiduer i kjernehistonproteiner, eksisterer det ikke-histonmål viktige for cancercellebiologi som varmesjokkprotein 90 (Hsp90) eller det p53 tumorundertrykkingsprotein. Den medisinske anvendelsen av HDIA kan ikke begrenses til cancerterapi, da virkningen i modeller for inflammatoriske sykdommer, revmatoid artritt og nevrodegenerasjon ble vist.

15 Tidligere kjent teknikk

Benzoyl- eller acetylsubstituerte pyrrolylpropenamider er beskrevet i den offentlige litteraturen som HDAC-inhibitorer, ettersom konnektiviteten til acylgruppen er ved stilling 2 eller 3 i pyrrolskjelettet. (Mai et.al., Journal Med.Chem. 2004, volum 47, nr. 5, 1098-1109). Ytterligere pyrrolylsubstituerte hydroksaminsyrederivater er beskrevet i
 20 US4960787 som lipoksygenaseinhibitorer eller i US6432999 som cyklooksygenaseinhibitorer.

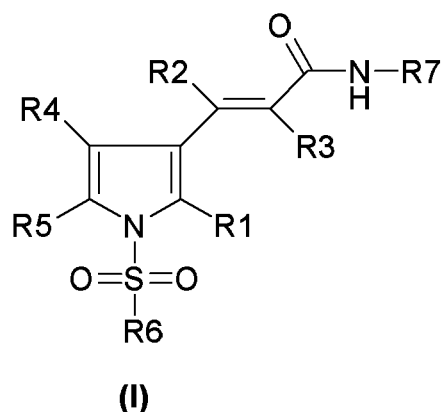
Ulike forbindelser som er nevnt å være HDAC-inhibitorer er beskrevet i WO 01/38322; Journal Med. Chem. 2003, volum 46, nr. 24, 5097-5116; Journal Med. Chem. 2003, volum 46, nr. 4, 512-524; Journal Med. Chem. 2003, volum 46, nr. 5, 820-830 og i
 25 Current Opinion Drug Discovery 2002, volum 5, 487-499.

Det er fortsatt et behov i faget for nye, godt tålte og mer effektive inhibitorer av HDACer.

Beskrivelse av oppfinnelsen

Det har nå blitt funnet at N-sulfonylpyrrolderivatene, som er beskrevet mer detaljert
 30 under, skiller seg fullstendig fra forbindelser i tidligere kjent teknikk og er effektive inhibitorer av histondeacetylasen og har overraskende og spesielt fordelaktige egenskaper.

Oppfinnelsen vedrører således i et første aspekt (aspekt 1) forbindelser med formel I



hvor

- R1 er hydrogen, 1-4C-alkyl, halogen eller 1-4C-alkoksy,
 R2 er hydrogen eller 1-4C-alkyl,
 5 R3 er hydrogen eller 1-4C-alkyl,
 R4 er hydrogen, 1-4C-alkyl, halogen eller 1-4C-alkoksy,
 R5 er hydrogen, 1-4C-alkyl, halogen eller 1-4C-alkoksy,
- R6 er -T1-Q1, hvor
 T1 er en binding eller 1-4C-alkylen,
 10 Q1 er Ar1, Aa1, Hh1 eller Ah1, hvor
 Ar1 er fenyl, eller R61- og/eller R62-substituert fenyl, hvor
 R61 er 1-4C-alkyl eller -T2-N(R611)R612, hvor

enten

- T2 er en binding, og
 15 R611 er hydrogen, 1-4C-alkyl, hydroksy-2-4C-alkyl, 1-4C-alkoksy-2-4C-alkyl, fenyl-
 1-4C-alkyl eller Har1-1-4C-alkyl, hvor
 Har1 er eventuelt substituert med R6111 og/eller R6112, og er en monocyklisk eller
 kondensert bicyklisk 5- til 10-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett til tre
 heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel,
 20 hvor
 R6111 er halogen eller 1-4C-alkyl,
 R6112 er 1-4C-alkyl, og
 R612 er hydrogen, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoksy-2-4C-alkyl eller hydroksy-2-4C-alkyl,
 eller R611 og R612 sammen og inklusive nitrogenatomet, til hvilket de er bundet,

danner en heterocyklisk ring Het1, hvori

Het1 er morfolino, tiomorfolino, S-okso-tiomorfolino, S,S-diokso-tiomorfolino, piperidino, pyrrolidino, piperazino eller 4N-(1-4C-alkyl)-piperazino,

eller

- 5 T2 er 1-4C-alkylen eller 2-4C-alkylen avbrutt av oksygen, og
R611 er hydrogen, 1-4C-alkyl, hydroksy-2-4C-alkyl, 1-4C-alkoksy-2-4C-alkyl, fenyl-1-4C-alkyl eller Har1-1-4C-alkyl, hvori

- Har1 er eventuelt substituert med R6111 og/eller R6112, og er en monocyklisk eller kondensert bicyklisk 5- til 10-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett til tre
10 heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, hvori

R6111 er halogen eller 1-4C-alkyl,

R6112 er 1-4C-alkyl, og

- R612 er hydrogen, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoksy-2-4C-alkyl eller hydroksy-2-4C-alkyl,
15 eller R611 og R612 sammen og inklusive nitrogenatomet, til hvilket de er bundet, danner en heterocyklisk ring Het1, hvori
Het1 er morfolino, tiomorfolino, S-okso-tiomorfolino, S,S-diokso-tiomorfolino, piperidino, pyrrolidino, piperazino, 4N-(1-4C-alkyl)-piperazino, imidazolo, pyrrolo eller pyrazolo,

- 20 R62 er 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoksy, halogen, cyano, 1-4C-alkoksy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkylkarbonylamino eller 1-4C-alkylsulfonylamino,

Aa1 er et bisarylradikal laget av to arylgrupper,

som velges uavhengig fra en gruppe bestående av fenyl og naftyl og som bindes sammen av en enkeltbinding,

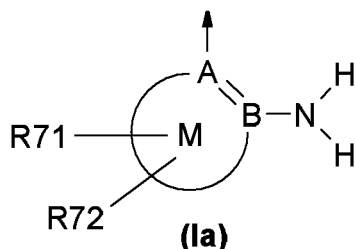
- 25 Hh1 er et bisheteroarylradikal laget av to heteroarylgrupper, som velges uavhengig fra en gruppe bestående av monocykliske 5- eller 6-leddede heteroarylradikaler omfattende ett eller to heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, og som bindes sammen av en enkeltbinding,

- 30 Ah1 er et heteroaryl-arylradikal eller et aryl-heteroarylradikal laget av en heteroarylgruppe valgt fra en gruppe bestående av monocykliske 5- eller 6-leddede heteroarylradikaler omfattende ett eller to heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, og en arylgruppe valgt fra en gruppe

bestående av fenyl og naftyl, hvorved heteroaryl- og arylgruppene er bundet sammen via en enkeltbinding,

R7 er hydroksyl eller Cyc1, hvori

Cyc1 er et ringsystem med formel Ia



5 hvori

A er C (karbon),

B er C (karbon),

R71 er hydrogen, halogen, 1-4C-alkyl eller 1-4C-alkoksy,

R72 er hydrogen, halogen, 1-4C-alkyl eller 1-4C-alkoksy,

10 M inklusive A og B er enten en ring Ar2 eller en ring Har2, hvori

Ar2 er en benzenring,

Har2 er en monocyklisk 5- eller 6-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett til tre heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel,

15 og saltene av disse forbindelsene.

Oppfinnelsen vedrører i et andre aspekt (aspekt 2) forbindelser med formel I, hvori

R1 er hydrogen, 1-4C-alkyl, halogen eller 1-4C-alkoksy,

R2 er hydrogen eller 1-4C-alkyl,

20 R3 er hydrogen eller 1-4C-alkyl,

R4 er hydrogen, 1-4C-alkyl, halogen eller 1-4C-alkoksy,

R5 er hydrogen, 1-4C-alkyl, halogen eller 1-4C-alkoksy,

R6 er -T1-Q1, hvori

T1 er en binding eller 1-4C-alkylen,

25 Q1 er Ar1, Aa1, Hh1 eller Ah1, hvori

Ar1 er fenyl eller R61- og/eller R62-substituert fenyl, hvori

R61 er 1-4C-alkyl eller -T2-N(R611)R612, hvori

T2 er en binding, 1-4C-alkylen eller 2-4C-alkylen avbrutt av oksygen,
 R611 er hydrogen, 1-4C-alkyl, hydroksey-2-4C-alkyl, 1-4C-alkoksey-2-4C-alkyl, fenyl-1-4C-alkyl eller Har1-1-4C-alkyl, hvori

Har1 er eventuelt substituert med R6111 og/eller R6112, og er en monocyklisk eller
 5 kondensert bicyklisk 5- til 10-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett til tre heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, hvori

R6111 er halogen eller 1-4C-alkyl,

R6112 er 1-4C-alkyl,

10 R612 er hydrogen, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoksey-2-4C-alkyl eller hydroksey-2-4C-alkyl,

R62 er 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoksey, halogen, cyano, 1-4C-alkoksey-1-4C-alkyl, 1-4C-alkylkarbonylamino eller 1-4C-alkylsulfonylamino,

Aa1 er et bisarylradikal laget av to arylgrupper,

som velges uavhengig fra en gruppe bestående av fenyl og naftyl, og

15 som bindes sammen av en enkeltbinding,

Hh1 er et bisheteroarylradikal laget av to heteroarylgrupper,

som velges uavhengig fra en gruppe bestående av monocykliske 5- eller 6-leddede heteroarylradikaler omfattende ett eller to heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, og

20 som bindes sammen av en enkeltbinding,

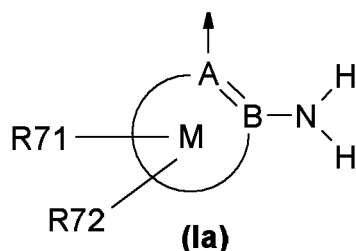
Ah1 er et heteroaryl-arylradikal eller et aryl-heteroarylradikal laget av en

heteroarylgruppe valgt fra en gruppe bestående av monocykliske 5- eller 6-leddede heteroarylradikaler omfattende ett eller to heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, og en arylgruppe valgt fra en gruppe

25 bestående av fenyl og naftyl, hvorved heteroaryl- og arylgruppene er bundet sammen via en enkeltbinding,

R7 er hydroksyl eller Cyc1, hvori

Cyc1 er et ringsystem med formel Ia



hvor

A er C (karbon),

B er C (karbon),

R71 er hydrogen, halogen, 1-4C-alkyl eller 1-4C-alkoksy,

5 R72 er hydrogen, halogen, 1-4C-alkyl eller 1-4C-alkoksy,

M inklusive A og B er enten en ring Ar2 eller en ring Har2, hvori

Ar2 er en benzenring,

Har2 er en monocyklisk 5- eller 6-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett til tre heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og

10 svovel,

og saltene av disse forbindelsene.

1-4C-alkyl representerer et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med 1 til 4 karbonatomer. Eksempler som kan nevnes er butyl-, isobutyl-, sek-butyl-, -tert-butyl-, propyl-, isopropyl- og fortrinnsvis etyl- og metylradikalene.

15 2-4C-alkyl representerer et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med 2 til 4 karbonatomer. Eksempler som kan nevnes er butyl-, isobutyl-, sek-butyl-, -tert-butyl-, propyl-, isopropyl- og fortrinnsvis etyl- og propylradikalene.

1-4C-alkylen er et forgrenet eller spesielt rettkjedet alkylradikal med 1 til 4 karbonatomer. Eksempler som kan nevnes er metylen (-CH₂-), etylen (-CH₂-CH₂-), 20 trimetylen (-CH₂-CH₂-CH₂-) og tetrametylenradikalet (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-).

2-4C-alkylen avbrutt av oksygen står for et rettkjedet alkylradikal med 1 til 4 karbonatomer som passende er avbrutt av et oksygenatom slik som for eksempel [-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-]-radikalet.

1-4C-alkoksy representerer radikaler som i tillegg til oksygenatomet inneholder et 25 rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med 1 til 4 karbonatomer. Eksempler som kan

nevnes er butoksy-, isobutoksy-, sek-butoksy-, tert-butoksy-, propoksy-, isopropoksy- og fortrinnsvis etoksy- og metoksyradikalene.

1-4C-alkoksy-1-4C-alkyl representerer ett av de ovennevnte 1-4C-alkylradikalene, som er substituert med ett av de ovennevnte 1-4C-alkoksyradikaler. Eksempler som kan
5 nevnes er metoksymetyl-, metoksyetyl- og isopropoksyetylradikalene, spesielt 2-metoksyetyl- og 2-isopropoksyetylradikalene.

1-4C-alkoksy-2-4C-alkyl representerer ett av de ovennevnte 2-4C-alkylradikalene, som er substituert med ett av de ovennevnte 1-4C-alkoksyradikalene. Eksempler som kan
10 nevnes er metoksyetyl-, etoksyetyl- og isopropoksyetylradikalene, spesielt 2-metoksyetyl-, 2-etoksyetyl- og 2-isopropoksyetylradikalene.

Hydroksy-2-4C-alkyl representerer ett av de ovennevnte 2-4C-alkylradikalene, som er substituert med et hydroksyradikal. Et eksempel som kan nevnes er 2-hydroksyetyl- eller 3-hydroksypropylradikalet.

Fenyl-1-4C-alkyl står for ett av de ovennevnte 1-4C-alkylradikalene, som er substituert
15 med et fenylradikal. Eksempler som kan nevnes er benzyl- og fenetylradikalene.

Halogen er innenfor oppfinnelsens betydning brom eller spesielt klor eller fluor.

1-4C-alkylkarbonyl representerer et radikal som i tillegg til karbonylgruppen inneholder ett av de ovennevnte 1-4C-alkylradikalene. Ett eksempel som kan nevnes er acetylradikalet.

20 1-4C-alkylkarbonylamino representerer et aminoradikal som er substituert med ett av de ovennevnte 1-4C-alkylkarbonylradikalene. Et eksempel som kan nevnes er acetamidoradikalet $[\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{-NH-}]$.

1-4C-alkylsulfonylamino er for eksempel radikalene propylsulfonylamino $[\text{C}_3\text{H}_7\text{S}(\text{O})_2\text{NH-}]$, etylsulfonylamino $[\text{C}_2\text{H}_5\text{S}(\text{O})_2\text{NH-}]$ og metylsulfonylamino
25 $[\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2\text{NH-}]$.

Aa1 er et bisarylradikal laget av to arylgrupper, som velges uavhengig fra en gruppe bestående av fenyl og naftyl, og som bindes sammen av en enkeltbinding.

Aa1 kan, uten å være begrenset til det, inkludere bifenylnadikalet, for eksempel 1,1'-bifen-4-yl- eller 1,1'-bifen-3-ylradikalet.

Hh1 er et bisheteroarylradikal laget av to heteroarylgrupper, som velges uavhengig fra en gruppe bestående av monocykliske 5- eller 6-leddede heteroarylradikaler omfattende ett eller to heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, og som bindes sammen av en enkeltbinding.

Hh1 kan, uten å være begrenset til det, inkludere bitiofenyl-, bipyridyl-, pyrazolyl-pyridinyl- (spesielt pyrazol-1-yl-pyridinyl-), imidazolyl-pyridinyl- (spesielt imidazol-1-yl-pyridinyl-) eller pyridinyl-tiofenylradikalet, for eksempel 5-(pyridin-2-yl)-tiofen-2-ylradikalet.

I en spesiell detalj kan mønstergyldige Hh1-radikaler inkludere pyridinyl-tiofenyl, for eksempel 5-(pyridin-2-yl)-tiofen-2-yl.

Ah1 er et heteroaryllarylradikal eller et arylheteroarylradikal laget av en heteroarylgruppe valgt fra en gruppe bestående av monocykliske 5- eller 6-leddede heteroarylradikaler omfattende ett eller to heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, og en arylgruppe valgt fra en gruppe bestående av fenyl og naftyl, hvorved heteroaryl- og arylgruppene er bundet sammen via en enkeltbinding.

Ah1-radikalet kan være bundet enten via heteroaryl- eller via arylenheden til modermolekylgruppen.

En spesiell utførelsesform av Ah1-radikalene refererer til heteroaryl-fenylradikaler, for eksempel 3-(heteroaryl)-fenyl- eller 4-(heteroaryl)-fenylradikaler.

Ah1 kan, uten å være begrenset til det, inkludere fenyl-tiofenyl- eller fenyl-pyridylradikalene.

Alternativt kan Ah1, uten å være begrenset til det, inkludere furanyl-fenyl-, pyrazolyl-fenyl- (for eksempel pyrazol-1-yl-fenyl- eller 1H-pyrazol-4-yl-fenyl-), imidazolyl-fenyl- (for eksempel imidazol-1-yl-fenyl-) eller pyridinyl-fenylradikalene.

I en spesiell detalj kan mønstergyldige Ah1-radikaler inkludere 3-(pyrazolyl)-fenyl, 4-(pyrazolyl)-fenyl, 4-(pyridinyl)-fenyl eller 3-(pyridinyl)-fenyl.

I en ytterligere spesiell detalj kan mønstergyldige Ah1-radikaler inkludere 3-(pyrazol-1-yl)-fenyl, 4-(pyrazol-1-yl)-fenyl, 4-(pyridin-4-yl)-fenyl, 3-(pyridin-4-yl)-fenyl, 4-(pyridin-3-yl)-fenyl, 3-(pyridin-3-yl)-fenyl, 3-(1H-pyrazol-4-yl)-fenyl eller 4-(1H-pyrazol-4-yl)-fenyl.

Det skal fastsettes at hvert av radikalene Hh1 og Ah1 fortrinnsvis er bundet via et ringkarbonatom til enheten T1.

Har1 er eventuelt substituert med R6111 og/eller R6112, og er et monocyklisk eller kondensert bicyklisk 5- til 10-leddet umettet (heteroaromatisk) heteroarylradikal omfattende ett til tre heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel. I en detalj skal kondenseres, spesielt benzokondenserte, bicykliske 9- eller 10-leddede heteroarylradikaler omfattende ett til tre, spesielt ett til to, heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, nevnes. Eksempler på Har1 inkluderer, uten å være begrenset til det, tiofenyl, furanyl, pyrrolyl, oksazolyl, isoksazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, triazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl eller pyridazinyl; og spesielt de stabile benzo-kondenserte derivatene derav, slik som for eksempel benzotiofenyl, benzofuranyl, indolyl, benzoksazolyl, benzotiazolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzisoksazolyl, benzisotiazolyl, benzofurazanyl, kinoliny, isokinoliny, kinazoliny, kinoksaliny, ftalazinyl eller cinnoliny; og puriny, indoliziny, naftyridiny eller pteridiny.

I en spesiell detalj kan mønstergyldige Har1-radikaler inkludere pyridiny, benzimidazolyl, benzoksazolyl, benzofuranyl, benzotiofenyl og indolyl, slik som for eksempel pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, benzimidazol-2-yl, benzoksazol-2-yl, benzofuran-2-yl, benzofuran-3-yl, benzotiofen-2-yl, benzotiofen-3-yl, indol-2-yl, indol-3-yl eller indol-5-yl.

I en ytterligere spesiell detalj kan et mønstergyldig Har1-radikal være indolyl, slik som for eksempel indol-2-yl, indol-3-yl eller indol-5-yl.

I enda en ytterligere spesiell detalj kan et mønstergyldig Har1-radikal være pyridiny, slik som for eksempel pyridin-2-yl, pyridin-3-yl eller pyridin-4-yl.

Som ytterligere eksempler på Har1, kan de R6111- og/eller de R6112-substituerte derivatene av de ovennevnte mønstergyldige Har1-radikalene nevnes.

Har1-1-4C-alkyl står for ett av de ovennevnte 1-4C-alkylradikalene, slik som for eksempel metyl, etyl eller propyl, substituert med ett av de ovennevnte Har1-radikalene, slik som for eksempel imidazolyl, benzimidazolyl, indolyl eller pyrrolyl og lignende eller de substituerte derivatene derav. Som eksempler kan, uten å være begrenset til det, nevnes pyridinylmetyl (for eksempel pyridin-3-yl-metyl), imidazolylmetyl, pyrrolylmetyl, 2-imidazolyletyl (for eksempel 2-imidazol-5-yl-etyl), 2-pyridinyletyl, 3-(benzofuran-2-yl)propyl, 3-(benzimidazol-2-yl)propyl, 2-indolyletyl (for eksempel 2-indol-2-yl-etyl eller 2-indol-3-yl-etyl), indolylmetyl (for eksempel indol-2-yl-metyl, indol-3-yl-metyl eller indol-5-yl-metyl), 2-benzimidazolyletyl (for eksempel 2-benzimidazol-2-yletyl), benzimidazolylmetyl (for eksempel benzimidazol-2-yl-metyl), og lignende.

I en spesiell detalj kan mønstergyldige Har1-1-4C-alkylradikaler inkludere pyridinylmetyl (for eksempel pyridin-3-yl-metyl, pyridin-4-yl-metyl eller pyridin-4-yl-metyl), 2-pyridinyletyl (for eksempel 2-pyridin-3-yl-etyl), indolylmetyl (for eksempel indol-2-yl-metyl, indol-3-yl-metyl eller indol-5-yl-metyl) eller 2-indolyletyl (for eksempel 2-indolyl-2-yl-etyl eller 2-indolyl-3-yl-etyl).

I en ytterligere spesiell detalj kan mønstergyldige Har1-1-4C-alkylradikaler inkludere pyridin-3-yl-metyl, pyridin-4-yl-metyl, 2-pyridin-3-yl-etyl, indol-2-yl-metyl, indol-3-yl-metyl, indol-5-yl-metyl, 2-indolyl-2-yl-etyl eller 2-indolyl-3-yl-etyl.

I sammenhengen med radikalet Har1-1-4C-alkyl, skal det fastsettes at delen Har1 fortrinnsvis er bundet via et ringkarbonatom til 1-4C-alkylenheten.

En utførelsesform av de Har1-1-4C-alkylradikalene, hvori Har1-enheten er en kondensert bicyklisk ring inneholdende en benzenring, refererer til de radikalene, hvori Har1-enheten fortrinnsvis er bundet til 1-4C-alkylenheten via et karbonringatom i ringen omfattende ett eller flere heteroatomer.

En annen utførelsesform av de Har1-1-4C-alkylradikalene, hvori Har1-enheten er en kondensert bicyklisk ring inneholdende en benzenring, refererer til de radikalene, hvori Har1-enheten fortrinnsvis er bundet til 1-4C-alkylenheten via et karbonringatom i benzenringen.

Har2 står for en monocyklisk 5- eller 6-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett til tre heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel.

5 Har2 kan, uten å være begrenset til det, inkludere tiofen, oksazol, isoksazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pyrazol, triazol, tiadiazol, oksadiazol, pyridin, pyrimidin, pyrazin eller pyridazin.

I en spesiell detalj kan et mønstergyldig Har2-radikal være pyridin.

Cycl står for et ringsystem med formel Ia, som er bundet til nitrogenatomet i karboksamidgruppen via enheten A. Cycl kan, uten å være begrenset til det, inkludere
10 2-aminofenyl substituert med R71 og/eller R72.

Naftyl, alene eller som del av en annen gruppe, inkluderer naftalen-1-yl og naftalen-2-yl.

I betydningen ifølge foreliggende oppfinnelse skal det forstås at når to strukturelle deler av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen er bundet via en bestanddel som har
15 betydningen "binding", så er de to delene direkte festet til hverandre via en enkeltbinding.

Generelt, dersom ikke noe annet er nevnt, refererer de heterocykliske gruppene nevnt heri til alle mulige isomeriske former derav.

De heterocykliske gruppene nevnt heri refererer, dersom ikke annet er nevnt, spesielt til
20 alle mulige stillingsisomerer derav.

Således inkluderer for eksempel betegnelsen pyridyl eller pyridinyl, alene eller som del av en annen gruppe, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl og pyridin-4-yl.

Bestanddeler som eventuelt er substituerte som nevnt heri, kan være substituerte, dersom ikke noe annet er nevnt, i enhver mulig stilling.

25 De karbocykliske gruppene, alene eller som del av andre grupper nevnt heri kan være substituerte med deres angitte substituenten eller modermolekylgrupper, dersom ikke annet er nevnt, på ethvert substituerbart ringkarbonatom.

De heterocykliske gruppene, alene eller som del av andre grupper, nevnt heri kan være substituerte med deres angitt substituenten eller modermolekylgrupper, dersom ikke annet er nevnt, på enhver mulig stilling, slik som for eksempel på ethvert substituerbart ringkarbon eller ringnitrogenatom.

- 5 Ringer inneholdende kvaterniserbare iminotype ringnitrogenatomer ($-N=$) kan fortrinnsvis ikke kvaterniseres på disse iminotype ringnitrogenatomene av de nevnte substituenten eller modermolekylgrupper.

Ethvert heteroatom i en heterocyklisk ring med utilfredsstilte valenser nevnt heri er antatt å ha hydrogenatomet(-ene) til å tilfredsstille valensene.

- 10 Når enhver variabel forekommer mer enn én gang i enhver bestanddel, er hver definisjon uavhengig.

- Passende salter for forbindelser med formel I – avhengig av substitusjon - er alle syreaddisjonssalter eller alle salter med baser. Spesielt kan de farmakologisk akseptable uorganiske og organiske syrene og basene vanligvis anvendt i farmasi nevnes. De
- 15 passende er på den ene siden vannuløslige og spesielt vannløselige syreaddisjonssalter med syrer slik som for eksempel saltsyre, hydrobromsyre, fosforsyre, salpetersyre, svovelsyre, eddiksyre, sitronsyre, D-glukonsyre, benzosyre, 2-(4-hydroksybenzoyl)-benzosyre, smørsyre, sulfosalisylylsyre, maleinsyre, laurinsyre, eplesyre, fumarsyre, ravsyre, oksalsyre, vinsyre, embonsyre, stearinsyre, toluensulfonsyre, metansulfonsyre
 - 20 eller 3-hydroksy-2-naftonsyre, syrene anvendes i saltfremstilling – avhengig av om det gjelder en mono- eller flerbasiske syre og avhengig av hvilket salt som ønskes – i et ekvimolart kvantitativt forhold eller et som skiller seg derfra.

- På den annen side er salter med baser – avhengig av substitusjon – også passende. Som eksempler på salter med baser nevnes litium-, natrium-, kalium-, kalsium-, aluminium-,
- 25 magnesium-, titan-, ammonium-, meglumin- eller guanidinsaltene, her også anvendes basene i saltfremstillinger i et ekvimolart forhold eller et som skiller seg derfra.

Farmakologisk uakseptable salter, som kan oppnå for eksempel som prosessprodukter under fremstillingen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen på en industriell skala, omdannes til farmakologisk akseptable salter ved fremgangsmåter kjent for fagmannen.

- 30 Ifølge ekspertens kunnskap kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen samt deres salter inneholde for eksempel, når isolert i krystallinsk form, varierende mengder løsemidler.

Inkludert innenfor omfanget av oppfinnelsen er derfor alle solvater og spesielt alle hydrater av forbindelsene med formel I, samt alle solvater og spesielt alle hydrater av saltene av forbindelsene med formel I.

5 Substituentene R61 og R62 i forbindelser med formel I kan være bundet i orto-, meta- eller parastillingen med hensyn til bindingsstillingen, hvor fenylringen er bundet til T1, hvorved det gis fortrinn til bindingen i meta- eller spesielt i parastillingen.

I en annen utførelsesform er Ar1 fenyl som er monosubstituert med R61, hvorved det gis fortrinn til bindingen av R61 i meta- eller parastillingen med hensyn til bindingsstillingen, hvor fenylringen er bundet til T1.

10 I enda en annen utførelsesform er Ar1 fenyl som er monosubstituert med R61, hvorved det gis fortrinn til bindingen av R61 i parastillingen med hensyn til bindingsstillingen, hvor fenylringen er bundet til T1.

I enda en annen utførelsesform er Ar1 fenyl som er monosubstituert med R61, hvorved det gis fortrinn til bindingen av R61 i metastillingen med hensyn til bindingsstillingen, 15 hvor fenylringen er bundet til T1.

Forbindelser ifølge aspekt 1 av foreliggende oppfinnelse som er mer verdt å nevne er de forbindelsene med formel I

hvor

- | | | |
|----|-------|---|
| | R1 | er hydrogen eller 1-4C-alkyl, |
| 20 | R2 | er hydrogen eller 1-4C-alkyl, |
| | R3 | er hydrogen eller 1-4C-alkyl, |
| | R4 | er hydrogen eller 1-4C-alkyl, |
| | R5 | er hydrogen eller 1-4C-alkyl, |
| | R6 | er -T1-Q1 hvori |
| 25 | T1 | er en binding eller 1-4C-alkylen, |
| | Q1 | er Ar1, Aa1, Hh1 eller Ah1, hvori |
| | Ar1 | er fenyl eller R61-substituert fenyl, hvori |
| | R61 | er 1-4C-alkyl eller -T2-N(R611)R612, hvori |
| | enten | |
| 30 | T2 | er en binding, |
| | R611 | er hydrogen, 1-4C-alkyl, fenyl-1-4C-alkyl eller Har1-1-4C-alkyl, hvori |
| | Har1 | enten er |
| | | en monocyklisk 5-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett, to eller tre |

heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, eller

en monocyklisk 6-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett eller to nitrogenatomer, eller

5 en kondensert bicyklisk 9-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett, to eller tre heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, eller

en kondensert bicyklisk 10-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett eller to heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel,

10 og

R612 er hydrogen, 1-4C-alkyl eller hydrokso-2-4C-alkyl,

eller R611 og R612 sammen og inklusive nitrogenatomet, til hvilket de er bundet, danner en heterocyklisk ring Het1, hvori

Het1 er morfolino,

15 eller

T2 er 1-4C-alkylen,

R611 er hydrogen, 1-4C-alkyl, fenyl-1-4C-alkyl eller Har1-1-4C-alkyl, hvori

Har1 enten er

en monocyklisk 5-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett, to eller tre

20 heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, eller

en monocyklisk 6-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett eller to nitrogenatomer, eller

en kondensert bicyklisk 9-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett, to eller tre

25 heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, eller

en kondensert bicyklisk 10-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett eller to heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel,

og

30 R612 er hydrogen, 1-4C-alkyl eller hydrokso-2-4C-alkyl,

eller R611 og R612 sammen og inklusive nitrogenatomet, til hvilket de er bundet, danner en heterocyklisk ring Het1, hvori

Het1 er morfolino,

Aa1 er et bifenylnradikal,

35 Hh1 er et bipyridyl-, pyrazolyl-pyridinyl-, imidazolyl-pyridinyl- eller pyridinyl-tiofenylradikal,

Ah1 er et pyridinyl-fenyl-, pyrazolyl-fenyl- eller imidazolyl-fenylradikal,

R7 er hydroksyl eller 2-aminofenyl,
og saltene av disse forbindelsene.

Forbindelser ifølge aspekt 2 av foreliggende oppfinnelse som er mer verdt å nevne er de forbindelsene med formel I, hvori

- 5 R1 er hydrogen eller 1-4C-alkyl,
- R2 er hydrogen eller 1-4C-alkyl,
- R3 er hydrogen eller 1-4C-alkyl,
- R4 er hydrogen eller 1-4C-alkyl,
- R5 er hydrogen eller 1-4C-alkyl,
- 10 R6 er -T1-Q1, hvori
- T1 er en binding eller 1-4C-alkylen,
- Q1 er Ar1 eller Aa1, hvori
- Ar1 er fenyl eller R61-substituert fenyl, hvori
- R61 er 1-4C-alkyl eller -T2-N(R611)R612, hvori
- 15 T2 er en binding eller 1-4C-alkylen,
- R611 er hydrogen, 1-4C-alkyl eller Har1-1-4C-alkyl, hvori
- Har1 er imidazolyl, benzimidazolyl, indolyl eller pyrrolyl,
- R612 er hydrogen eller 1-4C-alkyl,
- Aa1 er et bifenylradikal,
- 20 R7 er hydroksyl eller 2-aminofenyl,
- og saltene av disse forbindelsene.

Forbindelser ifølge aspekt 1 av foreliggende oppfinnelse spesielt verdt å nevne er de forbindelsene med formel I, hvori

- R1 er hydrogen,
- 25 R2 er hydrogen,
- R3 er hydrogen,
- R4 er hydrogen,
- R5 er hydrogen,
- R6 er -T1-Q1, Aa1, Hh1 eller Ah1, hvori
- 30 T1 er en binding eller 1-2C-alkylen,
- Q1 er Ar1, hvori
- Ar1 er fenyl eller R61-substituert fenyl, hvori
- R61 er 1-4C-alkyl eller -T2-N(R611)R612, hvori
- enten
- 35 T2 er en binding,
- R611 er hydrogen, 1-4C-alkyl, fenyl-1-2C-alkyl eller Har1-1-2C-alkyl, hvori

- Har1 er pyridinyl, benzimidazolyl, benzoksazolyl, benzofuranyl, benzotiofenyl eller indolyl, og
- R612 er hydrogen, 1-4C-alkyl eller hydroksy-2-3C-alkyl, eller R611 og R612 sammen og inklusive nitrogenatomet, til hvilket de er bundet,
- 5 danner en heterocyklisk ring Het1, hvori
- Het1 er morfolino, eller
- T2 er 1-2C-alkylen,
- R611 er hydrogen, 1-4C-alkyl, fenyl-1-2C-alkyl eller Har1-1-2C-alkyl, hvori
- 10 Har1 er pyridinyl, benzimidazolyl, benzoksazolyl, benzofuranyl, benzotiofenyl eller indolyl, og
- R612 er hydrogen, 1-4C-alkyl eller hydroksy-2-3C-alkyl, eller R611 og R612 sammen og inklusive nitrogenatomet, til hvilket de er bundet, danner en heterocyklisk ring Het1, hvori
- 15 Het1 er morfolino,
- Aa1 er et bifenylnradikal,
- Hh1 er et bipyridyl-, pyrazolyl-pyridinyl-, imidazolyl-pyridinyl- eller pyridinyl-tiofenylradikal,
- Ah1 er et pyridinyl-fenyl-, pyrazolyl-fenyl- eller imidazolyl-fenylradikal,
- 20 R7 er hydroksyl eller 2-aminofenyl, og saltene av disse forbindelsene.

Forbindelser ifølge aspekt 2 av foreliggende oppfinnelse spesielt verdt å nevne er de forbindelsene med formel I

hvor

- 25 R1 er hydrogen,
- R2 er hydrogen,
- R3 er hydrogen,
- R4 er hydrogen,
- R5 er hydrogen,
- 30 R6 er -T1-Q1 eller bifenyl, hvori
- T1 er en binding eller 1-2C-alkylen,
- Q1 er Ar1, hvori
- Ar1 er fenyl eller R61-substituert fenyl, hvori
- R61 er 1-4C-alkyl eller -T2-N(R611)R612, hvori
- 35 T2 er en binding eller 1-2C-alkylen,
- R611 er 1-4C-alkyl eller Har1-1-2C-alkyl, hvori
- Har1 er benzimidazolyl eller indolyl,

R612 er 1-4C-alkyl,
 R7 er hydroksyl, eller 2-aminofenyl,
 og saltene av disse forbindelsene.

Forbindelser ifølge aspekt 1 av foreliggende oppfinnelse mer spesielt verdt å nevne er
 5 de forbindelsene med formel I

hvor

R1 er hydrogen,
 R2 er hydrogen,
 R3 er hydrogen,
 10 R4 er hydrogen,
 R5 er hydrogen,
 R6 er -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1 eller benzyl, hvor
 T1 er en binding,
 Q1 er Ar1, hvor
 15 Ar1 er fenyl eller R61-substituert fenyl, hvor
 R61 er 1-4C-alkyl eller -T2-N(R611)R612, hvor
 enten
 T2 er en binding,
 R611 er 1-4C-alkyl, og
 20 R612 er 1-4C-alkyl,
 eller
 T2 er 1-2C-alkylen,
 R611 er hydrogen, 1-4C-alkyl, fenyl-1-2C-alkyl eller Har1-1-2C-alkyl, hvor
 Har1 er pyridinyl eller indolyl, og
 25 R612 er hydrogen, 1-4C-alkyl eller hydroksy-2-3C-alkyl,
 eller R611 og R612 sammen og inklusive nitrogenatomet, til hvilket de er bundet,
 danner en heterocyklisk ring Het1, hvor
 Het1 er morfolino,
 Aa1 er 1,1'-bifen-4-yl eller 1,1'-bifen-3-yl,
 30 Hh1 er et pyridinyl-tiofenylradikal,
 Ah1 er et 3-(pyridinyl)-fenyl, 3-(pyrazolyl)-fenyl, 4-(pyridinyl)-fenyl eller 4-
 (pyrazolyl)-fenylradikal,
 R7 er hydroksyl eller 2-aminofenyl,
 og saltene av disse forbindelsene.

35 Forbindelser ifølge aspekt 2 av foreliggende oppfinnelse mer spesielt verdt å nevne er
 de forbindelsene med formel I

hvor

- R1 er hydrogen,
 - R2 er hydrogen,
 - R3 er hydrogen,
 - 5 R4 er hydrogen,
 - R5 er hydrogen,
 - R6 er -T1-Q1, bifenyl eller benzyl, hvor
 - T1 er en binding,
 - Q1 er Ar1, hvor
 - 10 Ar1 er R61-substituert fenyl, spesielt 4-(R61)-fenyl, hvor
 - R61 er metyl, dimetylamino eller -T2-N(R611)R612, hvor
 - T2 er metylen,
 - R611 er metyl eller 2-(indol-2-yl)etyl,
 - R612 er metyl,
 - 15 R7 er hydroksyl eller 2-aminofenyl,
- og saltene av disse forbindelsene.

Forbindelser ifølge aspekt 1 av foreliggende oppfinnelse som skal fremheves er de forbindelsene med formel I

hvor

- 20 R1 er hydrogen,
- R2 er hydrogen,
- R3 er hydrogen,
- R4 er hydrogen,
- R5 er hydrogen,
- 25 R6 er -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1 eller benzyl, hvor
- T1 er en binding,
- Q1 er Ar1, hvor
- Ar1 er fenyl, 3-(R61)-fenyl eller 4-(R61)-fenyl, hvor
- R61 er metyl eller -T2-N(R611)R612, hvor
- 30 enten
- T2 er en binding,
- R611 er metyl, og
- R612 er metyl,
- eller
- 35 T2 er metylen,
- R611 er hydrogen, metyl, isobutyl, benzyl, Har1-metyl eller 2-(Har1)-etyl, hvor
- Har1 er pyridinyl eller indolyl, og

R612 er hydrogen, metyl eller 2-hydroksy-etyl,
 eller R611 og R612 sammen og inklusive nitrogenatomet, til hvilket de er bundet,
 danner en heterocyklisk ring Het1, hvori

Het1 er morfolino,

5 Aa1 er 1,1'-bifen-4-yl eller 1,1'-bifen-3-yl,

Hh1 er et pyridinyl-tiofenylradikal,

Ah1 er et 3-(pyridinyl)-fenyl-, 3-(pyrazolyl)-fenyl-, 4-(pyridinyl)-fenyl- eller 4-(pyrazolyl)-fenylradikal,

R7 er hydroksyl eller 2-aminofenyl,

10 og saltene av disse forbindelsene.

Forbindelser ifølge aspekt 1 av foreliggende oppfinnelse som skal fremheves mer er de forbindelsene med formel I

hvori

R1 er hydrogen,

15 R2 er hydrogen,

R3 er hydrogen,

R4 er hydrogen,

R5 er hydrogen,

R6 er -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1 eller benzyl, hvori

20 T1 er en binding,

Q1 er Ar1, hvori

Ar1 er fenyl, 3-(R61)-fenyl eller 4-(R61)-fenyl, hvori

R61 er metyl eller -T2-N(R611)R612, hvori

enten

25 T2 er en binding,

R611 er metyl, og

R612 er metyl,

eller

T2 er metylen,

30 R611 er hydrogen, metyl, isobutyl, benzyl, Har1-metyl eller 2-(Har1)-etyl, hvori

Har1 er pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, indol-2-yl, indol-3-yl eller indol-5-yl, og

R612 er hydrogen, metyl eller 2-hydroksy-etyl,

eller R611 og R612 sammen og inklusive nitrogenatomet, til hvilket de er bundet,
 danner en heterocyklisk ring Het1, hvori

35 Het1 er morfolino,

Aa1 er 1,1'-bifen-4-yl eller 1,1'-bifen-3-yl,

- Hh1 er 5-(pyridin-2-yl)-tiofen-2-yl,
 Ah1 er 3-(pyridin-3-yl)-fenyl, 3-(pyridin-4-yl)-fenyl, 3-(pyrazol-1-yl)-fenyl, 3-(1H-pyrazol-4-yl)-fenyl, 4-(pyridin-3-yl)-fenyl, 4-(pyridin-4-yl)-fenyl, 4-(pyrazol-1-yl)-fenyl eller 4-(1H-pyrazol-4-yl)-fenyl,
 5 R7 er hydroksyl eller 2-aminofenyl,
 og saltene av disse forbindelsene.

Forbindelser ifølge aspekt 1 av foreliggende oppfinnelse som spesielt skal fremheves er de forbindelsene med formel I

hvor

- 10 R1 er hydrogen,
 R2 er hydrogen,
 R3 er hydrogen,
 R4 er hydrogen,
 R5 er hydrogen,
 15 R6 er -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1 eller benzyl, hvori
 T1 er en binding,
 Q1 er Ar1, hvori
 Ar1 er fenyl, 3-(R61)-fenyl eller 4-(R61)-fenyl, hvori
 R61 er metyl eller -T2-N(R611)R612, hvori
 20 enten
 T2 er en binding,
 R611 er metyl, og
 R612 er metyl,
 eller
 25 T2 er metylen,
 R611 er hydrogen, isobutyl, benzyl, Har1-metyl eller 2-(Har1)-etyl, hvori
 Har1 er pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, indol-2-yl, indol-3-yl eller indol-5-yl, og
 R612 er hydrogen,
 eller
 30 T2 er metylen,
 R611 er metyl eller 2-(Har1)-etyl, hvori
 Har1 er indol-2-yl, og
 R612 er metyl,
 eller
 35 T2 er metylen,
 R611 er 2-(Har1)-etyl, hvori
 Har1 er indol-2-yl, og

R612 er 2-hydroksy-etyl,
 eller
 T2 er metylen, og
 R611 og R612 sammen og inklusive nitrogenatomet, til hvilket de er bundet, danner en
 5 heterocyklisk ring Het1, hvori
 Het1 er morfolino,
 Aa1 er 1,1'-bifen-4-yl eller 1,1'-bifen-3-yl,
 Hh1 er 5-(pyridin-2-yl)-tiofen-2-yl,
 Ah1 er 3-(pyridin-3-yl)-fenyl, 3-(pyridin-4-yl)-fenyl, 3-(pyrazol-1-yl)-fenyl, 3-(1H-
 10 pyrazol-4-yl)-fenyl, 4-(pyridin-3-yl)-fenyl, 4-(pyridin-4-yl)-fenyl, 4-(pyrazol-1-yl)-fenyl
 eller 4-(1H-pyrazol-4-yl)-fenyl,
 R7 er hydroksyl,
 og saltene av disse forbindelsene.

Ytterligere forbindelser ifølge aspekt 1 av foreliggende oppfinnelse som spesielt skal
 15 fremheves er de forbindelsene med formel I
 hvori

R1 er hydrogen,
 R2 er hydrogen,
 R3 er hydrogen,
 20 R4 er hydrogen,
 R5 er hydrogen,
 R6 er -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1 eller benzyl, hvori
 T1 er en binding,
 Q1 er Ar1, hvori
 25 Ar1 er fenyl, 3-(R61)-fenyl eller 4-(R61)-fenyl, hvori
 R61 er metyl eller -T2-N(R611)R612, hvori
 enten
 T2 er en binding,
 R611 er metyl, og
 30 R612 er metyl,
 eller
 T2 er metylen,
 R611 er hydrogen, isobutyl, benzyl, Har1-metyl eller 2-(Har1)-etyl, hvori
 Har1 er pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, indol-3-yl eller indol-5-yl, og
 35 R612 er hydrogen,
 eller
 T2 er metylen,

- R611 er metyl, eller 2-(Har1)-etyl, hvori
 Har1 er indol-2-yl, og
 R612 er metyl,
 eller
 5 T2 er metylen,
 R611 er 2-(Har1)-etyl, hvori
 Har1 er indol-2-yl, og
 R612 er 2-hydroksy-etyl,
 eller
 10 T2 er metylen, og
 R611 og R612 sammen og inklusive nitrogenatomet, til hvilket de er bundet, danner en
 heterocyklisk ring Het1, hvori
 Het1 er morfolino,
 Aa1 er 1,1'-bifen-4-yl eller 1,1'-bifen-3-yl,
 15 Hh1 er 5-(pyridin-2-yl)-tiofen-2-yl,
 Ah1 er 3-(pyridin-3-yl)-fenyl, 3-(pyridin-4-yl)-fenyl, 3-(pyrazol-1-yl)-fenyl, 3-(1H-
 pyrazol-4-yl)-fenyl, 4-(pyridin-3-yl)-fenyl, 4-(pyridin-4-yl)-fenyl, 4-(pyrazol-1-yl)-fenyl
 eller 4-(1H-pyrazol-4-yl)-fenyl,
 R7 er 2-aminofenyl,
 20 og saltene av disse forbindelsene.

En spesiell interesse i forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse refererer til de
 forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen som er induisert – innen omfanget av denne
 oppfinnelsen- av én eller når mulig en kombinasjon av flere av følgende
 utførelsesformer:

- 25 En utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de
 forbindelsene med formel I, hvori R1, R2, R3, R4 og R5 alle er hydrogen.

En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører
 de forbindelsene med formel I, hvori R7 er hydroksyl.

- 30 En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører
 de forbindelsene med formel I, hvori R7 er Cyc1, hvorved i en underutførelsesform
 derav Cyc1 er 2-fenyl.

En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører
 de forbindelsene med formel I, hvori R7 er 2-aminofenyl.

En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvori R6 er Aa1.

En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvori R6 er Ar1 eller -CH₂-Ar1.

- 5 En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvori Ar1 er R61-substituert fenyl.

En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvori Ar1 er fenyl monosubstituert med R61 i metastillingen med hensyn til bindingsstillingen, hvor fenylringen er bundet til T1.

- 10 En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvori Ar1 er fenyl monosubstituert med R61 i parastillingen med hensyn til bindingsstillingen, hvor fenylringen er bundet til T1.

En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvori R6 er Hh1.

- 15 En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvori R6 er Ah1.

En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvori T2 er en binding.

- 20 En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvori T2 er 1-4C-alkylen, slik som for eksempel metylen.

En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvori

- R6 er Ar1, hvori
 25 Ar1 er R61-substituert fenyl, hvori
 R61 er -T2-N(R611)R612, hvori
 T2 er en binding.

En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvori

R6 er Ar1, hvori

Ar1 er R61-substituert fenyl, hvori

5 R61 er -T2-N(R611)R612, hvori

T2 er 1-4C-alkylen, slik som for eksempel metylen.

En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvori

R1, R2, R3, R4 og R5 alle er hydrogen, og

10 R6 er Ar1, hvori

Ar1 er enhver valgt fra gruppen bestående av

3-metyl-fenyl, 4-metyl-fenyl,

3-dimetylamino-fenyl, 4-dimetylamino-fenyl,

3-aminometyl-fenyl, 4-aminometyl-fenyl,

15 3-(morfolin-4-yl-metyl)-fenyl, 4-(morfolin-4-yl-metyl)-fenyl,

3-(N-benzylamino-metyl)-fenyl, 3-(N-isobutylamino-metyl)-fenyl,

4-(N-benzylamino-metyl)-fenyl, 4-(N-isobutylamino-metyl)-fenyl,

3-[N-(pyridinylmetyl)amino-metyl]-fenyl, 3-[N-(indolylmetyl)amino-metyl]-fenyl,

4-[N-(pyridinylmetyl)amino-metyl]-fenyl, 4-[N-(indolylmetyl)amino-metyl]-fenyl,

20 3-(N,N-dimetylamino-metyl)-fenyl, 4-(N,N-dimetylamino-metyl)-fenyl,

3-[N,N-(2-indolyletyl)-metyl-amino-metyl]-fenyl, 4-[N,N-(2-indolyletyl)-metyl-amino-metyl]-fenyl,

3-[N,N-(2-indolyletyl)-(2-hydroksyetyl)-amino-metyl]-fenyl og

4-[N,N-(2-indolyletyl)-(2-hydroksyetyl)-amino-metyl]-fenyl.

25 En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvori

R1, R2, R3, R4 og R5 alle er hydrogen, og

R6 er Aa1, hvori

Aa1 er et bifenylnradikal.

30 En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvori

R1, R2, R3, R4 og R5 alle er hydrogen, og

R6 er Ha1, hvori

Ha1 er et pyridinyl-tiofenylradikal.

En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvori

R1, R2, R3, R4 og R5 alle er hydrogen, og

R6 er Ah1, hvori

- 5 Ah1 er et 3-(pyrazolyl)-fenyl-, 4-(pyrazolyl)-fenyl-, 4-(pyridinyl)-fenyl- eller 3-(pyridinyl)-fenylradikal.

En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvori R1, R2, R3, R4 og R5 alle er hydrogen, og R7 er hydroksyl.

- 10 En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvori R1, R2, R3, R4 og R5 alle er hydrogen, og R7 er Cycl.

En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvori R1, R2, R3, R4 og R5 alle er hydrogen, og R7 er

- 15 2-aminofenyl.

En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvori R1, R2, R3, R4 og R5 alle er hydrogen, og R7 er aminopyridyl.

En spesiell utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvori R1, R2, R3, R4 og R5 alle er hydrogen, og

- 20 R6 er Ar1, hvori

Ar1 er enhver valgt fra gruppen bestående av

3-metyl-fenyl, 4-metyl-fenyl,

3-dimetylamino-fenyl, 4-dimetylamino-fenyl,

- 25 3-aminometyl-fenyl, 4-aminometyl-fenyl,

3-(morfolin-4-yl-metyl)-fenyl, 4-(morfolin-4-yl-metyl)-fenyl,

3-(N-benzylamino-metyl)-fenyl, 3-(N-isobutylamino-metyl)-fenyl,

4-(N-benzylamino-metyl)-fenyl, 4-(N-isobutylamino-metyl)-fenyl,

3-[N-(pyridin-3-yl-metyl)amino-metyl]-fenyl, 3-[N-(pyridin-4-yl-metyl)amino-metyl]-fenyl,

- 30 3-[N-(indol-5-yl-metyl)amino-metyl]-fenyl, 3-[N-(indol-3-yl-metyl)amino-metyl]-fenyl, 4-[N-(pyridin-3-yl-metyl)amino-metyl]-fenyl, 4-[N-(pyridin-4-yl-metyl)amino-metyl]-fenyl,

4-[N-(indol-5-yl-metyl)amino-metyl]-fenyl, 4-[N-(indol-3-yl-metyl)amino-metyl]-fenyl,
 3-(N,N-dimetylamino-metyl)-fenyl, 4-(N,N-dimetylamino-metyl)-fenyl,
 3-{N,N-[2-(indol-2-yl)-etyl]-metyl-amino-metyl}-fenyl, 4-{N,N-[2-(indol-2-yl)-etyl]-
 metyl-amino-metyl}-fenyl,
 5 3-{N,N-[2-(indol-2-yl)-etyl]-(2-hydroksyetyl)-amino-metyl}-fenyl og
 4-{N,N-[2-(indol-2-yl)-etyl]-(2-hydroksyetyl)-amino-metyl}-fenyl, og
 R7 er hydroksyl,
 og saltene derav.

En annen spesiell utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse
 10 vedrører forbindelsene med formel I, hvori
 R1, R2, R3, R4 og R5 alle er hydrogen, og
 R6 er Aa1, hvori
 Aa1 er 1,1'-bifen-4-yl eller 1,1'-bifen-3-yl, og
 R7 er hydroksyl,
 15 og saltene derav.

En annen spesiell utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse
 vedrører de forbindelsene med formel I, hvori
 R1, R2, R3, R4 og R5 alle er hydrogen, og
 R6 er Ha1, hvori
 20 Ha1 er 5-(pyridin-2-yl)-tiofen-2-yl, og
 R7 er hydroksyl,
 og saltene derav.

En annen utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de
 forbindelsene med formel I, hvori
 25 R1, R2, R3, R4 og R5 alle er hydrogen, og
 R6 er Ah1, hvori
 Ah1 er 3-(pyrazol-1-yl)-fenyl, 4-(pyrazol-1-yl)-fenyl, 4-(pyridin-4-yl)-fenyl, 3-
 (pyridin-4-yl)-fenyl, 4-(pyridin-3-yl)-fenyl, 3-(pyridin-3-yl)-fenyl, 3-(1H-pyrazol-4-yl)-
 fenyl eller 4-(1H-pyrazol-4-yl)-fenyl,
 30 R7 er hydroksyl,
 og saltene derav.

En annen spesiell utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse
 vedrører de forbindelsene med formel I, hvori
 R1, R2, R3, R4 og R5 alle er hydrogen, og

R6 er Ar1, hvori

Ar1 er enhver valgt fra gruppen bestående av

3-metyl-fenyl, 4-metyl-fenyl,

3-dimetylamino-fenyl, 4-dimetylamino-fenyl,

5 3-aminometyl-fenyl, 4-aminometyl-fenyl,

3-(morfolin-4-yl-metyl)-fenyl, 4-(morfolin-4-yl-metyl)-fenyl,

3-(N-benzylamino-metyl)-fenyl, 3-(N-isobutylamino-metyl)-fenyl,

4-(N-benzylamino-metyl)-fenyl, 4-(N-isobutylamino-metyl)-fenyl,

3-[N-(pyridin-3-yl-metyl)amino-metyl]-fenyl, 3-[N-(pyridin-4-yl-metyl)amino-metyl]-

10 fenyl,

3-[N-(indol-5-yl-metyl)amino-metyl]-fenyl, 3-[N-(indol-3-yl-metyl)amino-metyl]-fenyl,

4-[N-(pyridin-3-yl-metyl)amino-metyl]-fenyl, 4-[N-(pyridin-4-yl-metyl)amino-metyl]-

fenyl,

4-[N-(indol-5-yl-metyl)amino-metyl]-fenyl, 4-[N-(indol-3-yl-metyl)amino-metyl]-fenyl,

15 3-(N,N-dimetylamino-metyl)-fenyl, 4-(N,N-dimetylamino-metyl)-fenyl,

3-{N,N-[2-(indol-2-yl)-etyl]-metyl-amino-metyl}-fenyl, 4-{N,N-[2-(indol-2-yl)-etyl]-metyl-amino-metyl}-fenyl,

3-{N,N-[2-(indol-2-yl)-etyl]-(2-hydroksyetyl)-amino-metyl}-fenyl og

4-{N,N-[2-(indol-2-yl)-etyl]-(2-hydroksyetyl)-amino-metyl}-fenyl, og

20 R7 er 2-aminofenyl,

og saltene derav.

En annen spesiell utførelsesform forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvori

R1, R2, R3, R4 og R5 alle er hydrogen, og

25 R6 er Aa1, hvori

Aa1 er 1,1'-bifen-4-yl eller 1,1'-bifen-3-yl, og

R7 er 2-aminofenyl,

og saltene derav.

En annen utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvori

30 R1, R2, R3, R4 og R5 alle er hydrogen, og

R6 er Ha1, hvori

Ha1 er 5-(pyridin-2-yl)-tiofen-2-yl, og

R7 er 2-aminofenyl,

35 og saltene derav.

En annen spesiell utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvori

R1, R2, R3, R4 og R5 alle er hydrogen, og

R6 er Ah1, hvori

- 5 Ah1 er 3-(pyrazol-1-yl)-fenyl, 4-(pyrazol-1-yl)-fenyl, 4-(pyridin-4-yl)-fenyl, 3-(pyridin-4-yl)-fenyl, 4-(pyridin-3-yl)-fenyl, 3-(pyridin-3-yl)-fenyl, 3-(1H-pyrazol-4-yl)-fenyl eller 4-(1H-pyrazol-4-yl)-fenyl,

R7 er 2-aminofenyl,

og saltene derav.

- 10 Mønstergyldige forbindelser ifølge denne oppfinnelsen kan inkludere enhver forbindelse valgt fra

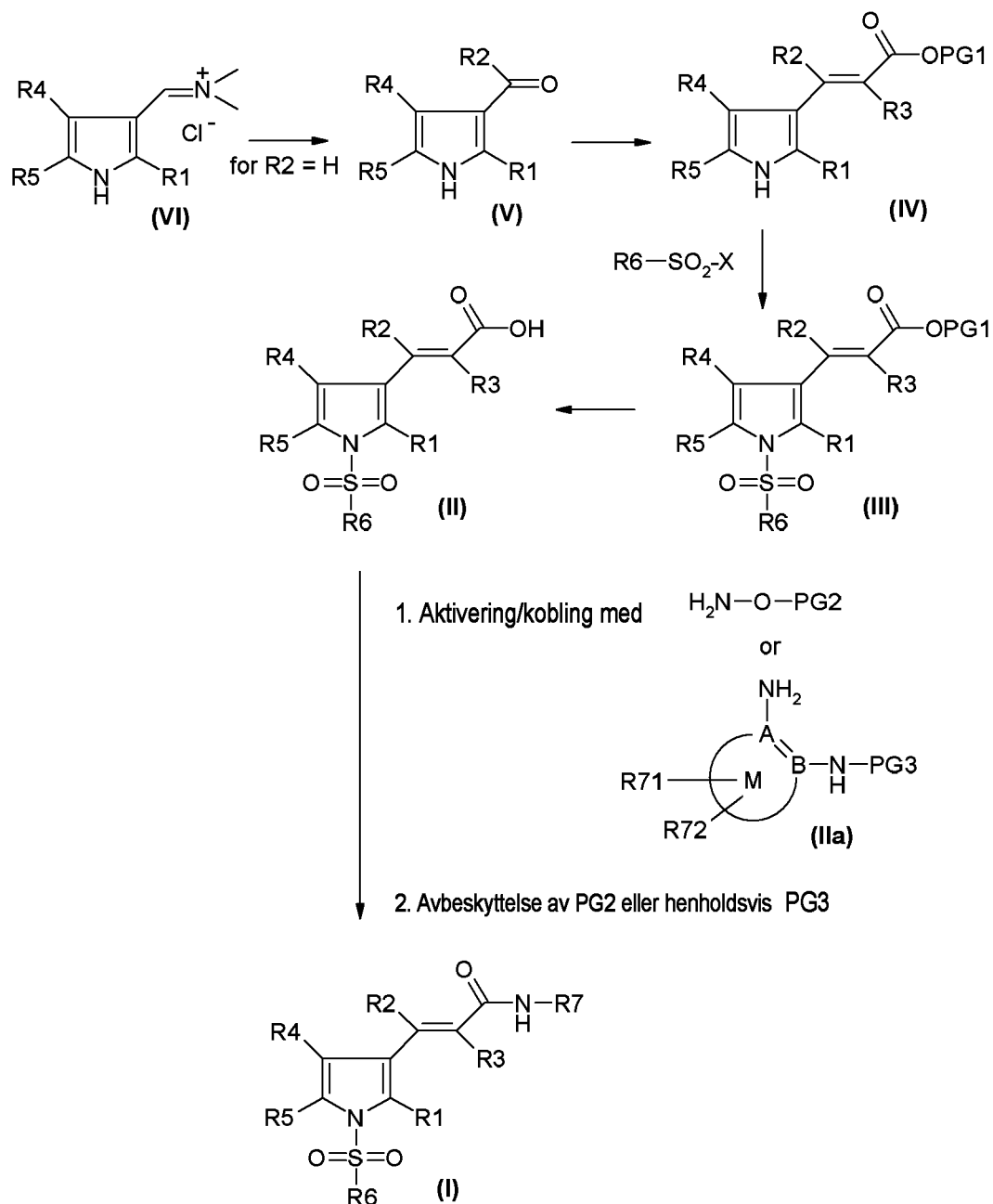
1. (E)-N-hydroksy-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
2. N-hydroksy-3-(1-fenylmetansulfonyl-1H-pyrrol-3-yl)-akrylamid
3. (E)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid
- 15 4. (E)-3-[1-(4-bimetylamino-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid
5. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
6. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-(1-fenylmetansulfonyl-1H-pyrrol-3-yl)-akrylamid
7. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
- 20 8. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(4-dimetylamino-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
9. (E)-N-hydroksy-3-(1-[4-([(2-(1H-indol-2-yl)-etyl]-metyl-amino)-metyl]-benzen sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)-akrylamid
10. (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-
- 25 akrylamid
11. (E)-N-hydroksy-3-[1-(4-{[(pyridin-3-ylmetyl)-amino]-metyl}-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
12. (E)-N-hydroksy-3-[1-(4-{[(1H-indol-3-ylmetyl)-amino]-metyl}-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
- 30 13. (E)-3-{1-[4-(benzylamino-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-hydroksy-akrylamid
14. (E)-N-hydroksy-3-{1-[4-(isobutylamino-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylamid
15. (E)-N-hydroksy-3-[1-(4-{[(1H-indol-5-ylmetyl)-amino]-metyl}-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
- 35 16. (E)-N-hydroksy-3-[1-(4-{[(pyridin-4-ylmetyl)-amino]-metyl}-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid

17. (E)-3-[1-(4-aminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid
18. (E)-N-hydroksy-3-[1-(4-pyridin-4-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
19. (E)-N-hydroksy-3-{1-[4-(1H-pyrazol-4-yl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylamid
20. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(4-pyridin-4-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
21. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(4-pyridin-3-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
22. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-{1-[4-(1H-pyrazol-4-yl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylamid
23. (E)-3-[1-(bifenyl-3-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid
24. (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
25. (E)-N-hydroksy-3-[1-(4-pyrazol-1-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
26. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
27. (E)-N-hydroksy-3-[1-(4-morfolin-4-ylmetyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
28. (E)-N-hydroksy-3-{1-[4-({(2-hydroksy-etyl)-[2-(1H-indol-2-yl)-etyl]-amino}-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylamid
29. (E)-N-hydroksy-3-[1-(3-pyridin-4-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
30. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(3-pyridin-4-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
31. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(3-pyridin-3-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
32. (E)-N-hydroksy-3-{1-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylamid and
33. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-{1-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylamid,
og saltene deriv.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan for eksempel fremstilles som vist i reaksjonsskjemaene under og ifølge reaksjonstrinnene spesifisert som følger, eller spesielt på en måte som beskrevet eksempelvis i de følgende eksemplene eller analogt

eller på lignende vis dertil ved anvendelse av fremstillingsfremgangsmåter og syntesestrategier kjent for fagmannen.

I reaksjonsskjema 1 forlenges karbonkjeden i forbindelser med formel V, hvori R1, R2, R4 og R5 har betydningene nevnt over, for eksempel ved en kondensasjonsreaksjon (med et malonsyrederivat) eller ved en Wittig- eller Julia-reaksjon eller, spesielt i tilfellet når R2 er hydrogen, ved en Horner-Wadsworth-Emmons reaksjon (med en β -(alkoksykarbonyl)-fosfonsyredialkylester) for å oppnå forbindelser med formel IV, hvori R1, R2, R3, R4 og R5 har betydningene nevnt over og PG1 står for en passende midlertidig beskyttelsesgruppe for karboksylgruppen, for eksempel tert-butyl eller en av beskyttelsesgruppene kjent i faget nevnt i "Protective Groups in Organic Synthesis" av T. Greene og P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3. utgave) eller i "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group" av P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000).

Reaksjonsskjema 1

Forbindelser med formel V, hvori R1, R2, R4 og R5 har betydningene nevnt over, er kjente eller kan fremstilles ifølge fremgangsmåter kjente i faget, eller kan oppnås som beskrevet i de følgende eksemplene for tilfellet der R2 er hydrogen fra forbindelser med formel VI.

5

Forbindelser med formel VI er kjente eller er tilgjengelige på en kjent måte eller som beskrevet i de følgende eksemplene.

Forbindelser med formel IV, hvori R1, R2, R3, R4 og R5 har betydningene nevnt over og PG1 står for nevnt passende beskyttelsesgruppe, kan reageres med forbindelser med formel R6-SO₂-X, hvori R6 har betydningene nevnt over og X er en passende utgående gruppe, slik som for eksempel klor, for å gi de tilsvarende forbindelsene med formel III.

- 5 I det neste reaksjonstrinnet kan beskyttelsesgruppene PG1 av forbindelser med formel III fjernes på en måte som beskrevet i de følgende eksemplene eller ifølge en måte kjent i faget for å gi forbindelser med formel II.

Forbindelser med formel R6-SO₂-X er kjente eller kan fremstilles på en kjent måte.

- 10 Forbindelser med formel II, hvori R1, R2, R3, R4, R5 og R6 har betydningene gitt over, kan kobles med forbindelser med formel H₂N-O-PG2, hvori PG2 er en passende oksygenbeskyttelsesgruppe, slik som for eksempel en passende silyl- eller tetrahydropyran-2-yl-beskyttelsesgruppe, eller IIa, hvori PG3 står for en passende nitrogenbeskyttelsesgruppe slik som for eksempel den tert-butylloksykarbonylbeskyttelsesgruppen, ved reaksjon med amidbindingsbindende reagenser eventuelt i nærvær av koblingsadditiver kjent for fagmannen. Mønstergyldige amidbindingsbindende reagenser kjent for fagmannen som kan nevnes, er for eksempel karbodiimider (for eksempel dicykloheksylkarbodiimid eller fortrinnsvis 1-etyl-3-(3-dimetylamino)propyl)karbodiimidhydroklorid), azodikarboksylderivater (for eksempel diethylazodikarboksyolat), uroniumsalter [for eksempel O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumtetrafluorborat eller O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium-heksafluorofosfat] og N,N'-karbonyldiimidazol.
- 15
- 20

Alternativt kan forbindelser med formel II aktiveres før koblingsreaksjonen ved å danne et syrehalid eller et syreanhydrid eventuelt i en *in situ*-fremgangsmåte uten å isolere syrehalidet eller syreanhydridet.

- 25 Forbindelser med formel H₂N-O-PG2 eller IIa er kjente eller kan fremstilles ved anvendelse av fremgangsmåter kjent i faget.

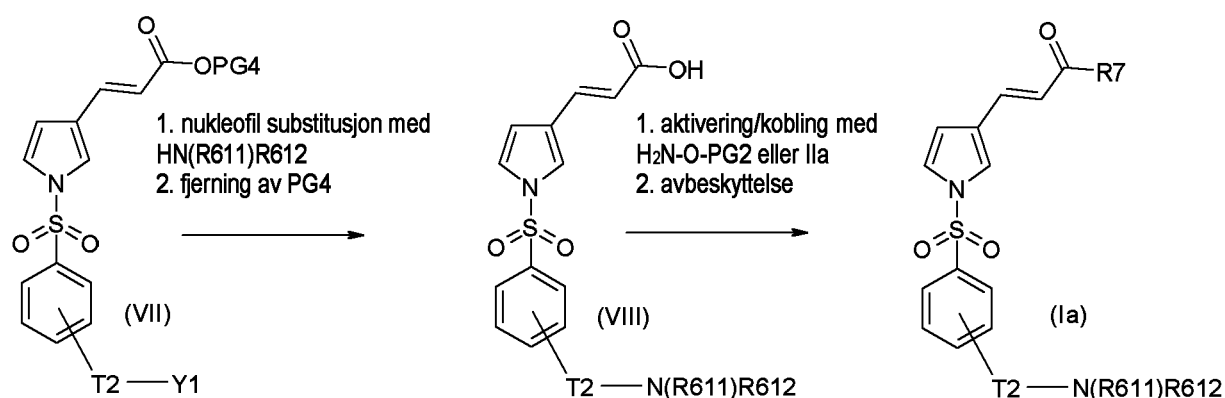
Fjerning av beskyttelsesgruppene PG2 eller PG3 kan oppnås på en måte kjent for fagmannen eller som beskrevet i de følgende eksemplene for å gi forbindelser med formel I, hvori R1, R2, R3, R4, R5, R6 og R7 har betydningene nevnt over.

- 30 Forbindelser med formel I, hvori T2 er 1-4C-alkylen, spesielt metylen, kan fremstilles som skissert i de følgende reaksjonsskjemaene 2 til 5, og spesifisert under, eller som

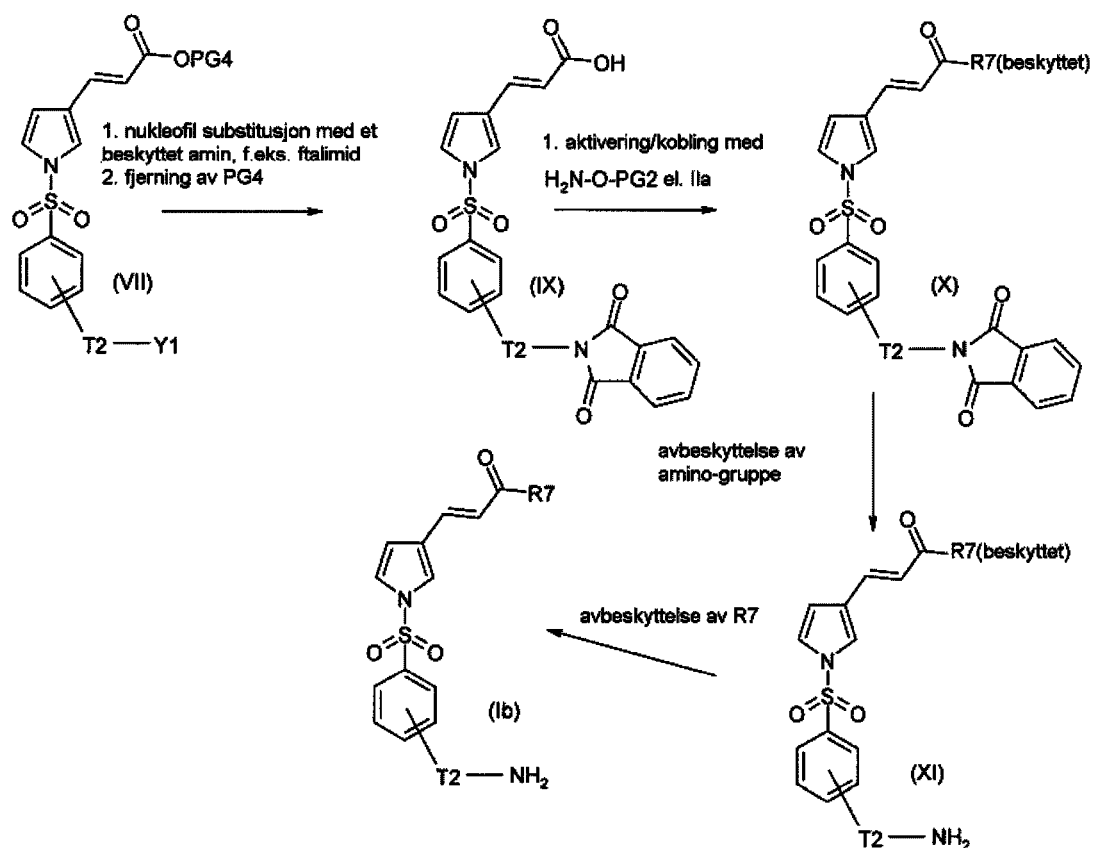
beskrevet eksempelvis i de følgende eksemplene, eller analogt eller på ligende måte dertil.

Som vist i reaksjonsskjema 2 kan forbindelser med formel VII, hvori T2 er 1-4C-alkylen, spesielt metylen, og Y1 er en passende utgående gruppe, slik som for eksempel jod, klor eller spesielt brom, og PG4 står for en passende midlertidig beskyttelsesgruppe for karboksylgruppen, for eksempel-tert-butyl, reageres med forbindelser med formel HN(R611)R612 for å gi i en nukleofil substitusjonsreaksjon kjent i faget tilsvarende aminoforbindelser, som avbeskyttes ved fjerning av PG4 for å gi tilsvarende frie syrer med formel VIII, som kan kobles med forbindelser med formel H₂N-O-PG2 eller IIa som beskrevet overfor å gi, etter fjerning av PG2 og PG3, tilsvarende forbindelser med formel Ia.

Reaksjonsskjema 2:



Alternativt, som vist i reaksjonsskjema 3, kan forbindelser med formel VII, hvori T2 er 1-4C-alkylen, spesielt metylen, og Y1 er en passende utgående gruppe, slik som for eksempel jod, klor eller spesielt brom, og PG4 står for en passende midlertidig beskyttelsesgruppe for karboksylgruppen, for eksempel-tert-butyl, reageres med et midlertidig beskyttet amin (et primært eller spesielt et sekundært), slik som for eksempel ftalimid, for å gi i en nukleofil substitusjonsreaksjon kjent i faget tilsvarende aminoforbindelser, som avbeskyttes ved fjerning av PG4 for å gi tilsvarende frie syrer med formel IX, som kan kobles med forbindelser med formel H₂N-O-PG2 eller IIa som beskrevet over for å gi tilsvarende forbindelser med formel X.

Reaksjonsskjema 3:

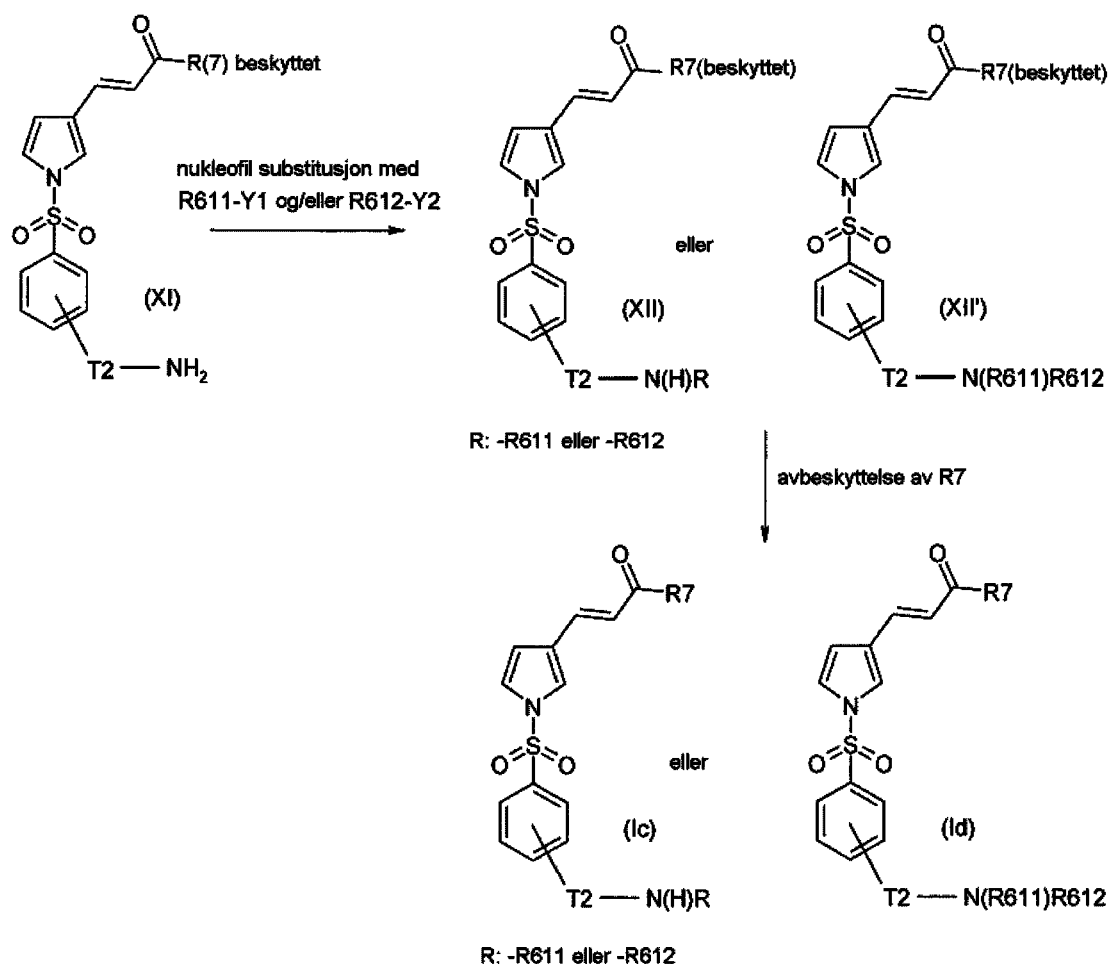
Aminoenheten i forbindelser med formel X kan avbeskyttes på en måte kjent i faget for å gi tilsvarende forbindelser med formel XI, slik som for eksempel når *ftalimidobeskyttelsesgruppen* anvendes, kan denne fjernes på en måte vanlig *per se* for fagammen, for eksempel ved hjelp av hydrazin.

Forbindelser med formel XI kan avbeskyttes for å gi tilsvarende forbindelser med formel Ib.

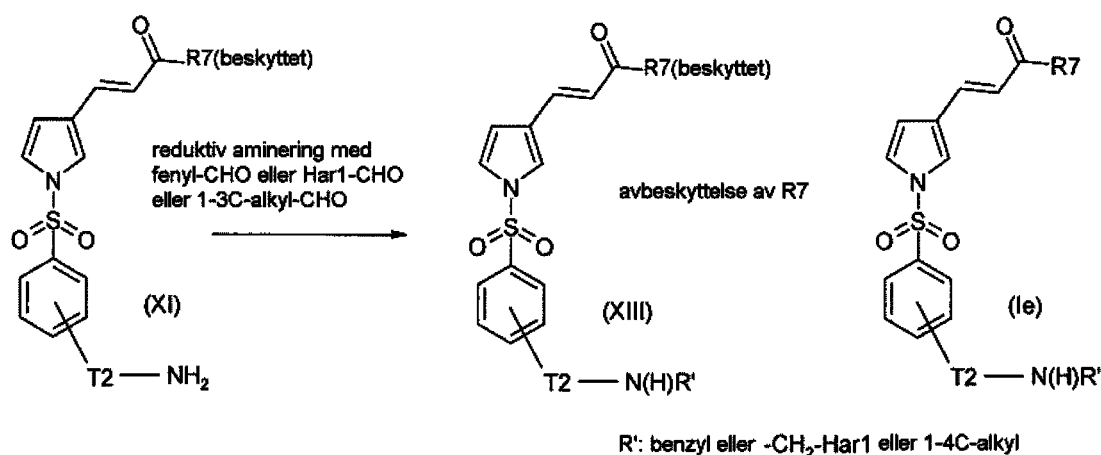
Alternativt, som vist i reaksjonsskjema 4, kan forbindelser med formel XI reageres med forbindelser med formel R611-Y1 og/eller R612-Y2, hvori R611 og R612 har betydningene gitt over og er forskjellige fra hydrogen, og Y1 og Y2 er passende utgående grupper slik som for eksempel klor, brom, jod eller et sulfonat (for eksempel triflat) utgående gruppe, for å gi i en nukleofil substitusjonsreaksjon kjent i faget tilsvarende forbindelser med formel XII eller XII'.

Forbindelser med formel XII eller XII' kan avbeskyttes for å gi tilsvarende forbindelser med henholdsvis formel Ic eller Id.

Reaksjonsskjema 4:



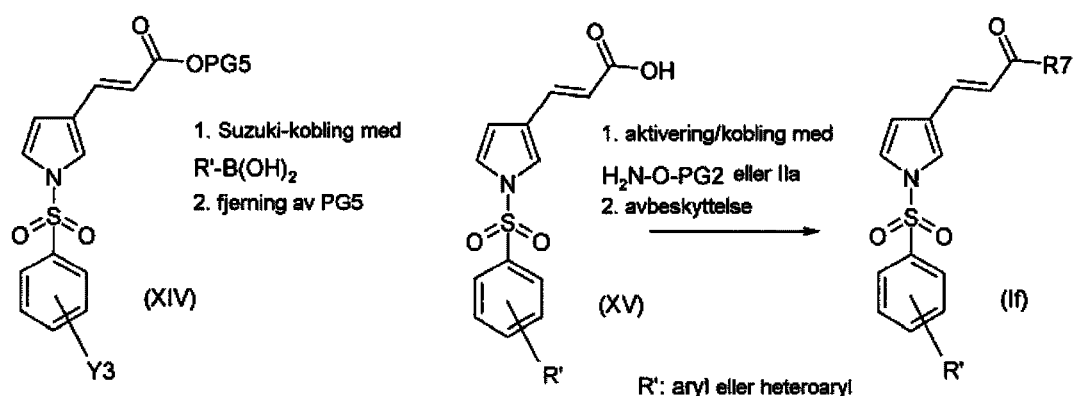
- Ytterligere alternativt, som vist i reaksjonsskjema 5, kan forbindelser med formel XI reageres med aldehyder eller ketoner i en reduktiv aminringsreaksjon, slik som for eksempel forbindelser med formel XI kan reageres med benzaldehyd, eller forbindelser med formel 1-3C-alkyl-CHO eller Har1-CHO, hvori Har1 har betydningene gitt over, for å gi i en reduktiv aminringsreaksjon kjent i faget tilsvarende forbindelser med formel XIII.
- Forbindelser med formel XIII kan avbeskyttes for å gi tilsvarende forbindelser med formel Ie.

Reaksjonsskjema 5:

Forbindelser med formel VII kan oppnås ifølge synteseruten vist i reaksjonsskjema 1 og beskrevet over.

De ovennevnte forbindelsene med formel HN(R₆₁₁)R₆₁₂, R₆₁₁-Y₁, R₆₁₂-Y₂, 1-3C-alkyl-CHO eller Har1-CHO er kjente eller kan oppnås ifølge fremgangsmåter kjente i faget.

- 5 Forbindelser med formel I, hvori R₆ er Aa1 eller Ah1, kan fremstilles som skissert i følgende reaksjonsskjema 6 og spesifisert under eller som beskrevet eksempelvis i de følgende eksemplene eller analogt eller på lignende måte.

Reaksjonsskjema 6:

Som vist i reaksjonsskjema 6 kan forbindelser med formel XIV, hvori Y₃ er en passende utgående gruppe, slik som for eksempel jod eller brom, og PG₅ står for en

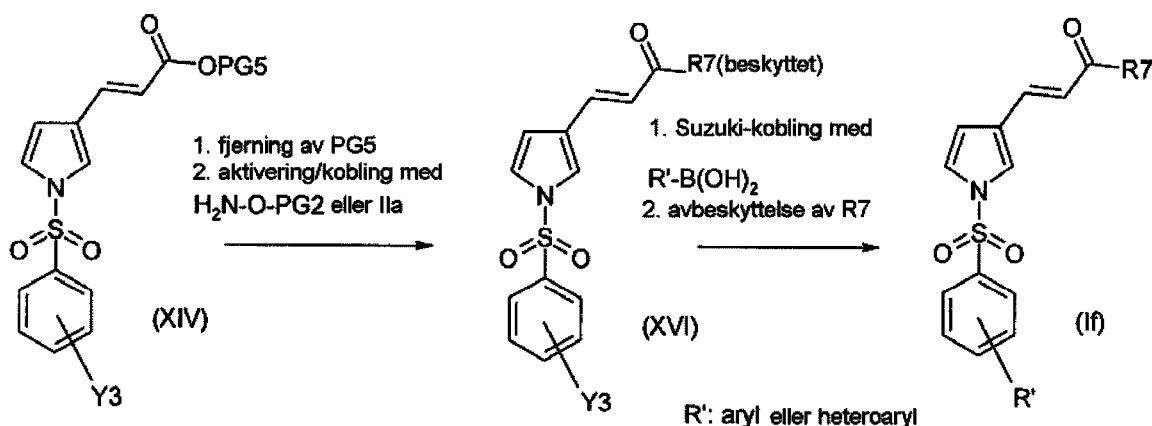
passende midlertidig beskyttelsesgruppe for karboksylgruppen, for eksempel-tert-butyl, reageres med borsyrer med formel $R'-B(OH)_2$, hvori R' er den terminale aryl- eller heteroarylenheten i de ovennevnte Aa1- eller Ha1-radikalene, eller borsyreesterne (for eksempel pinakolesterne) derav, for å gi i en Suzuki-reaksjon kjent i faget de tilsvarende

5 CC-koblede forbindelsene, som avbeskyttes ved fjerning av PG5 for å gi tilsvarende frie syrer med formel XV, som kan kobles med forbindelser med formel $H_2N-O-PG2$ eller IIa som beskrevet over for å gi, etter fjerning av PG2 og PG3, tilsvarende forbindelser med formel If.

Alternativt, som vist i reaksjonsskjema 7, kan forbindelser med formel XIV, hvori Y3 er en passende utgående gruppe, slik som for eksempel jod eller brom, og PG5 står for en passende midlertidig beskyttelsesgruppe for karboksylgruppen, for eksempel-tert-butyl, avbeskyttes ved fjerning av PG5, og den frie karboksylsyren kan deretter kobles med forbindelser med formel $H_2N-O-PG2$ eller IIa som beskrevet over for å gi tilsvarende forbindelser med formel XVI. Forbindelser med formel XVI reageres med borsyrer med

15 formel $R'-B(OH)_2$, hvori R' er den terminale aryl- eller heteroarylenheten i de ovennevnte Aa1- eller Ha1-radikalene, eller borsyreesterne (for eksempel pinakolesterne) derav, for å gi i en Suzuki-reaksjon kjent i faget de tilsvarende CC-koblede forbindelsene, som avbeskyttes ved fjerning av PG2 eller PG3 for å gi tilsvarende forbindelser med formel If.

20 Reaksjonsskjema 7:



25 Suzuki-reaksjonen kan utføres på en måte vanlig *per se* for fagmannen eller som beskrevet i de følgende eksemplene, eller analogt eller på lignende måte.

Forbindelser med formel XIV kan oppnås ifølge synteseruten vist i reaksjonsskjema 1 og beskrevet over.

De ovennevnte forbindelsene med formel $R'-B(OH)_2$ er kjente eller kan oppnås ifølge fremgangsmåter kjent i faget.

Reaksjonene nevnt over kan hensiktsmessig utføres analogt med fremgangsmåtene kjent for fagmannen eller som beskrevet eksempelvis i de følgende eksemplene.

- 5 Det er videre kjent for fagmannen at dersom det finnes et antall reaktive sentre på en utgangs- eller intermediatforbindelse, kan det være nødvendig å blokkere ett eller flere reaktive sentre midlertidig ved beskyttelsesgrupper for å tillate en reaksjon å fortsette spesifikt ved det ønskede reaksjonssenteret. En detaljert beskrivelse for anvendelsen av et stort antall anerkjente beskyttelsesgrupper er funnet for eksempel, i “Protective
- 10 Groups in Organic Synthesis” av T. Greene og P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3. utgave) eller i “Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group)” av P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000).

- 15 Isoleringen og rensingen av substansene ifølge oppfinnelsen utføres på en måte kjent *per se*, for eksempel ved å destillere av løsemidlet *in vacuo*, og omkrystallisere det resulterende residuet fra et passende løsemiddel eller å underkaste det én av de vanlige rensemetodene, slik som for eksempel kolonnekromatografi på et passende bæremateriale.

Eventuelt kan forbindelser med formel I omdannes til sine salter, eller eventuelt kan salter av forbindelsene med formel I omdannes til de frie forbindelsene.

- 20 Salter oppnås ved å løse den frie forbindelsen i et passende løsemiddel (for eksempel et keton, slik som aceton, metyletylketon eller metylisobutylketon, en eter, slik som dietyleter, tetrahydrofuran eller dioksan, et klorert hydrokarbon, slik som metylenklorid eller kloroform, eller en lavmolekylær alifatisk alkohol slik som etanol eller isopropanol) som inneholder den ønskede syren eller basen, eller til hvilket den ønskede
- 25 syren eller basen deretter tilsettes. Saltene oppnås ved filtrering, utfelling, felling med et ikke-løsemiddel for addisjonssaltet eller ved inndamping av løsemidlet. Oppnådde salter oppnådd kan omdannes ved alkalisering eller ved surgjøring til de frie forbindelsene, som igjen kan omdannes til salter. På denne måten kan farmakologisk uakseptable salter omdannes til farmakologiske akseptable salter.
- 30 Passende kan omdannelsene nevnt i denne oppfinnelsen utføres analogt eller på lignende måte som fremgangsmåter hvilke er kjente *per se* for fagmannen.

Fagmannen kjenner på grunnlag av hans/hennes kunnskap og på grunnlag av av de synteserutene som er vist og beskrevet i beskrivelsen ifølge denne oppfinnelsen, hvordan finne andre mulige synteseruter for forbindelser med formel I. Alle disse andre mulige synteserutene hører også med til denne oppfinnelsen.

- 5 Som det vil være åpenbart for fagmannen, kan modifiseringer, analogier, variasjoner, avledninger, homologiseringer og tilpasninger av den beskrevne oppfinnelsen gjøres på grunnlag av kunnskap kjent i faget og/eller spesielt på grunnlag av beskrivelsen (for eksempel den eksplisitte, implisitte eller iboende beskrivelsen) av foreliggende oppfinnelse.
- 10 De etterfølgende eksemplene tjener til å illustrere oppfinnelsen ytterligere uten å begrense den. På lignende vis kan ytterligere forbindelser med formel I, hvis fremstilling ikke er eksplisitt beskrevet, fremstilles på en analog måte eller på en måte kjent *per se* for fagmannen ved anvendelse av vanlige fremstillingsteknikker.

- 15 Enhver eller alle forbindelsene som er nevnt som sluttprodukter i de etterfølgende eksemplene, samt deres salter er en foretrukket gjenstand av foreliggende oppfinnelse.

I eksemplene står MS for massespektrum, M for molekylion, TSP for termosprayionisering, ESI for elektroprayionisering, EI for elektronionisering, h for timer, min for minutter. Andre forkortelser anvendt heri har betydningene som er vanlige *per se* for fagmannen.

Eksempler

Sluttprodukter

1. (E)-N-hydroksy-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid

0,231 g (E)-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre (forbindelse A1) løses i 8
 5 ml diklormetan ved romtemperatur. Deretter tilsettes 50 µl N,N-dimetylformamid
 (DMF), 0,275 g oksalsyreklorid løst i 2 ml diklormetan tilsettes dråpevis og omrøres i
 1,5 time. Til løsningen tilsettes 0,439 g O-(trimetylsilyl)hydroksylamin og omrøres i 15
 minutter. Deretter tilsettes 20 ml vandig hydroklorisyre (1 M styrke) og ekstraheres med
 etylacetat. Den kombinerte organiske fasen tørkes over natriumsulfat. Etterpå filtreres
 10 den og dampes inn under vakuum. Det ubearbeidede produktet renses ved
 silikagelflashkromatografi ved anvendelse av en gradient av diklormetan og metanol fra
 98:2 til 6:4 for å gi 0,050 g av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff.

MS (TSP): 307,0 (MH^+ , 100 %)

1H -NMR (DMSO- d_6): 1H -NMR (DMSO- d_6): 2,37 (s, 3H); 6,12 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H);
 15 6,54 (m, 1H); 7,25 (m, $J = 16,1$ Hz, 2H); 7,42 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,79 (m, 1H); 7,85 (d,
 $J = 8,2$ Hz, 2H); 8,96 (bs, utskiftbar, 1H); 10,61 (bs, utskiftbar, 1H)

2. N-hydroksy-3-(1-fenylmetansulfonyl-1H-pyrrol-3-yl)-akrylamid

0,189 g (E)-3-(1-fenylmetansulfonyl-1H-pyrrol-3-yl)-N-(tetrahydropyran-2-yloksy)-
 akrylamid (forbindelse A2) løses i 50 ml av en metanol/vann (3/2)-løsning. Deretter
 20 tilsettes 0,102 g av det sure ionebytterresinet amberlyst IR15, og blandingen omrøres i
 91 timer ved omgivelsestemperatur. Blandingen filtreres. Filtratet dampes inn. Residuet
 krystalliseres fra metanol for å gi 0,144 g av tittelforbindelsen som hvite krystaller.

MS (TSP): 307,0 (MH^+ , 100 %)

1H -NMR (DMSO- d_6): 5,00 (s, 2H); 6,11 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H); 6,50 (m, 1H); 6,96 (m,
 25 1H); 7,11 (m, 2H); 7,32 (m, $J = 17$ Hz, 5H); 8,90 (s, utskiftbar, 1H); 10,60 (s, utskiftbar,
 1H)

3. (E)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid

Fremgangsmåten anvendt for fremstillingen av denne forbindelsen er analog med
 fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 2. Utgangsmaterialer: (E)-3-(1-(bifenyl-4-
 30 sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid (forbindelse A3)
 (0,150 g), metanol/vann 3/2 (50 ml), amberlyst IR15 (0,300 g). Reaksjonsbetingelser:
 romtemperatur, 34 timer.

Utbytte: 0,041 g, blekgrå krystaller

MS (ESI): 381,1 ($MH^+ - CH_3NO_2$, 100 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 6,14 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H); 6,58 (m, 1H); 7,31 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 7,43 (m, *J* = 6,9 Hz, 4H); 7,70 (m, *J* = 6,6 Hz, 3H); 7,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 8,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 8,92 (s, utskiftbar, 1H); 10,60 (s, utskiftbar, 1H)

4. (E)-3-[1-(4-dimetylamino-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid

Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av denne forbindelsen er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 2. Utgangsmaterialer: (E)-3-[1-(4-dimetylamino-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid (forbindelse A4) (0,200 g), metanol/vann 3/2 (50 ml), amberlyst IR15 (0,402 g). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 34 timer.

Utbytte: 0,098 g, bleke røde krystaller

MS (ESI): 336,0 (MH⁺, 100 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 6,10 (m, *J* = 16,5 Hz 1H); 6,49 (m, 1H); 6,75 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H); 7,24 (m, 2H); 7,64 (m, *J*₁ = 8,6 Hz, *J*₂ = 17,7 Hz, 3H); 8,89 (bs, utskiftbar, 1H), 10,59 (bs, utskiftbar, 1H)

5. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid

0,116 g (2-[(E)-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-allanoylamino]-fenyl)-karbamidsyre-*tert*-butylester (forbindelse A5) løses i 20 ml diklormetan ved omgivelsestemperatur. 2 ml trifluoreddiksyre (TFA) tilsettes og løsningen omrøres i 93 timer. Løsemidlet inndampes til tørrhet og til residuet tilsettes 25 ml vann. Vannfasen ekstraheres grundig med etylacetat. Etterpå tørkes de kombinerte organiske fasene over natriumsulfat og filtreres. Filtratet inndampes under vakuum. Deretter krystalliseres residuet fra metanol for å gi 0,050 g av tittelforbindelsen som hvite krystaller.

MS (ESI): 382,0 (MH⁺, 100 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,38 (s, 3H); 4,48 (s, utskiftbar, 2H); 6,55 (m, 3H); 6,71 (m, 1H); 6,90 (m, 1H); 7,40 (m, *J* = 8,1 Hz, 5H); 7,70 (m, 1H); 7,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 9,20 (s, utskiftbar, 1H)

6. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-(1-fenylmetansulfonyl-1H-pyrrol-3-yl)-akrylamid

Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av denne forbindelsen er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 5 med unntak av at produktet renses ved silikagelflashkromatografi ved anvendelse av en gradient av diklormetan/metanol fra 99:1 til 95:5.

Utgangsmaterialer: {2-[(E)-3-[1-(fenylmetansulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-allanoylamino]-fenyl}-karbamidsyre-*tert*-butylester (forbindelse A6) (0,146 g), CH₂Cl₂ (20 ml), TFA (2

ml). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 65 timer.

Utbytte: 0,037 g, hvite krystaller

MS (ESI): 382,0 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 4,90 (s, 2H); 5,01 (s, utskiftbar, 1H); 6,58 (m, *J* = 5,7 Hz, 3H);
 5 6,74 (m, *J* = 6,7 Hz, 2H); 6,90 (m, 1H); 7,01 (m, 1H); 7,11 (m, *J* = 5,6, 2H); 7,34 (m, *J*₁
 = 5,7 Hz, *J*₂ = 6,7 Hz, 5H); 9,25 (s, utskiftbar, 1H)

7. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid

Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av denne forbindelsen er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 5. Utgangsmaterialer: (2-{(E)-3-[1-(bifenyl-
 10 4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-allanoylamino}-fenyl)-karbamidsyre-*tert*-butylester (forbindelse A7) (0,460 mmol), CH₂Cl₂ (50 ml), TFA (5 ml). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 18 timer.

Utbytte: 0,061 g, hvite krystaller

MS (ESI): 444,0 (MH⁺)

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 4,90 (bs, utskiftbar, 2H); 6,58 (m, *J*₁ = 51,4 Hz, *J*₂ = 7,5 Hz, 3H); 6,71 (m, *J*₁ = 1,4 Hz, *J*₂ = 6,6 Hz, 1H); 6,90 (m, *J*₁ = 1,4 Hz, *J*₂ = 6,6 Hz, 1H); 7,40 (m, *J*₁ = 7,5 Hz, *J*₂ = 7,7 Hz, 6H); 7,78 (m, *J* = 7,7 Hz, 3H); 7,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 8,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 9,23 (s, utskiftbar, 1H)

8. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(4-dimetylamino-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid

Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av denne forbindelsen er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 5 med unntak av at produktet renses ved krystallisering fra etylacetat.

Utgangsmaterialer: (2-{(E)-3-[1-(4-dimetylamino-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-
 25 allanoylamino}-fenyl)-karbamidsyre-*tert*-butylester (forbindelse A8) (0,141 g), CH₂Cl₂ (10 ml), TFA (1 ml). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 20 timer.

Utbytte: 0,109 g, bleke røde krystaller

MS (ESI): 411,0 (MH⁺, 100 %)

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 3,00 (s, 6H); 3,97 (s, utskiftbar, 2H); 6,79 (m, *J* = 15,4 Hz, 2H); 6,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H); 7,04 (m, *J*₁ = 2,7 Hz, *J*₂ = 8,7 Hz, *J*₃ = 15,5 Hz, 3H); 7,40 (m, *J*₁ = 15,6 Hz, *J*₂ = 8,6 Hz, 3H); 7,70 (m, *J*₁ = 2,9 Hz, *J*₂ = 9,2 Hz, 3H); 9,74 (s, utskiftbar, 1H)

9. (E)-N-hydroksy-3-(1-[4-(((2-(1H-indol-2-yl)-etyl)-metyl-amino)-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)-akrylamid

35 81 mg (E)-3-(1-[4-(((2-(1H-indol-2-yl)-etyl)-metyl-amino)-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-

3-yl)-N-(tetrahydropyran-2-yloksy)-akrylamid (forbindelse A9) løses i 5 ml metanol. Etter tilsetning av 15 ml 0,1 N saltsyre omrøres blandingen i 21 timer. Deretter inndampes reaksjonsblandingen. Residuet vaskes med etylacetat og tørkes under vakuum ved $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

5 Utbytte: 55 mg, blekt gult fast stoff

10. (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid

Fremgangsmåten anvendt for å fremstille denne forbindelsen er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 9.

10 Utgangsmateriale: (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid (forbindelse A10)

11. (E)-N-hydroksy-3-[1-(4-(((pyridin-3-ylmetyl)-amino)-metyl)-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid

15 Startende fra forbindelse A11, er fremgangsmåten som kan anvendes for fremstillingener analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 9. Det ubearbeidede produktet er rent nok for biologisk testing.

MH⁺ = 413,0

12. (E)-N-hydroksy-3-[1-(4-(((1H-indol-3-ylmetyl)-amino)-metyl)-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid

20 Startende fra forbindelse A12, er fremgangsmåten som kan anvendes for fremstillingen analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 9. Råproduktet er rent nok for biologisk testing.

MH⁺ = 449,0

13. (E)-3-{1-[4-(Benzylamino-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-hydroksy-akrylamid

25 Startende fra forbindelse A13, er fremgangsmåten som kan anvendes for fremstillingen analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 9.

MH⁺ = 412,1

14. (E)-N-hydroksy-3-{1-[4-(isobutylamino-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylamid

30 Startende fra forbindelse A14, er fremgangsmåten som kan anvendes for fremstillingen analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 9.

MH⁺ = 378,1

15. (E)-N-hydroksy-3-[1-(4-[[1H-indol-5-ylmetyl]-amino]-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid

Startende fra forbindelse A15, er fremgangsmåten som kan anvendes for fremstillingen analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 9.

5 $MH^+ = 449,1$

16. (E)-N-hydroksy-3-[1-(4-[[pyridin-4-ylmetyl]-amino]-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid

Startende fra forbindelse A16, er fremgangsmåten som kan anvendes for fremstillingen analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 9.

10 $MH^+ = 413,1$

17. (E)-3-[1-(4-aminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid

Startende fra forbindelse B6, er fremgangsmåten som kan anvendes for fremstillingen analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 9. Råproduktet renses ved

15 vasking med metanol. Et fast stoff oppnås i 69 % utbytte.

Smeltepunkt: 227,0-228,6 °C

18. (E)-N-hydroksy-3-[1-(4-pyridin-4-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid

Startende fra forbindelse A17, er fremgangsmåten som kan anvendes for fremstillingen

20 analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 9. Reaksjonsblandingen inndampes delvis og den resulterende suspensjonen filtreres. Produktet isoleres som fargeløst fast stoff.

Smeltepunkt: 219,3-221,4 °C

19. (E)-N-hydroksy-3-{1-[4-(1H-pyrazol-4-yl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylamid

25 Startende fra forbindelse A18, er fremgangsmåten som kan anvendes for fremstillingen analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 9.

Smeltepunkt: 203,8-211,9 °C

20. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(4-pyridin-4-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid

30 Startende fra forbindelse A19, er fremgangsmåten som kan anvendes for fremstillingen analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 21.

Smeltepunkt: 244,2-246,5 °C

21. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(4-pyridin-3-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid

Forbindelsen fremstilles ved behandling av (2-{(E)-3-[1-(4-pyridin-3-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-allanoylamino}-fenyl)-karbamidsyre-tert-butylester
 5 (forbindelse A20) i dioksan med HCl. Etter at reaksjonen er avsluttet presipiterer produktet fra reaksjonsblandingen.

Smeltepunkt: 199,7-202,3 °C

22. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-{1-[4-(1H-pyrazol-4-yl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylamid

10 Startende fra forbindelse A21, er fremgangsmåten som kan anvendes for fremstillingen analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 21.

Smeltepunkt: 232,3-240,9 °C

23. (E)-3-[1-(bifenyl-3-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid

15 Startende fra forbindelse A22, er fremgangsmåten som kan anvendes for fremstillingen analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 9.

Smeltepunkt: 114-159,4 °C sintrer ved 83 °C

24. (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid

20 Startende fra forbindelse A23, er fremgangsmåten som kan anvendes for fremstillingen analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 9. Produktet krystalliserer fra reaksjonsblandingen.

Smeltepunkt: 181,3-182 °C

25. (E)-N-hydroksy-3-[1-(4-pyrazol-1-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid

25 Startende fra forbindelse A24, er fremgangsmåten som kan anvendes for fremstillingen analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 9. Råproduktet renses ved vasking med diklormetan.

Smeltepunkt: 160,7-166,6 °C

26. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid

30 Startende fra forbindelse A25, er fremgangsmåten som kan anvendes for fremstillingen analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 21. Produktet renses ved å vaske

råproduktet med etylacetat.

Smeltepunkt: 171,3-174,7 °C

27. (E)-N-hydroksy-3-[1-(4-morfolin-4-ylmetyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid

- 5 Startende fra forbindelse A26, er fremgangsmåten som kan anvendes for fremstillingen analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 9. Tittelforbindelsen isoleres ved frysetørkingsmetoder.

Smeltepunkt: 168-170 °C

28. (E)-N-hydroksy-3-{1-[4-((2-hydroksy-etyl)-[2-(1H-indol-2-yl)-etyl]-amino)-metyl]-benzensulfonyl}-1H-pyrrol-3-yl}-akrylamid

- 10 Startende fra forbindelse A 27, er fremgangsmåten som kan anvendes for fremstillingen analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 9. Reaksjonsblandingen inndampes og tittelforbindelsen isoleres som en olje.

MH⁺ = 509,1

- 15 Startende fra forbindelse D6, kan følgende forbindelser fremstilles via synteseruter som er analoge med synteseruten som resulterer i eksempel 18 til 22.

29. (E)-N-hydroksy-3-[1-(3-pyridin-4-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid

30. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(3-pyridin-4-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid

- 20 **31. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(3-pyridin-3-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid**

32. (E)-N-hydroksy-3-{1-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylamid

- 25 **33. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-{1-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylamid**

Utgangsmaterialer

A1 (E)-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre

1,60 g (E)-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre-tert-butylester (forbindelse C1) løses i 70 ml diklormetan ved omgivelsestemperatur. Deretter tilsettes 7 ml
 5 trifluoreddiksyre (TFA) og omrøres i 4 timer. Løsemidlet inndampes til tørrhet og til residuet tilsettes 30 ml vann. Vannfasen ekstraheres grundig med etylacetat. Deretter tørkes den organiske fasen over natriumsulfat. Filtratet inndampes og tørkes under vakuum for å gi 0,951 g av tittelforbindelsen som et blekt grått fast stoff.

MS (TSP): 290,0 (M-H⁺, 100 %)

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,36 (s, 3H); 6,20 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H); 6,74 (m, *J* = 3,1 Hz, 1H); 7,41 (m, *J*₁ = 3,1 Hz, *J*₂ = 8,2 Hz, *J*₃ = 16,1 Hz, 4H); 7,78 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 11,80 (bs, utskiftbar, 1H)

A2 (E)-3-(1-fenylmetansulfonyl-1H-pyrrol-3-yl)-N-(tetrahydropyran-2-yloksy)-akrylamid

15 0,295 g (E)-3-(1-fenylmetansulfonyl-1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre (forbindelse B1), 0,152 g N-hydroksybenzotriazolhydrat (HOBt·H₂O) og 561 µl trietylamin løses i 20 ml N,N-dimetylformamid (DMF) ved romtemperatur. Etterpå tilsettes 0,601 g N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimidhydroklorid (EDC·HCl) og omrøres i 1 time ved romtemperatur. Deretter tilsettes 0,152 g O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-
 20 hydroksylamin og omrøres i 2 timer. DMF inndampes under høyvakuum. Vann tilsettes og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen tørkes over natriumsulfat. Deretter filtreres den og inndampes under vakuum. Råproduktet renses ved silikagel flashkromatografi ved anvendelse av en gradient av diklormetan/metanol fra 99:1 til 98:2 for å gi 0,189 g av tittelforbindelsen som et blekt grått fast stoff.

25 MS (ESI): 390,9 (MH⁺, 100 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,60 (m, 6H); 3,51 (m, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,89 (m, 1H); 5,00 (s, 2H); 6,18 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H); 6,50 (s, 1H); 6,96 (m, *J* = 5,2 Hz, 1H); 7,10 (m, *J*₁ = 7,3 Hz, *J*₂ = 7,9 Hz, 2H); 7,30 (m, *J*₁ = 5,1 Hz, *J*₂ = 7,3 Hz, *J*₃ = 8,1 Hz, *J*₄ = 8,1 Hz, *J*₅ = 15,2 Hz, 5H); 10,60 (s, utskiftbar, 1H); 11,08 (bs, utskiftbar, 1H)

A3 (E)-3-(1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid

Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av denne forbindelsen er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse A2 med unntak av at produktet renses ved krystallisering fra vann og metanol.

35 Utgangsmaterialer: (E)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre (forbindelse

B2) (0,300 g), HOBt·H₂O (0.130 g), trietylamin (668 µl), DMF (20 ml), EDC·HCl (0,508 g), O-(tetrahydro-2H-pyran-yl)hydroksylamin (0,089 g). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 1 time; romtemperatur, 18 timer.

Utbytte: 0,345 g, blekt grått fast stoff

5 MS (ESI): 452,8 (MH⁺); 369,0 (MH⁺ -C₅H₉O, 100 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,61 (m, 6); 3,50 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,87 (m, 1H); 6,21 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H); 6,60 (s, 1H); 7,48 (m, *J* = 6,9 Hz, 5H); 7,72 (m, *J*₁ = 7,0 Hz, *J*₂ = 14,7 Hz, 3H); 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 8,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 11,06 (bs, utskiftbar, 1H)

10 **A4 (E)-3-[1-(4-dimetylaminobenzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid**

Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av denne forbindelsen er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse A2 med unntak av at produktet renses ved silikagel flashkromatografi ved anvendelse av en gradient av diklormetan og metanol fra 99:1 til 98:2.

15 Utgangsmaterialer: (E)-3-[1-(4-dimetylaminobenzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre (forbindelse B3) (0,150 g), HOBt·H₂O (0,072 g), trietylamin (259 µl), DMF (10 ml), EDC·HCl (0,269 g), O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroksylamin (0,049 g).

Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 1 time; romtemperatur, 17 timer.

Utbytte: 0,187 g, blekt rødt fast stoff

20 MS (ESI): 419,2 (MH⁺); 336,0 (MH⁺ -C₅H₉O, 100 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,61 (m, 6); ; 3,02 (s, 6H); 3,50 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,85 (m, 1H); 6,19 (m, 1H); 6,50 (m, 1H); 6,75 (m, *J* = 9,2 Hz, 2H); 7,31 (m, 2H); 7,64 (m, *J* = 9,2 Hz, 3H); 11,01 (bs, utskiftbar, 1H)

25 **A5 (2-{(E)-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1-H-pyrrol-3-yl]-allanoylamino}-fenyl)-karbamidsyre-tert-butylester**

Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av denne forbindelse er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse A2 med unntak av at produktet renses ved silikagel flashkromatografi ved anvendelse av en gradient av diklormetan og metanol fra 99:1 til 98:1.

30 Utgangsmaterialer: (E)-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3yl]-akrylsyre (forbindelse A1) (0,400 g), HOBt·H₂O (0,285 g), trietylamin (652 µl), DMF (25 ml), EDC·HCl (0,698 g), N-BOC-1,2,-fenylendiamin (0,286 g). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 1 time; romtemperatur, 2 timer.

Utbytte: 0,609 g, blekt grått fast stoff

35 MS (ESI): 481,7 (MH⁺, 100 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,40 (m, 9H); 2,39 (s, 3H); 6,61 (m, *J*₁ = 1,7 Hz, *J*₂ = 2,2 Hz, *J*₃

= 5,0 Hz, 2H); 7,09 (m, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, 2H); 7,37 (m, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 5,0$ Hz, $J_3 = 8,0$ Hz, 4H); 7,64 (m, 1H); 7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 8,41 (s, utskiftbar, 1H); 9,57 (s, utskiftbar, 1H)

A6 {2-[(E)-3-[1-(fenylmetansulfonyl-1-H-pyrrol-3-yl)-allanoylamino]-fenyl]-
5 karbamidsyre-tert-butylester

Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av denne forbindelse er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse A2 med unntak av at produktet renses ved silikagel flashkromatografi ved anvendelse av en gradient av diklormetan og metanol fra 99:1 til 95:5.

10 Utgangsmaterialer: (E)-3-(1-fenylmetansulfonyl-1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre (forbindelse B1) (0,180 g), HOBt·H₂O (0,090 g), trietylamin (295 µl), DMF (10 ml), EDC·HCl (0,315 g), N-BOC-1,2,-fenylendiamin (0,081 g). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 1 time; romtemperatur, 17 timer.

Utbytte: 0,218 g, blekt grått fast stoff

15 MS (ESI): 504,0 (MNa⁺, 100 %); 481,8 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,42 (m, 9H); 5,04 (s, 2H); 6,56 (m, $J_1 = 2,2$ Hz, $J_2 = 10,2$ Hz, 2H); 7,14 (m, $J_1 = 2,2$ Hz, $J_2 = 5,5$ Hz, $J_3 = 10,1$ Hz, 4H); 7,36 (m, $J_1 = 5,5$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, 4H); 7,52 (m, $J_1 = 2,2$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, 2H); 8,49 (s, utskiftbar, 1H); 9,67 (s, utskiftbar, 1H)

20 **A7 (2-{(E)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-allanoylamino}-fenyl)-**
karbamidsyre-tert-butylester

Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av denne forbindelsen er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse A2 med unntak av at produktet renses ved silikagel flashkromatografi ved anvendelse av en gradient av toluen/etylacetat fra 99:1 til
 25 9:1.

Utgangsmaterialer: (E)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre (forbindelse B2) (0,300 g), HOBt·H₂O (0,130 g), trietylamin (668 µl), DMF (20 ml), EDC·HCl (0,508 g), N-BOC-1,2,-fenylendiamin (0,176 g). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 1 time; romtemperatur, 17 timer.

30 Utbytte: 0,285 g, blekt grått fast stoff

MS (ESI): 543,8 (MH⁺); 487,9 (MH⁺ - C₄H₈); 336,1 (MH⁺ - C₁₁H₁₄N₂O₂, 100 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,47 (m, 9H); 6,50 (m, $J = 5,4$ Hz, 1H); 6,64 (m, $J = 7,7$ Hz, 2H); 7,10 (m, $J_1 = 5,4$ Hz, $J_2 = 7,7$ Hz, 3H); 7,51 (m, $J_1 = J_2 = J_3 = 3,6$ Hz, 5H); 7,73 (m, 2H); 7,81 (m, 1H); 7,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 8,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 8,41 (s, utskiftbar, 1H); 8,59 (s, utskiftbar, 1H)
 35

A8 (2-{(E)-3-[1-(4-dimetylamino-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-allanoylamino}-fenyl)-karbamidsyre-*tert*-butylester

Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av denne forbindelsen er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse A2 med unntak av at produktet renses ved

5 krystallisering fra etylacetat.

Utgangsmaterialer: (E)-3-[1-(4-dimetylamino-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre (forbindelse B3) (0,150 g), HOBt·H₂O (0,072 g), trietylamin (259 µl), DMF (10 ml), EDC·HCl (0,269 g), N-BOC-1,2-fenylendiamin (0,049 g).

Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 1 time; romtemperatur, 21 timer.

10 Utbytte: 0,142 g, blekt rødt fast stoff

MS (ESI): 510,9 (MH⁺, 100 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,42 (m, 9H); 3,00 (s, 6H); 6,51 (m, 2H) 6,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H); 7,09 (m, *J* = 5,5 Hz, 2H); 7,36 (m, 2H); 7,50 (m, *J* = 5,5 Hz, 2H); 7,70 (m, *J* = 9,2 Hz, 2H); 8,41 (s, utskiftbar, 1H); 9,55 (s, utskiftbar, 1H)

15 **A9 (E)-3-(1-[4-(((2-(1H-indol-2-yl)-etyl)-metyl-amino)-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-(tetrahydropyran-2-yloksy)-akrylamid**

825 mg (E)-3-(1-[4-(((2-(1H-indol-2-yl)-etyl)-metyl-amino)-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre (forbindelse B4), 165 mg HOBt·H₂O og 1,24 ml trietylamin løses i 70 ml DMF ved romtemperatur. Etterpå tilsettes 726 mg EDC·HCl og omrøres i 1

20 time. Deretter tilsettes 140 mg O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-hydroksylamin og omrøres i 18 timer. DMF inndampes under høyvakuum. Deretter tilsettes vann til residuet og ekstraheres med etylacetat. Den organiske fasen tørkes over natriumsulfat og inndampes under vakuum. Deretter inndampes blandingen og råproduktet renses ved silikagel flashkromatografi ved anvendelse av en gradient av diklormetan og metanol

25 98:2 – 9:1.

Utbytte: 289 mg, blekt rødt fast stoff

A10 (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid

Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av tittelforbindelsen er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse A9.

30 fremgangsmåten beskrevet for forbindelse A9.

Utgangsmaterialer: (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-yl]-akrylsyre (forbindelse B5) (1,78 g), HOBt·H₂O (366 mg), trietylamin (2,1 ml), DMF (80 ml), EDC·HCl (1,54 g), O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-hydroksylamin (306 mg).

Reaksjonsbetingelse: romtemperatur, 1 time; romtemperatur, 48 timer.

35 Utbytte: 835 mg, blekt gult fast stoff

A11 (E)-3-[1-(4-{{[(pyridin-3-ylmetyl)-amino]-metyl}-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid

En blanding av forbindelse B6, natriumtriacetoksyborhydrid, metanol og 3-pyridinkarboksaldehyd omrøres ved omgivelsestemperatur natten over.

- 5 Reaksjonsblandingen inndampes og fordeles mellom diklormetan og vann. Råproduktet renses ved silikagelflashkromatografi. En nesten fargeløs olje oppnås. Startende fra forbindelse B6 og det passende aldehydet kan følgende forbindelser A12 til A16 kan oppnås tilsvarende forbindelse A11.

10 **A12 (E)-3-[1-(4-{{[(1H-indol-3-ylmetyl)-amino]-metyl}-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid**

A13 (E)-3-{1-[4-(benzylamino-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid

A14 (E)-3-{1-[4-(isobutylamino-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid

15 **A15 (E)-3-[1-(4-{{[(1H-indol-5-ylmetyl)-amino]-metyl}-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid**

6 **(E)-3-[1-(4-{{[(pyridin-4-ylmetyl)-amino]-metyl}-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid**

20 **A17 (E)-3-[1-(4-pyridin-4-ylfenylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-(tetrahydropyran-2-yloksy)-akrylamid**

Startende fra forbindelse B7 kan tittelforbindelsen oppnås tilsvarende forbindelse A2.

A18 (E)-3-{1-[4-(1H-pyrazol-4-yl)-fenylsulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-(tetrahydropyran-2-yloksy)-akrylamid

Startende fra forbindelse B8 kan tittelforbindelsen oppnås tilsvarende forbindelse A2.

25 **A19 [2-((E)-3-{1-[4-pyridin-4-yl-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl]-allanoylamino)-fenyl]-karbamidsyre-tert-butylester**

Startende fra forbindelse B7 kan tittelforbindelsen oppnås tilsvarende forbindelse A5.

A20 [2-((E)-3-{1-[4-pyridin-3-yl-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-allanoylamino)-fenyl]-karbamidsyre-tert-butylester

Startende fra forbindelse B9 kan tittelforbindelse oppnås tilsvarende forbindelse A5.

A21 [2-((E)-3-{1-[4-(1H-pyrazol-4-yl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-allanoylamino)-fenyl]-karbamidsyre-tert-butylester

Startende fra forbindelse B8 kan tittelforbindelsen oppnås tilsvarende forbindelse A5.

A22 (E)-3-(1-(bifenyl-3-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid

Startende fra forbindelse B10 kan tittelforbindelsen oppnås tilsvarende forbindelse A2.

A23 (E)-3-(1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid

Startende fra forbindelse B11 kan tittelforbindelsen oppnås tilsvarende forbindelse A2.

A24 (E)-3-(1-(4-pyrazol-1-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid

Startende fra forbindelse B12 kan tittelforbindelsen oppnås tilsvarende forbindelse A2.

A25 (2-((E)-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-yl-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-allanoylamino)-fenyl)-karbamidsyre-tert-butylester

Startende fra forbindelse B11 kan tittelforbindelsen oppnås tilsvarende forbindelse A5.

A26 (E)-3-{1-[4-(morfolin-4-yl-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid

Startende fra forbindelse B13 kan tittelforbindelsen oppnås tilsvarende forbindelse A2.

A27 (E)-3-{1-[4-({[2-hydroksy-etyl]-[2-(1H-indol-3-yl)-etyl]-amino}-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid

(E)-3-{1-[4-({[2-(-tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-[2-(1H-indol-3-yl)-etyl]-

amino}-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-

akrylamid (forbindelse B 14) (120 mg, 0,169 mmol) løses i THF (20 ml). Deretter

tilsettes tetrabutylammoniumfluorid (203 µl, 0,203, 1M i THF) og trietylamin (47 µl,

0,338 mmol) og blandingen omrøres i 17 timer. Etter tilsetning av vann (50 ml) og

ekstrahering med etylacetat tørkes den organiske fasen over natriumsulfat, filtreres og

inn dampes. Råproduktet renses ved en silikagelflashkromatografi ved anvendelse av

diklormetan-metanol eluent.

B1 (E)-3-(1-fenylmetansulfonyl-1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre

Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av denne forbindelse er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse A1 med unntak av at produktet isoleres ved krystallisering fra en blanding av aceton (29,7 g), vann (10,8 g) og HCl ($C_{\text{HCl}}=1$ mol/l, 5,3 g).

Utgangsmaterialer: (E)-3-(1-fenylmetansulfonyl-1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre-*tert*-butylester (forbindelse C2) (1,45g), CH_2Cl_2 (80 ml), TFA (8 ml). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 2 timer.

Utbytte: 0,660 g, bleke grå krystaller

MS (TSP): 289,9 (M-H^+ , 100 %)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 5,00 (s, 2H); 6,21 (d, $J=15,9$ Hz, 1H); 6,72 (m, $J_1=1,9$ Hz, $J_2=3,4$ Hz, 1H); 7,01 (m, $J=5,3$, 1H); 7,10 (m, $J=1,6$ Hz, 2H); 7,31 (m, 7,41 (m, $J_1=1,6$ Hz, $J_2=1,9$ Hz, $J_3=3,4$ Hz, $J_4=5,3$ Hz, $J_5=16,1$ Hz, 4H)

B2 (E)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre

Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av denne forbindelse er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse A1.

Utgangsmaterialer: (E)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre-*tert*-butylester (forbindelse C3) (1,05 g), CH_2Cl_2 (100 ml), TFA (10 ml).

Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 21 timer.

Utbytte: 0,710 g, blekt gult fast stoff

MS (ESI): 728,7 (2MNa^+ , 100 %); 354,1 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 6,29 (d, $J=16,0$ Hz, 1H); 6,81 (m, $J_1=1,2$ Hz, $J_2=1,8$ Hz, $J_3=3,0$ Hz, 1H); 7,49 (m, $J_1=3$ Hz, $J_2=7,7$ Hz, $J_0=16,0$ Hz, 5H); 7,75 (m, $J_1=1,3$ Hz, $J_2=1,8$ Hz, $J_3=7,7$ Hz, 2H); 7,85 (s, 1H); 7,95 (d, $J=8,6$ Hz, 2H); 8,09 (d, $J=8,6$ Hz, 2H); 12,17 (bs, utskiftbar, 1H)

B3 (E)-3-[1-(4-dimetylamino-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre

Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av denne forbindelse er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse A1.

Utgangsmaterialer: (E)-3-[1-(4-dimetylamino-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre-*tert*-butylester (forbindelse C4) (0,801 g), CH_2Cl_2 (100 ml), TFA (10 ml).

Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 16 timer.

Utbytte: 0,550 g, blekt rødt fast stoff

MS (ESI): 662,7 (2MNa^+ , 100 %); 321,0 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2,98 (s, 6H); 6,16 (d, $J=15,8$ Hz, 1H); 6,68 (m, $J=3,2$ Hz, 1H); 6,75 (m, $J=9,2$ Hz, 2H); 7,29 (m, $J=2,9$ Hz, 1H); 7,43 (d, $J=15,9$ Hz, 1H); 7,70 (m, $J=9,1$ Hz, 3H); 12,11 (bs, utskiftbar, 1H)

B4 (E)-3-(1-[4-(((2-(1H-indol-2-yl)-etyl]-metyl-amino)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre

1,01 g (E)-3-(1-[4-(((2-(1H-indol-2-yl)-etyl]-metyl-amino)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre-*tert*-butylester (forbindelse C5) løses i 100 ml diklormetan og omrøres i
 5 5 minutter. Det tilsettes 10 ml TFA og blandingen omrøres i 19 timer. Løsningen inndampes under vakuum. Deretter tilsettes toluen til residuet (liten mengde for å rense TFA-saltet) og det inndampes under vakuum.

Utbytte: 1,32 g, blekt brunt fast stoff

B5 (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-yl]-akrylsyre

10 Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av denne forbindelsen er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse B4.

Utgangsmaterialer: (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-yl]-akrylsyre-*tert*-butylester (forbindelse C6) (2,13 g), TFA (10 ml); 24 timer.

Utbytte: 3,21 g (med 3 TFA salt), blekt brunt fast stoff

15 **B6 (E)-3-[1-(4-aminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid**

Til en blanding av 1 g av forbindelse C7 og 50 ml etanol tilsettes 0,57 ml hydrazinhydrat (80 %). Blandingens reflukses i 2,5 h. Etterpå avkjøles reaksjonsblandingen til omgivelsestemperatur og den resulterende hvite suspensjonen
 20 filtreres. Produktet i filtratet renses ved silikagel flashkromatografi.

B7 (E)-3-[1-(4-pyridin-4-ylfenylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre

Startende fra forbindelse C8 kan tittelforbindelsen oppnås ifølge forbindelse A1.

B8 (E)-3-{1-[4-(1H-pyrazol-4-yl)-fenylsulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylsyre

Startende fra forbindelse C9 kan tittelforbindelsen oppnås tilsvarende forbindelse A1.

25 **B9 (E)-3-[1-(4-pyridin-3-ylfenylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre**

Startende fra forbindelse C10 kan tittelforbindelsen oppnås tilsvarende forbindelse A1.

B10 (E)-3-(1-(bifenyl-3-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre

Startende fra forbindelse C11 kan tittelforbindelsen oppnås tilsvarende forbindelse A1.

B11 (E)-3-(1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre

30 Startende fra forbindelse C12 kan tittelforbindelsen oppnås tilsvarende forbindelse A1.

B12 (E)-3-(1-(4-pyrazol-1-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre

Startende fra forbindelse C13 kan tittelforbindelsen oppnås tilsvarende forbindelse A1.

B13 (E)-3-{1-[4-(morfolin-4-yl-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylsyre

Startende fra forbindelse C14 kan tittelforbindelsen oppnås tilsvarende forbindelse A1.

5 **B14 (E)-3-{1-[4-({[2-(-tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-[2-(1H-indol-3-yl)-etyl]-amino}-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid**

(E)-3-{1-[4-({[2-(-tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-[2-(1H-indol-3-yl)-etyl]-amino}-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylsyre (forbindelse C15) (1,15 g,
 10 1,16 mmol), HOBt·H₂O (171 mg, 1,16 mmol) og trietylamin (2 ml) løses i DMF (100 ml) ved romtemperatur. Etter tilsetning av EDC·HCl (786 mg, 3,48 mmol) omrøres blandingen i 1,5 timer. Deretter tilsettes O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-hydroksylamin (136 mg, 1,16 mmol) og omrøres i 17 timer. Etter inndamping og tilsetning av 200 ml vann ekstraheres blandingen med etylacetat. Den organiske fasen tørkes over
 15 natriumsulfat. Deretter filtreres den og inndampes. Råproduktet renses ved en silikagel flashkromatografi ved anvendelse av diklormetan-metanol-eluent.

C1 (E)-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre-tert-butylester

0,230 g natriumhydrid (60 %) suspenderes i 6 ml tetrahydrofuran under nitrogen ved -30 °C. 1,01 g (E)-3-(1H-pyrrol-3-yl)akrylsyre-tert-butylester (forbindelse D1) tilsettes
 20 til suspensjonen og varmes langsomt til romtemperatur og omrøres i 30 minutter. Etterpå avkjøles den igjen til -30 °C og 1,19 g p-toluensulfonylchlorid tilsettes og omrøres i 2,5 timer. Suspensjonen varmes langsomt ved romtemperatur og 40 ml mettet vandig natriumkloridløsning tilsettes. Blandingens ekstraheres med etylacetat. Den kombinerte organiske fasen tørkes over natriumsulfat (Na₂SO₄). Etterpå filtreres den og
 25 inndampes under vakuum. Råproduktet renses ved silikagel flashkromatografi ved anvendelse av en gradient av heksan-etylacetat fra 9:1 til 1:1 for å gi 1,60 g av tittelforbindelsen som et blekt gult fast stoff.

MS (ESI): 347,6 (MH⁺); 291,9 (MH⁺ - C₄H₉, 100 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,43 (s, 9H); 2,37 (s, 3H); 6,21 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H); 6,74 (m, *J* =
 30 3,1 Hz, 1H); 7,40 (m, *J*₁ = 15,9 Hz, *J*₂ = 12,7 Hz, *J*₃ = 3,2 Hz, 4H); 7,82 (m, *J* = 12,6 Hz, 3H)

C2 (E)-3-(1-fenylmetansulfonyl-1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre-tert-butylester

Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av denne forbindelsen er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse C1 med unntak av at produktet renses ved

silikagelflashkromatografi ved anvendelse av gradient av heksan/etylacetat fra 8:1 til 5:1.

Utgangsmaterialer: natriumhydrid 60 % (0,240 g), (E)-3-(1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre-*tert*-butylester (forbindelse D1) (1,01 g), α -toluensulfonylchlorid (1,19 g).

5 Reaksjonsbetingelser: -30 °C, 30 min; -30 °C, 2,5 timer.

Utbytte: 1,45 g, blekt gult fast stoff

MS (TSP): 346,3 ($M-H^+$, 100 %)

1H -NMR (DMSO- d_6): 1,47 (s, 9H); 5,00 (s, 2H); 6,21 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 6,72 (m, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 3,3$ Hz, 1H); 6,98 (m, $J = 5,3$, 1H); 7,09 (m, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 7,8$ Hz, 2H);
10 7,31 (m, $J_1 = 1,9$ Hz, $J_2 = 3,5$ Hz, $J_3 = 5,4$ Hz, $J_4 = 7,7$ Hz, $J_5 = 15,7$ Hz, 5H)

C3 (E)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre-*tert*-butylester

Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av denne forbindelsen er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse C1 med unntak av at produktet renses ved
15 silikagel flashkromatografi ved anvendelse av en gradient av petroleumseter/dietyler fra 7:1 til 1:1.

Utgangsmaterialer: natriumhydrid 60 % (0,207 g), (E)-3-(1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre-*tert*-butylester (forbindelse D1) (0,531 g), 4-bifenylysulfonylchlorid (0,834 g).

Reaksjonsbetingelser: -30 °C, 10 min; -30 °C, 30 min.

Utbytte: 1,05 g, blekt gult fast stoff

20 MS (ESI): 354,0 ($MH^+ - C_4H_9$, 100 %)

1H -NMR (DMSO- d_6): 1,45 (s, 9H); 6,26 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H); 6,80 (m, $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,47 (m, $J = 15,7$ Hz, 5H); 7,72 (m, $J = 1,8$ Hz, 2H); 7,87 (m, 1H), 7,92 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 8,09 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H)

C4 (E)-3-[1-(4-dimetyl-amino-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre-*tert*-butylester

Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av denne forbindelsen er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse C1 med unntak av at produktet renses ved
silikagelflashkromatografi ved anvendelse av en gradient av petroleumseter/dietyler fra 7:1 til 1:1.

30 Utgangsmaterialer: natriumhydrid 60 % (0,031 g), (E)-3-(1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre-*tert*-butylester (forbindelse D1) (0,100 g), 4-dimetyl-amino-benzensulfonylchlorid (0,145 g). Reaksjonsbetingelser: -30 °C, 45 min; -30 °C, 2,5 timer.

Utbytte: 0,160 g, blekt rødt fast stoff

MS (ESI): 376,8 (MH^+); 321,0 ($MH^+ - C_4H_9$, 100 %)

35 1H -NMR (DMSO- d_6): 1,42 (s, 9H); 3,00 (s, 6H); 6,19 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 6,72 (m, $J = 9,2$ Hz, 3H); 7,25 (m, 1H); 7,37 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 7,69 (m, $J = 9,1$ Hz, 3H)

C5 (E)-3-(1-[4-(((2-(1H-indol-2-yl)-etyl)-metyl-amino)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre-*tert*-butylester

1,50 g (E)-3-[1-(4-brommetyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre-*tert*-butylester (forbindelse D2) løses i 70 ml etanol ved romtemperatur. Etter tilsetning av 0,486 ml trietylamin og 696 mg omega-metyltryptamin omrøres det i 21 timer. Deretter inndampes løsningen under vakuum. Råproduktet renses ved silikagelflashkromatografi ved anvendelse av en gradient av heksan og etylacetat fra 5:1 - 2:1.

Utbytte: 1,08 g, blekt gult fast stoff

C6 (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-yl]-akrylsyre-*tert*-butylester

Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av denne forbindelsen er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse C5 med unntak av at produktet ble krystallisert i etanol.

Utgangsmaterialer: (E)-3-[1-(4-brommetyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre-*tert*-butylester (forbindelse D2) (3,94g), etanol (150 ml), dimetylamin (1,89 g)

Utbytte: 2,19 g, blekt gult fast stoff

C7 (E)-3-{1-[4-(1,3-diokso-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylsyre

Startende fra forbindelse D3 er fremgangsmåten som kan anvendes for denne fremstillingen analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse B4.

Tittelforbindelsen renses ved vasking med toluen.

Startende fra (E)-3-[1-(4-brom-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre-*tert*-butylester (forbindelse D4) og det passende borsyrenderivatet kan følgende forbindelser C8 og C9 oppnås ifølge forbindelse C10.

C8 (E)-3-[1-(4-pyridin-4-ylfenylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre-*tert*-butylester

C9 (E)-3-{1-[4-(1H-pyrazol-4-yl)-fenylsulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylsyre-*tert*-butylester

C10 (E)-3-[1-(4-pyridin-3-ylfenylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre-*tert*-butylester

0,18 g (E)-3-[1-(4-brom-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre-*tert*-butylester (forbindelse D4) og 62 mg 3-pyridylborsyre løses i 10 ml DME. En katalytisk mengde av bis-(trifenylfosfin-palladium(II)klorid og 0,6 ml av en vandig løsning av

natriumkarbonate tilsettes og blandingen varmes til reflukstemperatur natten over. Tittelforbindelsen isoleres ved hjelp av kromatografi.

C11 (E)-3-[1-(bifenyl-3-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre-*tert*-butylester

Startende fra (E)-3-(1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre-*tert*-butylester (forbindelse D1) og 3-bifenylsulfonylchlorid kjent i faget kan tittelforbindelsen oppnås analogt eller på lignende måte som beskrevet for forbindelse C1.

C12 (E)-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre-*tert*-butylester

Startende fra (E)-3-(1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre-*tert*-butylester (forbindelse D1) og 5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonylchlorid kjent i faget kan tittelforbindelsen oppnås analogt eller på lignende måte som beskrevet for forbindelse C1.

C13 (E)-3-[1-(4-pyrazol-1-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre-*tert*-butylester

Startende fra (E)-3-(1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre-*tert*-butylester (forbindelse D1) og 4-pyrazol-1-yl-benzensulfonylchlorid kjent i faget kan tittelforbindelsen oppnås analogt eller på lignende måte som beskrevet for forbindelse C1.

C14 (E)-3-{1-[4-(morfolin-4-yl-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3yl}-akrylsyre-*tert*-butylester

Startende fra forbindelse D2 og morfolin kan tittelforbindelsen oppnås analogt som beskrevet for forbindelse C5.

C15 (E)-3-{1-[4-({2-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl}-[2-(1H-indol-3-yl)-etyl]-amino}-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylsyre

(E)-3-{3-[4-({2-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl}-[2-(1H-indol-3-yl)-etyl]-amino}-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylsyre-*tert*-butylester (forbindelse D5) løses i diklormetan (50 ml). Deretter tilsettes TFA og blandingen omrøres i 26 timer. Etter inndamping vaskes residuet med toluen.

D1 (E)-3-(1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre-*tert*-butylester

5,29 g natriumhydrid 60 % suspenderes i 100 ml tetrahydrofuran under nitrogen ved -30 °C. 27,81 g *tert*-butyldifosfonoacetat settes til suspensjonen og varmes langsomt til romtemperatur og omrøres i 30 minutter. Etterpå avkjøles blandingen igjen ved -30 °C og det tilsettes 5,24 g 1H-pyrrol-3-karbaldehyd (forbindelse E1) og omrøres ved -30 °C i 30 minutter. Suspensjonen varmes langsomt til romtemperatur og 200 ml

vandig ammoniakkløsning tilsettes. Deretter ekstraheres det med etylacetat. Den kombinerte organiske fasen tørkes over Na_2SO_4 , filtreres og inndampes under vakuum. Råproduktet renses ved silikagelflashkromatografi ved anvendelse av en gradient av n-heksan-etylacetat fra 2:1 til 1:1 for å gi 9,68 g av tittelforbindelsen som et blekt gult fast stoff.

MS (EI): 193,1 (M^+); 137,1 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$, 100 %)

^1H -NMR (DMSO-d_6): 1,45 (s, 9H); 5,96 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H); 6,40 (m, 1H); 6,78 (m, 1H); 7,19 (m, 1H); 7,47 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H); 11,11 (bs, utskiftbar, 1H)

D2 (E)-3-[1-(4-brommetyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre-tert-butylester

4,25 g natriumhydrid (60 % styrke) suspenderes i 300 ml THF under nitrogen ved -30°C . 9,78 g (E)-3-(1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre-tert-butylester (forbindelse D1) tilsettes til suspensjonen og varmes langsomt til romtemperatur i løpet av 55 min. Etterpå avkjøles den igjen til -30°C og det tilsettes 13,98 g 4-(brommetyl)-

benzensulfonylchlorid og omrøres i 45 min. Deretter varmes den til romtemperatur og omrøres i 2 timer. Etter avkjøling til $0-5^\circ\text{C}$ tilsettes vann. Deretter ekstraheres blandingen med etylacetat og den organiske fasen tørkes over natriumsulfat. Den organiske fasen inndampes under vakuum. Råproduktet renses ved silikagel flashkromatografi ved anvendelse av en gradient av heksan og etylacetat fra 9:1- 7:1.

Utbytte: 17,21 g, blekt gult fast stoff

D3 (E)-3-{1-[4-(1,3-diokso-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmetyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylsyre-tert-butylester

10 g (E)-3-[1-(4-brommetyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre-tert-butylester (forbindelse D2) løses i aceton og 6,5 g kaliumftalimid tilsette og blandingen omrøres i 17,5 h. Suspensjonen filtreres og produktet renses ved krystallisering.

D4 (E)-3-[1-(4-brom-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre-tert-butylester
Startende fra forbindelse D1 og 4-brom-benzensulfonylchlorid kan tittelforbindelsen oppnås analogt som beskrevet for forbindelse D2.

D5 (E)-3-{1-[4-({[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-[2-(1H-indol-3-yl)-etyl]-amino}-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylsyre-tert-butylester

[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-[2-(1H-indol-3yl)-etyl]-amin (forbindelse E2) (830 mg, 2,60 mmol) løses i etanol (200 ml). (E)-3-[1-(4-brommetyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3yl]-akrylsyre-tert-butylester (forbindelse D4) (1,01 g, 2,37 mmol) tilsettes

og blandingen omrøres i 43 timer og inndampes. Residuet renses ved silikagelflashkromatografi ved anvendelse av petroleumseter-etereluent.

D6 (E)-3-[1-(3-brom-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre-tert-butylester

Startende fra forbindelse D1 og 3-brom-benzensulfonyl klorid kan tittelforbindelsen
5 oppnås analogt som beskrevet for forbindelse D4.

E1 1H-pyrrol-3-karbaldehyd

4,70 g dimetyl-(1H-pyrrol-3-ylmetylen)-ammoniumklorid (forbindelse F1) løses i 500 ml 5,0 % vandig natriumhydroksidløsning og omrøres i 4 timer ved omgivelsestemperatur. Etterpå ekstraheres reaksjonsblandingen grundig med CH₂Cl₂.
10 Den kombinerte organiske fasen tørkes Na₂SO₄. Deretter filtreres den og inndampes under vakuum. Råproduktet renses ved en silikagel flashkromatografi ved anvendelse av petroleumseter/dietyler 1:1 eluent for å gi 3,01 g av tittelforbindelsen som et blekt gult fast stoff.

MS (EI): 95,1 (M⁺, 100 %)

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 6,42 (dd, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 6,5 Hz, 1H) ; 6,90 (m, 1H), 7,69 (dd, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 6,4 Hz, 1H); 9,68 (s, 1H) ; 11,59 (bs, utskiftbar, 1H)

E2 [2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-[2-(1H-indol-3yl)-etyl]-amin

Tryptamin (3,34 g, 20,85 mmol) og t-butyldimetylsilyloksylacetaldehyd (2,44 g, 13,99 mmol) løses i diklormetan (200 ml) i 10 minutter. Blandingen avkjøles til 0 °C og den
20 tilsettes natriumtriacetoskyborhydrid (5,38 g, 25,38 mmol). Blandingen varmes langsomt til romtemperatur og omrøres i 18 timer. Deretter tilsettes vann og blandingen ekstraheres med diklormetan. Den organiske fasen tørkes over natriumsulfat, filtreres og inndampes. Råproduktet renses ved silikagelflashkromatografi ved anvendelse av diklormetan-metanol eluent.

25 **F1 Dimetyl-(1H-pyrrol-3-ylmetylen)-ammoniumklorid**

10,60 g (klormetylen)dimetylammoniumklorid og 6,25 g N-(triisopropylsilyl)-pyrrol suspenderes i 200 ml CH₂Cl₂ under nitrogen ved 0-5 °C. Suspensjonen varmes til 60 °C og omrøres i 30 minutter. Etterpå avkjøles blandingen til omgivelsestemperatur. Suspensjonen filtreres og vaskes med dietyler for å gi 5,67 g av tittelforbindelsen som
30 grått fast stoff.

MS (ESI): 123,3 (MH⁺, 100 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 3,55 (s, 3H) ; 3,63 (s, 3H) ; 6,82 (m, J₁ = 1,4 Hz, J₂ = 1,5 Hz, J₃ = J₄ = 4,8 Hz, 1H); 7,22 (dd, J₁ = 4,7 Hz, J₂ = 4,9, 1H), 8,00 (dd, J₁ = 1,6 Hz, J₂ = 1,7 Hz, 1H) ; 8,78 (s, 1H); 12,94 (bs, utskiftbar, 1H)

Kommersiell anvendbarhet

N-sulfonylpyrrolderivatene med formel I eller saltene av disse forbindelsene har verdifulle farmakologiske egenskaper ved å inhibere histondeacetylaseaktivitet og funksjon.

- 5 Histondeacetylase (HDAC) betyr et enzym med en aktivitet mot ϵ -acetylgruppen i lysinresiduer inne i et substratprotein. HDAC-substrater er histon H2A-, H2B-, H3- eller H4-proteiner og –isoformer, men substratproteiner forskjellige fra histoner som, men ikke begrenset til, varmesjokkprotein 90 (Hsp90), tubulin eller tumorundertrykkerprotein p53 finnes. Spesielt katalyserer histondeacetylaser
- 10 hydrolysen av ϵ -acetylgruppen i lysinresiduer inne i disse substratproteiner, som danner den frie aminogruppen i lysin.

- Inhibering av histondeacetylase av forbindelser ifølge denne oppfinnelsen betyr å inhibere aktiviteten og funksjonen til én eller flere HDAC-isoenzymer, spesielt isoenzymer valgt fra de så langt kjente histondeacetylaserne, nemlig HDAC 1, 2, 3 og 8
- 15 (klasse I) og HDAC 4, 5, 6, 7, 10 (klasse II), HDAC 11 samt den NAD⁺avhengige klasse III (Sir2-homologer). I noen foretrukne utførelsesformer er denne inhiberingen minst omkring 50 %, mer foretrukket minst 75 % og enda mer foretrukket over 90 %. Fortrinnsvis er denne inhiberingen spesifikk for en spesifikk histondeacetylaseklasse (f.eks. HDAC klasse I-enzym), et utvalg av isoenzymer av høyest patofysiologisk
 - 20 relevans (f.eks. HDAC1, 2, 3-enzym) eller et enkelt isoenzym (f.eks. HDAC 1-enzymet). Betegnelsen histondeacetylaseinhibitor anvendes for å identifisere en forbindelse i stand til å samvirke med en histondeacetylase og inhibere dens aktivitet, spesielt dens enzymatiske aktivitet. I denne sammenheng definerer “hovedgruppe” residuene inne i en histondeacetylaseinhibitor ansvarlig for å samvirke med det aktive
 - 25 enzymsetet, f.eks. Zn²⁺-ionet.

- Inhiberingen av histondeacetylaser bestemmes i biokjemiske assayer av ulike formater og kilder for enzymatisk aktivitet. HDAC-aktivitet anvendes enten avledet fra nukleære eller cellulære ekstrakter eller ved heterologt ekspresjon av definerte HDAC-
- 30 isoenzymer i E.coli, insektceller eller pattedyrceller. Da HDAC er aktiv i multiproteinkomplekser og danner homo- og heterodimerer, er nukleære ekstrakter avledet fra humane cancerceller, for eksempel den humane livmorhalskarsinomcellelinjen HeLa, foretrukne. Disse nukleære ekstraktene inneholder klasse I- og klasse II-enzym, men er anriket klasse I-enzym. For ekspresjon av rekombinante HDAC-isoenzymer er pattedyrekspresjonssystemer som HEK293-celler

foretrukne. HDAC-isoenzymet uttrykkes som et fusjonsprotein med et affinitetsmerke, som FLAG-epitopen. Ved affinitetskromatografi renses det merkede proteinet alene eller i kompleks med endogene proteiner (f.eks. andre HDAC-isoenzmyer og koaktivatorer/plattformproteiner).

- 5 De biokjemiske assayene er godt beskrevet og velkjent for fagmannen. Som substrater anvendes histonproteiner, peptider avledet fra histonproteiner eller andre HDAC-substrater samt acetylte lysinmemetika. Ett foretrukket promiskuøst HDAC-substrat er tripeptidet Ac-NH-GGK(Ac), koblet med fluorfor 7-aminometylkumarinen (AMC).

- 10 Beskrivelsen vedrører ytterligere anvendelsen av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen for å inhibere histondeacetylaseaktivitet i celler og vev, som forårsaker hyperacetylering av substratproteiner og som funksjonell konsekvens for eksempel induksjonen eller undertrykkelsen av genekspresjon, induksjon av proteindegradering, cellesyklusstans, induksjon av differensiering og/eller induksjon av apoptose.

- 15 “Cellulær aktivitet av en histondeacetylaseinhibitor betyr enhver cellulær effekt forbundet med histondeacetylaseinhibering, spesielt proteinhyperacetylering, transkripsjonell undertrykkelse og -aktivering, induksjon av apoptose, differensiering og/ eller cytotoxisitet.

- 20 Betegnelsen “induksjon av apoptose” og analoge betegnelser anvendes for å identifisere en forbindelse som utfører programmert celledød i celler kontaktet med den forbindelsen. Apoptose er definert ved komplekse biokjemiske hendelser inne i den kontaktede cellen, slik som aktiveringen av cysteinspesifikke proteinaser (“kaspaser”) og fragmenteringen av kromatin. Induksjon av apoptose i celler kontaktet med forbindelsen kan ikke nødvendigvis kobles med inhibering av celleproliferasjon eller celledifferensiering. Fortrinnsvis er inhiberingen av proliferasjon, induksjon av
25 differensiering og/eller induksjon av apoptose spesifikk for celler med avvikende cellevekst.

“Cytotoxisitet” betyr generelt å stanse proliferasjon og/eller indusere apoptotisk celledød *in vitro* i pattedyrceller, spesielt humane cancerceller.

- 30 “Induksjon av differensiering” defineres som en prosess med cellulær reprogrammering som fører til en reversibel eller irreversibel cellesyklusstans i G0 og re-ekspresjon av en delmengde av gener typiske for en visse spesialisert normal celletype eller vev (f.eks. re-ekspresjon av melkefettproteiner og fett i pattedyrs karsinomceller).

Assayer for kvantifisering av celleproliferasjon, apoptose eller differensiering er velkjente for eksperter og teknikkens stand. For eksempel kvantifiseres metabolsk aktivitet som er knyttet til cellulær proliferasjon ved anvendelse av Alamar Blue-/Resazurin-assayet (O'Brian et al. Eur j Biochem 267, 5421-5426, 2000) og induksjon av apoptose kvantifiseres ved måling av kromatinfragmentering med celledøddeteksjonen ELISA kommersialisert av Roche. Eksempler på cellulære assayer for bestemmelsen av hyperacetylering av HDAC-substrater er gitt ved å måle kjernehistonacetylering ved anvendelse av spesifikke antistoffer ved Western-blotting, reporter genassayer ved anvendelse av respektive responsive promotere eller promoterelementer (f.eks. p21- promotoren eller sp1-setet som responsivt element) eller til sist ved bildeanalyse igjen ved anvendelse av acetyleringspesifikke antistoffer for kjernehistonproteiner.

Forbindelser ifølge denne oppfinnelsen kan være kommersielt anvendbare grunnet deres HDAC-inhibitoriske, antiproliferative og/eller apoptoseinduserende aktivitet, som kan være fordelaktig i terapien av sykdommer responsive dertil, slik som for eksempel enhver av sykdommene nevnt heri.

Beskrivelsen vedrører ytterligere en fremgangsmåte for å inhibere eller behandle celleneoplasi ved administrasjon av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen til et pattedyr, spesielt et menneske med behov for slik behandling. En "neoplasi" er definert ved celler som viser aberrant celleproliferasjon og/eller overlevelse og/eller en blokkering av differensiering. Betegnelsen neoplasi inkluderer "benign neoplasi" som er beskrevet ved hyperproliferasjon av celler, ute av stand til å danne en aggressiv, metastaserende tumor *in vivo*, og på den annen side "malign neoplasi" som er beskrevet ved celler med multiple cellulære og biokjemiske misdannelser, i stand til å danne en systemisk sykdom, for eksempel å danne tumormetastase i fjerntliggende organer.

N-sulfonylpyrrolderivatene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes fortrinnsvis for behandlingen av malign neoplasi, også beskrevet som cancer, karakterisert ved tumorceller som til slutt metastaserer inn i distinkte organer eller vev. Eksempler på malign neoplasi behandlet med N-sulfonylpyrrolderivatene ifølge foreliggende oppfinnelse inkluderer faste og hematologiske tumorer. Faste tumorer eksemplifiseres ved tumorer i brystet, blæren, beina, hjernen, sentral- og det perifere nervesystemet, kolon, endokrine kjertler (for eksempel tyroid og adrenalkorteks), spiserøret, endometrium, kimceller, hode og hals, nyre, lever, lunge, strupehode og hypofarynx, mesoteliom, eggstokk, bukspyttkjertel, prostata, endetarm, nyre-, tynntarm, bløtvev,

testikkel, magesekk, hud, urinleder, vagina og vulva. Malign neoplasi inkluderer arvede
 cancere eksemplifisert ved retinoblastom og Wilms tumor. I tillegg inkluderer malign
 neoplasi primære tumorer i de nevnte organene og tilsvarende sekundære tumorer i
 fjerntliggende organer ("tumormetastaser"). Hematologiske tumorer er eksemplifisert
 5 ved aggressive og indolente former for leukemi og lymfom, nemlig ikke-
 Hodgkinssykdom, kronisk og akutt myeloisk leukemi (CML/AML), akutt lymfoblastisk
 leukemi (ALL), Hodgkins sykdom, multipel myelom og T-cellelymfom. Også
 inkludert er myelodysplastisk syndrom, plasmacelleneoplasi, paraneoplastiske
 syndromer, cancere med ukjent primærsete samt AIDS-relaterte ondartetheter.

10 Neoplastisk celleproliferasjon kan også påvirke normal celleatferd og organfunksjon.
 For eksempel induseres dannelsen av nye blodkar, en prosess beskrevet som
 neovaskularisering, av tumorer eller tumormetastaser. N-sulfonylpyrrolderivatene som
 beskrevet heri kan være kommersielt anvendbare for behandling av patofysiologisk
 relevante prosesser forårsaket av benign eller neoplastisk celleproliferasjon, slik som,
 15 men ikke begrenset til neovaskularisering ved ufysiologisk proliferasjon av vaskulære
 endotelceller.

Medikamentresistens er spesielt viktig for den ofte forekommende svikten i standard
 cancerterapeutika. Denne medikamentresistensen forårsakes av forskjellige cellulære
 og molekylære mekanismene som overekspresjon av medikamentutstrømningspumper,
 20 mutasjon inne i det cellulære målproteinene eller fusjonsproteinene dannet ved
 kromosomtranslokasjoner. Den kommersielle anvendbarheten til N-
 sulfonylpyrrolderivatene ifølge foreliggende oppfinnelse er ikke begrenset til
 førstelinjebehandling av pasienter. Pasienter med resistens overfor
 cancerkemoterapeutika eller målspesifikke anticancermedikamenter kan også være
 25 mottakelige for behandling med disse forbindelsene for eksempel andre- eller
 tredjelinje behandlingssykluser. Et fremtredende eksempel er gitt ved akutt
 promyelocytiske leukemipasienter med PML-RAR α -fusjonsprotein, resistent overfor
 standard terapi med retinoider. Disse pasientene kan resensibiliseres overfor retinoider
 ved behandling med HDAC-inhibitorske medikamenter slik som N-
 30 sulfonylpyrrolderivatene ifølge foreliggende oppfinnelse.

Beskrivelsen tilveiebringer ytterligere en fremgangsmåte for å behandle et pattedyr,
 spesielt et menneske, som bærer en sykdom forskjellig fra cellulær neoplasi, sensitiv
 overfor histondeacetylaseinhibitorterapi omfattende å administrere til pattedyret en
 farmakologisk aktiv og terapeutisk effektiv og tolerabel mengde av en forbindelse ifølge
 35 denne oppfinnelsen. Disse ikke-maligne sykdommene inkluderer
 (i) artropati og osteopatologiske tilstander slik som revmatoid artritt, osteoartritt,

urinsyregikt, polyartritt og psoriatisk artritt, og

(ii) systemisk lupus erythematosus,

(iii) glattmuskelcelleproliferasjon inklusive vaskulære proliferative forstyrrelser, aterosklerose og restenose

- 5 (iv) inflammatoriske tilstander og dermale tilstander slik som ulcerøs colitt, Chrons sykdom, allergisk rhinitt, allergisk dermatitt, cystisk fibrose, kronisk bronkitt og astma
- (v) endometriose, livmorfibroider, endometrial hyperplasi og benign prostatahyperplasi
- (vi) hjertedysfunksjon
- (vii) inhiberende immunosuppressive tilstander som HIV-infeksjoner
- 10 (viii) nevropatologiske forstyrrelser som Parkinson sykdom, Alzheimers sykdom eller polyglutaminrelaterte forstyrrelser
- (ix) patologiske tilstander mottakelige for behandling ved forsterking av endogen genekspresjon, samt fremming av transgenekspresjon i genterapi.

- 15 Foreliggende beskrivelse inkluderer ytterligere en fremgangsmåte for behandlingen av pattedyr, inklusive mennesker som lider av en av de ovennevnte tilstandene, sykdommene, forstyrrelsene eller sykdommene. Fremgangsmåten er karakterisert ved at en farmakologisk aktiv og terapeutisk effektiv og tolerabel mengde av ett eller flere av N-sulfonylpyrrolderivatene nevnt over, eller et salt av forbindelsene med formel I, som fungerer ved å inhibere histondeacetylaser og, ved å regulere proteinacetylering
- 20 induserer ulike cellulære effekter, spesielt induksjon eller undertrykkelse av genekspresjon, stanse celleproliferasjon og/eller indusere apoptose, administreres til individet med behov for en slik behandling.

- Beskrivelsen inkluderer ytterligere en fremgangsmåte for å behandle sykdommer og/eller forstyrrelser som reagerer på eller er sensitive for inhiberingen av
- 25 histondeacetylaser, spesielt de sykdommene nevnt over, slik som for eksempel cellulær neoplasi eller sykdommer forskjellige fra cellulær neoplasi som indikert over, i pattedyr, inklusive mennesker, som lider derav omfattende å administrere til pattedyrene med behov for det en farmakologisk aktiv og terapeutisk effektiv og tolerabel mengde av en eller flere av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.

- 30 Foreliggende beskrivelse inkluderer ytterligere en terapeutisk fremgangsmåte nyttig for å modulere proteinacetylering, genekspresjon, celleproliferasjon, celledifferensiering og/eller apoptose *in vivo* i sykdommer nevnt over, spesielt cancer, omfattende å administrere til et individ med behov for slik terapi en farmakologisk aktiv og terapeutisk effektiv og tolerabel mengde av ett eller flere av de ovennevnte N-

sulfonylpyrrolderivatene, eller saltene av forbindelsene med formel I, som fungerer ved å inhibere histondeacetylaser.

Foreliggende beskrivelse tilveiebringer ytterligere en fremgangsmåte for å regulere endogen eller heterolog promotoraktivitet ved å kontakte en celle med en forbindelse med formel I som nevnt over.

Beskrivelsen inkluderer ytterligere en fremgangsmåte for å behandle sykdommer, spesielt de sykdommene nevnt over, i pattedyr inklusive mennesker som lider derav, omfattende å administrere til pattedyrene med behov for det en terapeutisk effektiv og tolerabel mengde av én eller flere av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, eventuelt samtidig, sekvensielt eller separat med ett eller flere ytterligere terapeutiske midler, slik som for eksempel de nevnt under.

Oppfinnelsen vedrører ytterligere anvendelsen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse for fremstillingen av farmasøytiske sammensetninger som anvendes for behandlingen og/eller profylasken av sykdommene, forstyrrelsene, lidelsene og/eller tilstandene som nevnt heri.

Beskrivelsen vedrører ytterligere anvendelsen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse for fremstillingen av farmasøytiske sammensetninger som anvendes for behandlingen og/eller profylaksen av sykdommer og/eller forstyrrelser som reagerer på eller er sensitive for inhiberingen av histondeacetylaser, spesielt de sykdommene nevnt over, slik som for eksempel cellulær neoplasi eller sykdommer forskjellige fra cellulær neoplasi som indikert over.

Beskrivelsen vedrører ytterligere anvendelsen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse for fremstillingen av farmasøytiske sammensetninger med histondeacetylaseinhibitorisk aktivitet.

Oppfinnelsen vedrører ytterligere anvendelsen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse for fremstillingen av farmasøytiske sammensetninger for å inhibere eller behandle cellulær neoplasi, slik som for eksempel benign eller malign neoplasi, for eksempel cancer.

Oppfinnelsen vedrører ytterligere anvendelsen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse for fremstillingen av farmasøytiske sammensetninger for behandlingen av

en sykdom forskjellig fra en cellulær neoplasie og sensitive for histondeacetylaseinhibitorer, slik som de ikke-maligne sykdommene nevnt over.

- Beskrivelsen vedrører ytterligere anvendelsen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse for fremstillingen av farmasøytiske sammensetninger for å inhibere
- 5 histondeacetylaseaktivitet i behandlingen av sykdommer som reagerer på inhiberingen eller de funksjonelle konsekvensene derav.

- Beskrivelsen vedrører ytterligere en fremgangsmåte for å behandle, forebygge eller bedre sykdommene, forstyrrelsene, lidelsene og/eller tilstandene nevnt heri i et pattedyr, spesielt en human pasient, omfattende å administrere en farmakologisk aktiv og
- 10 terapeutisk effektiv og tolerabel mengde av én eller flere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse til pattedyret med behov for det.

Oppfinnelsen vedrører ytterligere forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen for anvendelse i behandlingen og/eller profylakse av sykdommer, spesielt de nevnte sykdommene.

- 15 Oppfinnelsen vedrører ytterligere farmasøytiske sammensetninger omfattende én eller flere av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel.

Beskrivelsen vedrører ytterligere farmasøytiske sammensetninger ifølge denne oppfinnelsen med histondeacetylaseinhibitorisk aktivitet.

- 20 Beskrivelsen vedrører ytterligere farmasøytiske sammensetninger ifølge denne oppfinnelsen med apoptosinduserende aktivitet.

Beskrivelsen vedrører ytterligere farmasøytiske sammensetninger ifølge denne oppfinnelsen med antiproliferativ aktivitet.

- Oppfinnelsen vedrører ytterligere anvendelse av en farmasøytisk sammensetning
- 25 omfattende én eller flere av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel i fremstillingen av et farmasøytisk produkt, slik som for eksempel en kommersiell pakking, for anvendelse i behandlingen og/eller profylaksen av sykdommene som nevnt.

I tillegg vedrører beskrivelsen en produksjonsartikkel, som omfatter innpakningsmateriale og et farmasøytisk middel inneholdt i innpakningsmaterialet, hvori det farmasøytiske midlet er terapeutisk effektivt for å inhibere effektene av histondeacetylaser, bedre symptomene på en histondeacetylasemediert forstyrrelse, og
 5 hvori innpakningsmaterialet omfatter en etikett eller et pakningsinnlegg som indikerer at det farmasøytiske midlet er nyttig for å forebygge eller behandle histondeacetylasemedierte forstyrrelser, og hvori det farmasøytiske midlet omfatter én eller flere forbindelser med formel I ifølge oppfinnelsen. Innpakningsmaterialet, etiketten og pakningsinnlegget er på annen måte parallelt eller ligner det som generelt
 10 anses som standard innpakningsmateriale, etiketter og pakningsinnlegg for farmasøytika med beslektet anvendbarhet.

De farmasøytiske sammensetningene ifølge denne oppfinnelsen fremstilles ved fremgangsmåter som er kjente *per se* og kjent for fagmannen. Som farmasøytiske sammensetninger anvendes forbindelsene ifølge oppfinnelsen (= aktive forbindelser)
 15 enten som sådan, eller fortrinnsvis i kombinasjon med passende farmasøytiske hjelpestoffer og/eller eksipienser, for eksempel i form av tabletter, belagte tabletter, kapsler, små kapsler, stikkpiller, plaster (for eksempel som TTS), emulsjoner, suspensjoner, geler eller løsninger, det aktive forbindelsesinnholdet er fordelaktig mellom 0,1 og 95 % og der, ved det passende valget av hjelpestoffer og/eller
 20 eksipienser, en farmasøytisk administrasjonsform (for eksempel en forsinket frigivelsesform eller en enterisk form) nøyaktig tilpasset til den aktive forbindelsen og/eller til den ønskede virkningsinntreden kan oppnås.

Fagmannen er kjent med hjelpestoffer, vehikler, eksipienser, fortynningsmidler, bærere eller adjuvanter som er passende for de ønskede farmasøytiske formuleringene,
 25 preparatene eller sammensetningene på grunn av hans/hennes ekspertkunnskap. I tillegg til løsemidler, geldannere, salvebaser og andre aktive forbindelseseksipienser, kan for eksempel antioksidanter, dispergeringsmidler, emulgeringsmidler, konserveringsmidler, løselighetsformidlere, fargestoffer, kompleksdannere eller gjennomtrengingspromotorer anvendes.

Avhengig av den spesielle sykdommen som skal behandles eller forhindres, kan eventuelt ytterligere terapeutisk aktive midler, som normalt administreres for å behandle eller forebygge den sykdommen, koadministreres med forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse. Anvendt heri er ytterligere terapeutiske midler som normalt administreres for å behandle eller forebygge en spesiell sykdom kjent som passende for sykdommen
 35 som behandles.

I et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse kan N-sulfonylpyrrolderivatene ifølge denne oppfinnelsen eller saltene av forbindelsene med formel I, som fungerer ved å inhibere histondeacetylaser kombineres med standard terapeutiske midler anvendt for behandlingen av sykdommene nevnt over. I en spesiell utførelsesform kan N-

5 sulfonylpyrrolderivatene kombineres med ett eller flere anticancermidler kjent i faget, slik som for eksempel kjemoterapeutiske og/eller målspesifikke anticancermidler kjent i faget.

Eksempler på kjente kjemoterapeutiske anticancermidler anvendt i cancerterapi inkluderer, men er ikke begrenset til

- 10 (i) alkylerings-/karbamyleringsmidler slik som Cyklofosfamid (Endoxan®), Ifosfamid (Holoxan®), Tiotepa (Tiotehpa Lederle®), Melfalan (Alkeran®) eller kloroetylnitrosourea (BCNU);
- (ii) platinaderivater som cis-platin (Platinex® BMS), oksaliplatin eller karboplatin (Cabroplat® BMS);
- 15 (iii) antimitotiske midler/tubulininhibitorer slik som vincaalkaloider (vinkristin, vinblastin, vinorelbin), taksaner slik som Taksol (Paclitaxel®), Taksoter (Docetaxel®) og analoger samt nye formuleringer og konjugater derav;
- (iv) topoisomeraseinhibitorer slik som antracykliner (eksemplifisert ved Doksorubicin/Adriblastin®), epipodofyllotoksiner (eksemplifisert ved
- 20 Etoposid/Etopophos®) og kamptotecinanaloger (eksemplifisert ved Topotekan/Hycamtin®);
- (v) pyrimidinantagonister slik som 5-fluoruracil (5-FU), Capecitabine (Xeloda®), Arabinosylcytosin/Cytarabin (Alexan®) eller Gemcitabin (Gemzar®);
- (vi) purinantagonister slik som 6-merkaptopurin (Puri-Nethol®), 6-tioguanin eller
- 25 fludarabin (Fludara®) og til slutt
- (vii) folinsyreantagonister slik som metotreksat (Farmitrexat®).

Eksempler på målspesifikke anticancermedikamentklasser anvendt i eksperimentell eller standard cancerterapi inkluderer, men er ikke begrenset til

- 30 (i) kinaseinhibitorer slik som for eksempel Glivec (Imatinib®), ZD-1839/Iressa (Gefitinib®), Bay43-9006 (Sorafenib®), SU11248 (Sutent®) eller OSI-774 / Tarceva (Erlotinib®);
- (ii) proteasominhibitorer slik som PS-341 (Velcade®);
- (iii) varmesjokkprotein 90-inhibitorer slik som 17-allylaminogeldanamycin (17-AAG);
- (iv) vaskulære målsøkende midler (VTAs) og antiangiogene medikamenter slik som
- 35 VEGF-antistoffet Avastin (Bevacizumab®) eller KDR-tyrosinkinaseinhibitoren PTK787/ZK222584 (Vatalanib®);

- (v) monoklonale antistoffer slik som Herceptin (Trastuzumab®) eller MabThera/Rituxan (Rituximab®), mutanter samt konjugater av monoklonale antistoffer og antistoff-fragmenter;
- (vi) oligonukleotidbaserte terapeutika slik som G-3139/Genasense (Oblimersen®);
- 5 (vii) proteaseinhibitorer;
- (viii) hormonterapeutika slik som antiøstrogener (for eksempel Tamoxifen), antiandrogener (for eksempel Flutamid eller Casodex), LHRH-analoger (for eksempel Leuprolide, Goserelin eller Triptorelin) og aromataseinhibitorer.

Andre kjente anticancermidler som kan anvendes for kombinasjonsterapi inkluderer

10 bleomycin, retinoider slik som alle trans-retinonsyre (ATRA), DNA-metyltransferaseinhibitorer slik som 2-deoksycytidinderivatet Decitabine (Docagen®), alanosin, cytokiner slik som interleukin-2, interferoner slik som interferon $\alpha 2$ eller interferon- γ , TRAIL, DR4/5-agonistiske antistoffer, FasL- og TNF-R-agonister og til slutt histondeacetylaseinhibitorer forskjellige fra sulfonylpyrroliderivatene som

15 beskrevet i foreliggende oppfinnelse slik som SAHA, PDX101, MS275, MGCD0103, Depsipeptid/FK228, NVP-LBH589, valproinsyre (VPA) og butyrater.

Som mønstergyldige anticancermidler for anvendelse i kombinasjon med forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen i koterapiene nevnt heri kan følgende medikamenter nevnes uten å være begrenset detalj, 5 FU, aktinomycin D, ABARELIX, ABCIXIMAB,

20 ACLARUBICIN, ADAPALEN, ALEMTUZUMAB, ALTRETAMIN, AMINOGLUTETIMID, AMIPRILOSE, AMRUBICIN, ANASTROZOL, ANCITABIN, ARTEMISININ, AZATIOPRIN, BASILIXIMAB, BENDAMUSTIN, BICALUTAMID, BLEOMYCIN, BROXURIDIN, BUSULFAN, CAPECITABIN, KARBOPLATIN, CARBOQUONE, CARMUSTIN, CETRORELIX, KLORAM-

25 BUCIL, CHLORMETHINE, CISPLATIN, CLADRIBIN, KOMIFEN, CYKLOFOSFAMID, DACARBAZIN, DACLIZUMAB, DACTINOMYCIN, DAUNORUBICIN, DESLORELIN, DEXRAZOXAN, DOCETAXEL, DOXIFLURIDIN, DOKSORUBICIN, DROLOXIFEN, DROSTANOLON, EDELFOSIN, EFLORNITHIN, EMITEFUR, EPIRUBICIN, EPITIOSTANOL,

30 EPTAPLATIN, ERBITUX, ESTRAMUSTIN, ETOPOSID, EKSEMESTAN, FADROZOL, FINASTERID, FLOXURIDIN, FLUCYTOSINE, FLUDARABIN, FLUOROURACIL, FLUTAMID, FORMESTAN, FOSCARNET, FOSFESTROL, FOTEMUSTIN, FULVESTRANT, GEFITINIB, GEMCITABIN, GLIVEC, GOSERELIN, GUSPERIMUS, HERCEPTIN, IDARUBICIN, IDOXURIDIN,

35 IFOSFAMID, IMATINIB, IMPROSULFAN, INFLIXIMAB, IRINOTECAN, LANREOTID, LETROZOL, LEUPRORELIN, LOBAPLATIN, LOMUSTIN,

MELFALAN, MERKAPTOPURIN, METHOTREXAT, METUREDEPA, MIBOPLATIN, MIFEPRISTON, MILTEFOSIN, MIRIMOSTIM, MITOGUAZON, MITOLACTOL, MITOMYCIN, MITOXANTRON, MIZORIBIN, MOTEXAFIN, NARTOGRASTIM, NEBAZUMAB, NEDAPLATIN, NILUTAMID, NIMUSTIN, 5 OKTREOTID, ORMELOXIFEN, OXALIPLATIN, PAKLITAXEL, PALIVIZUMAB, PEGASPARGASE, PEGFILGRASTIM, PENTETREOTIDE, PENTOSTATIN, PERFOSFAMID, PIPOSULFAN, PIRARUBICIN, PLICAMYCIN, PREDNIMUSTIN, PROCARBAZIN, PROPAGERMANIUM, PROSPIDIUMKLORID, RALTITREXED, RANIMUSTIN, RANPIRNASE, RASBURIKASE, RAZOXAN, RITUXIMAB, 10 RIFAMPICIN, RITROSULFAN, ROMURTID, RUBOXISTAURIN, SARGRAMOSTIM, SATRAPLATIN, SIROLIMUS, SOBUZOXAN, SPIROMUSTIN, STREPTOZOCIN, TAMOKSIFEN, TASONERMIN, TEGAFUR, TEMOPORFIN, TEMOZOLOMID, TENIPOSID, TESTOLACTON, TIOTEPA, THYMALFASIN, TIAMIPRIN, TOPOTECAN, TOREMIFEN, TRASTUZUMAB, TREOSULFAN, 15 TRIAZIQUON, TRIMETREXAT, TRIPTORELIN, TROFOSFAMID, UREDEPA, VALRUBICIN, VERTEPORFIN, VINBLASTIN, VINKRISTIN, VINDESIN, VINORELBIN og VOROZOL.

Fagmannen er med utgangspunkt i hans/hennes fagkunnskap klar over den totale daglige doseringen(e) og administrasjonsformen(e) av de(t) ytterligere terapeutiske 20 midlet(-ene) som koadministreres. Den totale daglige doseringen(e) kan variere innenfor et stort område.

Ved utøvelse av foreliggende oppfinnelse og avhengig av detaljene, de karakteristiske trekkene eller formålene ved deres anvendelser nevnt over, kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse administreres i kombinasjonsterapi separat, sekvensielt, 25 samtidig eller kronologisk om hverandre (for eksempel som kombinerte enhetsdoseringsformer, som separate enhetsdoseringsformer eller som tilstøtende atskilte enhetsdoseringsformer, som faste eller ikke-faste kombinasjoner, som kit-avdeler eller som tilsetninger) med én eller flere standardterapeutika, spesielt kjemoterapeutiske eller målspesifikke anticancermidler kjent i faget, slik som de nevnt 30 over.

Således er et ytterligere aspekt ifølge foreliggende beskrivelse en kombinasjon eller farmasøytisk sammensetning omfattende en første aktiv ingrediens, som er et N-sulfonylpyrrolderivat ifølge denne oppfinnelsen eller et salt derav, en andre aktiv ingrediens, som er en standardterapeutikum kjent i faget, spesielt kjemoterapeutisk eller 35 målspesifikt anticancermiddel kjent i faget, slik som ett av dem nevnt over, og eventuelt

en farmakologisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel og/eller eksipiens for sekvensiell, separat, samtidig eller kronologisk forskjøvet anvendelse i terapi i enhver rekkefølge, for eksempel for å behandle, forebygge eller bedre sykdommer som reagerer på HDAC-inhibitorbehandling i en pasient, slik som de nevnte sykdommene, 5 forstyrrelsene eller lidelsene, spesielt cancer.

I denne sammenheng vedrører foreliggende oppfinnelse ytterligere en kombinasjon omfattende en første aktiv ingrediens, som er minst én forbindelse ifølge denne oppfinnelsen, og en andre aktiv ingrediens, som er minst ett standardterapeutikum kjent i faget, for eksempel et anticancermiddel kjent i faget, slik som for eksempel ett eller 10 flere av de nevnt over, for separat, sekvensiell, samtidig eller kronologisk forskjøvet anvendelse i terapi, slik som for eksempel i terapi av de sykdommene nevnt heri.

Betegnelsen “kombinasjon” ifølge denne oppfinnelsen kan være til stede som en fast kombinasjon, en ikke-fast kombinasjon eller et kit-av-deler.

En “fast kombinasjon” er definert som en kombinasjon hvori den første aktive ingrediensen og den andre aktive ingrediensen er til stede sammen i en enhetsdosering eller i en enkelt enhet. Ett eksempel på en “fast kombinasjon” er en farmasøytisk sammensetning, hvori den første aktive ingrediensen og den andre aktive ingrediensen er til stede i tilsetning for simulatn administrasjon, slik som i en formulering. Et annet eksempel på en “fast kombinasjon” er en farmasøytisk kombinasjon, hvori den første 20 aktive ingrediensen og den andre aktive ingrediensen er til stede i en enhet uten å være i tilsetning.

Et “kit-av-deler” er definert som en kombinasjon, hvori den første aktive ingrediensen og den andre aktive ingrediensen er til stede i mer enn en enhet. Et eksempel på en “kit-av-deler” er en kombinasjon, hvori den første aktive ingrediensen og den andre aktive 25 ingrediensen er til stede hver for seg. Komponentene av kit-av-deler kan administreres separat, sekvensielt, samtidig eller kronologisk forskjøvet.

Den første og andre aktive ingrediensen i en kombinasjon eller kit-av-deler ifølge denne oppfinnelsen kan tilveiebringes som separate formuleringer (dvs. uavhengig av hverandre), som deretter bringes sammen for samtidig, sekvensiell, separat eller 30 kronologisk forskjøvet anvendelse i kombinasjonsterapi; eller pakket og presentert sammen som separate komponenter i en kombinasjonspakke for samtidig, sekvensiell, separat eller kronologisk forskjøvet anvendelse i kombinasjonsterapi.

Typen farmasøytisk formulering av den første og andre ingrediensen i en kombinasjon eller kit-av-deler ifølge denne oppfinnelsen kan være lik, dvs. begge ingrediensene formuleres i separate tabletter eller kapsler, eller kan være forskjellig, dvs. tilpasset for forskjellige administrasjonsformer, slik som for eksempel en aktiv ingrediens er formulert som tablett eller kapsel og den andre er formulert for eksempel intravenøs administrasjon.

Mengdene av den første og andre ingrediensen i kombinasjonene, sammensetningene eller kitene ifølge denne oppfinnelsen kan sammen omfatte en terapeutisk effektiv mengde for behandlingen, profylaksen eller bedringen av en sykdom som reagerer på eller er sensitiv for inhiberingen av histondeacetylaser, spesielt en av sykdommene nevnt heri.

En ytterligere aspekt ifølge foreliggende oppfinnelse er en kombinasjon omfattende, i ikke-fast form, ett eller flere N-sulfonylpyrrolderivater ifølge denne oppfinnelsen eller saltene derav, og ett eller flere standard terapeutikum kjent i faget, spesielt kjemoterapeutikum eller målspesifikke anticancermidler kjent i faget, slik som de nevnt over, for sekvensiell, separat, samtidig eller kronologisk forskjøvet anvendelse i terapi i enhver rekkefølge, for eksempel for å behandle, forebygge eller bedre i en pasient sykdommer som reagerer på HDAC-inhibitorbehandling, slik som de nevnte sykdommene, forstyrrelsene eller lidelsene, spesielt cancer. Eventuelt omfatter kombinasjonen instruksjoner for dens anvendelse i terapi.

En ytterligere aspekt ifølge foreliggende beskrivelse er et kombinert preparat, slik som for eksempel et kit-av-deler, omfattende et preparat av en første aktiv ingrediens, som er en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel; et preparat av en andre aktiv ingrediens, som er et terapeutisk middel kjent i faget, spesielt et anticancermiddel, slik som for eksempel en av de nevnt over, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel; og eventuelt instruksjoner for samtidig, sekvensiell, separat eller kronologisk forskjøvet anvendelse i terapi, for eksempel for å behandle benign og malign neoplasie eller sykdommer forskjellige fra cellulær neoplasia som reagerer på eller er sensitiv for inhiberingen av histondeacetylaser.

Et ytterligere aspekt ifølge foreliggende beskrivelse er et kit-av-deler omfattende en doseringsenhet av en første aktiv ingrediens, som er et sulfonylpyrrolderivat nevnt over eller et salt derav, en doseringsenhet av en andre aktiv ingrediens, som er en standard terapeutikum kjent i faget, spesielt et anticancermiddel slik som for eksempel et av de

nevnt over, og eventuelt instruksjoner for samtidig, sekvensiell eller separat anvendelse i terapi, for eksempel for å behandle forstyrrelser som reagerer på eller er sensitive for inhiberingen av histondeacetylaser, slik som for eksempel benign eller malign neoplas, for eksempel cancer.

- 5 Et ytterligere aspekt ifølge foreliggende oppfinnelse er et farmasøytisk produkt omfattende én eller flere forbindelser ifølge denne oppfinnelsen, eller én eller flere farmasøytiske sammensetninger omfattende forbindelsene; og ett eller flere terapeutiske midler kjent i faget, spesielt anticancermidler kjent i faget, eller én eller flere farmasøytiske sammensetninger omfattende de terapeutiske midlene, slik som for
- 10 eksempel de nevnt over, for samtidig, sekvensiell eller separat anvendelse i terapi, for eksempel for å behandle sykdommer som nevnt over, spesielt cancer. Dette farmasøytiske produktet omfatter eventuelt instruksjoner for anvendelse i terapien. I denne sammenheng vedrører foreliggende oppfinnelse ytterligere kombinasjoner, sammensetninger, formuleringer, preparater eller kit ifølge foreliggende oppfinnelse
- 15 med histondeacetylaseinhibitorisk aktivitet.

- Et ytterligere aspekt ifølge foreliggende oppfinnelse er en farmasøytisk sammensetning som enhetsdoseringsform omfattende, i tilseting, en første aktiv ingrediens, som er et N-sulfonylpyrrolderivat ifølge denne oppfinnelsen eller et salt derav, en andre aktiv ingrediens, som er et standard terapeutikum kjent i faget, spesielt kjemoterapeutisk eller
- 20 målspesifikt anticancermiddel kjent i faget, slik som en av de nevnt over, og eventuelt en farmakologisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel eller eksipients.

- Et ytterligere aspekt ifølge foreliggende oppfinnelse er en kommersiell pakning omfattende én eller flere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse sammen med instruksjoner for samtidig, sekvensiell eller separat anvendelse med ett eller flere
- 25 standard terapeutika kjent i faget, spesielt anticancermidler slik som de nevnt over.

De farmasøytiske sammensetningene, kombinasjonene, preparatene, formuleringene, kitene, produktene eller pakningene nevnt over kan også inkludere mer enn én av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen og/eller mer enn én av standard terapeutikaene kjent i faget, spesielt anticancermidler som nevnt.

- 30 Videre er også et aspekt ifølge foreliggende beskrivelse en fremgangsmåte for å behandle sykdommer og/eller forstyrrelser som reagerer på eller er sensitive for inhiberingen av histondeacetylaser, slik som for eksempel cancer, i kombinasjonsterapi i en pasient omfattende å administrere en farmakologisk aktiv og terapeutisk effektiv og

tolererbar mengde av en farmasøytisk kombinasjon, sammensetning, formulering, preparat eller kit som beskrevet over til pasienten med behov for det.

Et ytterligere aspekt ifølge foreliggende beskrivelse er en fremgangsmåte for å koterapeutisk behandle sykdommer som reagerer på eller er sensitive for inhibering av histondeacetylaser, slik som for eksempel de sykdommene som nevnt over, i en pasient med behov for slik behandling omfattende å administrere separat, sekvensielt, samtidig, fast eller ikke-fast en farmakologisk aktiv og terapeutisk effektiv og tolererbar mengde av én eller flere av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse og en farmakologisk aktiv og terapeutisk effektiv og tolererbar mengde av ett eller flere terapeutiske midler kjent i faget, spesielt anticancermidler, slik som de nevnt over, til pasienten.

I tillegg kan forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes i pre- eller postkirurgisk behandling av cancer.

Videre kan i tillegg forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes i kombinasjon med stråleterapi, spesielt i sensibilisering av cancerpasienter overfor standard stråleterapi.

Administrasjonen av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen, kombinasjonene og de farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan utføres på enhver av de generelt aksepterte administrasjonsmåtene tilgjengelige i faget. Illustrative eksempler på passende administrasjonsmåter inkluderer intravenøs, oral, nasal, parenteral, topisk, transdermal og rektal levering. Oral og intravenøs levering er foretrukket.

For behandlingen av dermatoser administreres N-sulfonylpyrrolderivatene ifølge oppfinnelsen spesielt i form av de farmasøytiske sammensetningene som er egnet for topisk påføring. For fremstillingen av de farmasøytiske sammensetningene blandes forbindelsene ifølge oppfinnelsen (= aktive forbindelser) fortrinnsvis med passende farmasøytiske hjelpestoffer og bearbeides ytterligere for å gi passende farmasøytiske formuleringer. Passende farmasøytiske formuleringer er for eksempel pulvere, emulsjoner, suspensjoner, sprayer, oljer, salver, fete salver, kremer, pastaer, geler eller løsninger.

De farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen fremstilles ved fremgangsmåter kjent *per se*. Doseringen av de aktive forbindelsene utføres i størrelsesorden vanlig for histondeacetylaseinhibitorer. Topiske påføringsformer (slik som salver) for behandlingen av dermatoser inneholder således de aktive forbindelsene i

en konsentrasjon på for eksempel 0,1-99 %. Den vanlige dosen i tilfellet systemisk terapi (p.o.) er mellom 0,3 og 30 mg/kg per dag, (i. v.) er mellom 0,3 og 30 mg/kg/h.

- Valget av det optimale doseringsregimet og varigheten av medisinerings, spesielt den optimale dosen og administrasjonsmåten av de aktive forbindelsene nødvendige i hvert
- 5 tilfelle kan bestemmes av en fagmann på grunnlag av hans/hennes fagkunnskap.

Biologiske undersøkelser

Isolering av HDAC-aktivitet fra HeLa-cellekjerner:

HDAC-aktivitet ble isolert fra nukleære HeLa-ekstrakter ifølge en fremgangsmåte originalt beskrevet av Dignam et al. (Nucl. Acids Res. 11, s. 1475, 1983). Kort sagt ble

5 kjerner isolert fra HeLa-celler (CCL SA, Seneffe, Belgium) resuspendert i buffer C (20 mM Hepes pH 7,9, 25 % vol:vol glyserol, 0,42 M NaCl, 1,5 mM MgCl₂, 0,2 mM EDTA, 0,5 mM PefaBloc og 0,5 mM DTT) og omrørt i 30 min. på is. Etter

sentrifugering ble supernatanten dialysert mot buffer D (40 mM Tris HCl pH 7,4, 100 mM KCl, 0,2 mM EDTA, 0,5 mM DTT og 25 % vol:vol glyserol) i 5 t ved 4 °C. Etter

10 dialyse og sentrifugering ble supernatanten lagret i aliquoter ved -80 °C og anvendt for Western blot-analyse samt det enzymatiske assayet som beskrevet under.

Isolering av rHDAC1

Human HDAC1 kondensert med flagepitopen uttrykkes stabilt i Hek293-celler. Etter massedyrking i DMEM med tillegg og 2 % føtalt kalveserum lyses celler og flag-

15 HDAC1 renses med M2-agarose affinitetskromatografi som beskrevet (Sigma Art. nr. A-2220). Fraskjoner fra rensingen analyseres med Western-blot samt for enzymatisk aktivitet som beskrevet under.

Fluorimetrisk HDAC-aktivitetsassay:

HDAC-enzymaktivitetsassayet ble utført som beskrevet av Wegener et al. (Chem. &

20 Biol. 10, 61-68, 2003). Kort sagt ble 40 µl av en 1:100 fortynning (= 0,4 µl) nukleær HeLa-ekstrakt (blanding av klasse I og II HDACer), 29 µl enzymbuffer (15 mM Tris HCl pH 8,1, 0,25 mM EDTA, 250 mM NaCl, 10 % vol:vol glyserol) og 1 µl testforbindelse satt til en brønn i en 96-brønns mikrotiterplate og reaksjon startet ved tilsetning av 30 µl substrat (Ac-NH-GGK(Ac)-AMC; sluttkonsentrasjon 25 µM og

25 sluttvolum 100 µl). Etter inkubasjon i 90 min ved 30 °C ble reaksjonen avsluttet ved tilsetningen av 25 µl stansløsning (50 mM Tris HCl pH 8, 100 mM NaCl, 0,5mg/ml trypsin og 2 µM TSA). Etter inkubasjon ved romtemperatur i ytterligere 40 min ble fluorescens målt ved anvendelse av en Wallac Victor 1420-multimerketeller (Ex 355 nm, Em 460 nm) i kvantifisering av AMC (7-amino-4-metylkumarin) generert ved

30 trypsinspalting av det deacetylte peptidet. For beregningen av IC₅₀-verdier ble fluorescensen i brønner uten testforbindelse (1 % DMSO, negativ kontroll) satt til 100 % enzymatisk aktivitet og fluorescensen i brønner med 2 µM TSA (positiv kontroll) ble

satt til 0 % enzymatisk aktivitet. De tilsvarende IC₅₀-verdiene av forbindelsene for HDAC-inhibitorisk aktivitet ble bestemt fra konsentrasjonseffektkurvene ved hjelp av ikke-lineær regresjon.

Den HDAC-inhibitoriske aktiviteten uttrykt ved IC₅₀-verdier for utvalgte forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er vist i etterfølgende tabell 1, hvori antallet forbindelsenenes numre tilsvarer eksempelnumrene.

Tabell 1: HDAC-inhibitorisk aktivitet (HDAC-aktivitet isolert fra HeLa nukleært ekstrakt)

Forbindelse	IC ₅₀ (μM)
1 2 3 4 7 8	IC ₅₀ -verdiene til disse listede forbindelsene er i området fra 0,0036 til 2,74
9 til 28	IC ₅₀ -verdiene til disse listede forbindelsene er i området fra 0,002 til 40

10

Det HDAC1-enzymatiske assayet utføres med ubetydelige endringer med rekombinant flag-HDAC1-protein isolert fra HEK293-cellelysater. Omkring 14 ng/brønn flag-HDAC1 inkuberes med 6 μM Ac-NH-GGK(Ac)-AMC-substrat i 3 h ved 30 °C. Avslutning av reaksjonen og alle videre trinn utføres som beskrevet for HeLa-celle nukleære ekstrakter som en kilde for HDAC-enzymatisk aktivitet.

15

Rekombinant humant HDAC1 uttrykt i Hek293-celler inhiberes av eksempel 4, 5, 8 til 11, 25 og 28 med en IC₅₀ ≥ 0,95 nM.

Cellulært histon-H3-hyperacetyleringsassay:

For å fastsette cellevirkningen til en histondeacetylaseinhibitor *in vitro*, ble et assay oppsatt med sorte klarbunnede 96-brønns plater og optimalisert for anvendelse på

20

Cellomics "ArrayScan II"-plattformen for en kvantitativ beregning av histonacetylering. Protokollen anvender et polyklonalt kanin antistoff som spesifikt binder til acetyliert lysin 23 i humant histon H3 på faste celler med en Alexa Fluor 488-merket geit antikanin-IgG anvendt for kontrafarging (Braunger et al. AACR Annual Conference 2003, Abstract 4556).

5x10³ HeLa-livmorhalskarsinomceller/brønn (ATCC CCL-2) i 200 µl Dulbeccos modifiserte Eagles medium (DMEM) inneholdende 10 % føtalt kalveserum ble sådd på dag 1 i Packard view-plater og inkubert i 24 h under standard celledyrkingsbetingelser. På dag 2 ble 2 µl testforbindelse (100 x sluttkonsentrasjon) tilsatt og inkubasjon forsatte i ytterligere 24 h. På dag 3 ble dyrkingsmediet kastet og tilknyttede celler fiksert i 15 min ved romtemperatur ved tilsetning av 100 µl fikseringsbuffer (3,7 % vol:vol formaldehyd i fosfoatbufret saline/PBS). Etter kasting av fikseringsbufferen og en vask med PBS ble celler permeabilisert ved romtemperatur ved tilsetning av 100 µl/brønn permeabiliseringsbuffer (30,8 mM NaCl, 0,54 mM Na₂HPO₄, 0,31 mM KH₂PO₄, 5 % vol:vol Triton X-100) i 15 min ved romtemperatur. Etter kasting av permeabiliseringsbufferen og tilsetning av 100 µl/brønn blokkeringsløsning (PBS med 0,05 % vol:vol Tween 20 og 5 % w:v melkepulver) i 30 min ved romtemperatur ble det første antistoffet (antiK23 histon H3-antistoff, Cell Signaling nr. 9674) i blokkeringsløsning (50 µl/brønn) tilsatt. Etter inkubasjon i 1 h ved 37 °C ble brønnene vasket 5 ganger i 5 min ved romtemperatur med vaskebuffer (PBS med 0,05 % vol:vol Tween 20) før tilsetning av det andre antistoffet (geit antikanin Alexa Fluor 488; MoBiTec nr. A-11008) i blokkeringsløsning (50 µl/brønn). Etter ytterligere inkubasjon i 30 min ved 37 °C ble brønner vasket 5 ganger i 5 min ved romtemperatur med 100 µl vaskebuffer ved romtemperatur. Til slutt ble 100 µl/brønn PBS tilsatt og bildeanalyse utført på Cellomics "ArrayScan II"-plattformen. For beregning av EC₅₀-verdier ble den nukleære fluorescensen i celler behandlet med og uten en referanse HDAC-inhibitor som SAHA eller NVP-LBH-589 tatt som henholdsvis en positiv og negativ kontroll. For EC₅₀-bestemmelse ble prosentdelen positive celler bestemt og EC₅₀-beregning utført fra konsentrasjonseffektkurver ved hjelp av ikke-lineær regresjon.

Den histonhyperacetylaterende potens uttrykt ved EC₅₀-verdier for utvalgte forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er vist i den etterfølgende tabell 2, hvori forbindelsenes numre tilsvarer eksempelnumrene.

Tabell 2: Induksjon av histon H3K²³-hyperacetylering i HeLa livmorhalskarsinomceller

Forbindelse	EC ₅₀ (μM)
1	EC ₅₀ -verdiene til disse listede forbindelsene er i området fra 2,15 til 51,3
2	
3	
4	
7	
8	
9, 10 og 27	

Cellulært cytotoxissitetsassay:

Den antiproliferative aktiviteten til de histondeacetylase inhibitoriske forbindelsene som beskrevet heri ble evaluert med HeLa-livmorhalskarsinomcellelinjen (ATCC CCL2) ved anvendelse av Alamar Blue (Resazurin)-cellelevedyktighetsassayet (O'Brien et al. Eur J Biochem 267, 5421-5426, 2000). Resazurin reduseres til de fluorescerende resorufin ved cellulær dehydrogenaseaktivitet som korrelerer med levedyktige, prolifererende celler. Testforbindelser ble løst som 10 mM løsninger i dimetylsulfoksid (DMSO) og deretter fortynnet i semi-logaritmisk trinn. HeLa-celler ble sådd i 96-brønns flatbunnede plater ved en densitet på 3000 celler per brønn i et volum på 200 μl per brønn. 24 timer etter såing ble 1 μl av hver forbindelsesfortynningene satt til hver brønn i 96-brønnsplaten. Hver forbindelsesfortyning ble testet som kvadruplater. Brønner inneholdende ubehandlede kontrollceller ble fylt med 200 μl DMEM-medium inneholdende 0,5 % vol:vol DMSO. Cellene ble deretter inkubert med substansene i 48 timer ved 37 °C i en fuktet atmosfære inneholdende 5 % karbondioksid. For å bestemme cellenes levedyktighet ble 20 μl av en Resazurin-løsning (Sigma; 90mg/l) tilsatt. Etter 4 timer inkubasjon ved 37 °C ble fluorescensen målt ved en ekstinksjon på 544 nm og en emisjon på 590 nm. For beregningen av cellelevedyktigheten ble emisjonsverdien fra ubehandlede celler satt til 100 % levedyktighet og emisjonshastighetene for behandlede celler ble satt i forhold til verdiene for ubehandlede celler. Levedyktigheter ble uttrykt som %-verdier. De tilsvarende IC₅₀-verdiene av forbindelsene for cytotoxisk aktivitet bestemmes fra konsentrasjonseffektkurvene ved hjelp av ikke-lineær regresjon.

Den antiproliferative/cytotoksiske potens uttrykt ved IC₅₀-verdier for utvalgte forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er vist i den etterfølgende tabell 3, hvori forbindelsenes numre tilsvarer eksempelnumrene.

Tabell 3: Cytotoksisitet i HeLa-livmorhalskarsinomceller

Forbindelse	IC ₅₀ (μM)
1 2 3 4 7 8	IC ₅₀ -verdiene til disse listede forbindelsene er i området fra 0,8 til 21,6
9 til 28	IC ₅₀ -verdiene til disse listede forbindelsene er i området fra 0,07 til 5

5

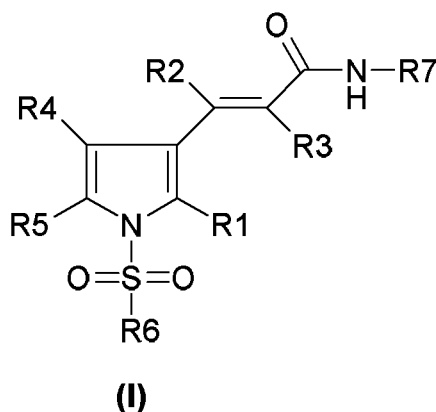
Apoptoseinduksjon

Induksjonen av apoptose måles ved anvendelse av celledøddeteksjonen ELISA (Art. nr. 1774425, Roche Biochemicals, Mannheim, Tyskland). A549 NSCLC-celler såes i 96-brønns flatbunnede plater ved en densitet på 3x10³ celler/brønn i et totalvolum på 100 μl/brønn. 24 timer etter såing settes 1 μl av hver av forbindelsesfortynningene i DMEM i et totalt volum på 100 μl til hver brønn. Sluttvolum 200 μl/brønn). Hver forbindelsesfortynning testes minst som triplikater. Brønner inneholdende ubehandlede kontrollceller fylles med 200 μl DMEM inneholdende 0,5 volum% DMSO. Cellene inkuberes med testforbindelse i 48 timer ved 37 °C i en fuktet atmosfære inneholdende 5 % karbondioksid. Som en positiv kontroll for induksjonen av apoptose behandles celler med 50 μM Cisplatin (Gry Pharmaceuticals, Kirchzarten, Tyskland). Medium fjernes deretter og cellene lyseres i 200 μl lysebuffer. Etter sentrifugering som beskrevet av produsenten prosesseres 10 μl cellelysate som beskrevet i protokollen.

Apoptosegraden beregnes som følger: Absorbansen ved 405 nm oppnådd med lysater fra celler behandlet med 50 μM cisplatin settes som 100 cpu (cisplatinenheter), mens en absorbans ved 405 nm på 0,0 settes som 0,0 cpu. Apoptosegraden uttrykkes som cpu i forhold til verdien på 100 cpu nådd med lysatene oppnådd fra celler behandlet med 50 μM cisplatin.

20

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen testet i assayene over er forventet å ha en apoptoseinduserende effekt når testet i dette assayet.

P a t e n t k r a v**1. Forbindelser med formel I**

hvor

- R1 er hydrogen, 1-4C-alkyl, halogen, eller 1-4C-alkoksy,
 5 R2 er hydrogen eller 1-4C-alkyl,
 R3 er hydrogen eller 1-4C-alkyl,
 R4 er hydrogen, 1-4C-alkyl, halogen eller 1-4C-alkoksy,
 R5 er hydrogen, 1-4C-alkyl, halogen eller 1-4C-alkoksy,

- R6 er -T1-Q1, hvor
 10 T1 er en binding eller 1-4C-alkylen,
 Q1 er Ar1, Aa1, Hh1 eller Ah1, hvor
 Ar1 er fenyl, eller R61- og/eller R62-substituert fenyl, hvor

- R61 er 1-4C-alkyl, eller -T2-N(R611)R612, hvor
 enten
 15 T2 er en binding, og
 R611 er hydrogen, 1-4C-alkyl, hydroksey-2-4C-alkyl, 1-4C-alkoksey-2-4C-alkyl, fenyl-
 1-4C-alkyl, eller Har1-1-4C-alkyl, hvor
 Har1 er eventuelt substituert med R6111 og/eller R6112, og er en monocyklisk eller
 kondensert bicyklisk 5- til 10-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett til tre
 20 heteroatomer, hvorav hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og
 svovel, hvor
 R6111 er halogen, eller 1-4C-alkyl,
 R6112 er 1-4C-alkyl, og
 R612 er hydrogen, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoksey-2-4C-alkyl eller hydroksey-2-4C-alkyl,

eller R611 og R612 sammen og inklusive nitrogenatomet, til hvilket de er bundet, danner en heterocyklisk ring Het1, hvori

Het1 er morfolino, tiomorfolino, S-okso-tiomorfolino, S,S-diokso-tiomorfolino, piperidino, pyrrolidino, piperazino eller 4N-(1-4C-alkyl)-piperazino,

5 eller

T2 er 1-4C-alkylen, eller 2-4C-alkylen avbrutt av oksygen, og

R611 er hydrogen, 1-4C-alkyl, hydroksey-2-4C-alkyl, 1-4C-alkoksey-2-4C-alkyl, fenyl-1-4C-alkyl eller Har1-1-4C-alkyl, hvori

10 Har1 er eventuelt substituert med R6111 og/eller R6112, og er en monocyklisk eller kondensert bicyklisk 5- til 10-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett til tre heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, hvori

R6111 er halogen, eller 1-4C-alkyl,

R6112 er 1-4C-alkyl, og

15 R612 er hydrogen, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoksey-2-4C-alkyl eller hydroksey-2-4C-alkyl, eller R611 og R612 sammen og inklusive nitrogenatomet, til hvilket de er bundet, danner en heterocyklisk ring Het1, hvori

Het1 er morfolino, tiomorfolino, S-okso-tiomorfolino, S,S-diokso-tiomorfolino, piperidino, pyrrolidino, piperazino, 4N-(1-4C-alkyl)-piperazino, imidazolo, pyrrolo eller
20 pyrazolo,

R62 er 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoksey, halogen, cyano, 1-4C-alkoksey-1-4C-alkyl, 1-4C-alkylkarbonylamino eller 1-4C-alkylsulfonylamino,

Aa1 er et bisarylradikal laget av to arylgrupper,

som velges uavhengig fra en gruppe bestående av fenyl og naftyl, og

25 som bindes sammen av en enkeltbinding,

Hh1 er et bisheteroarylradikal laget av to heteroarylgrupper,

som velges uavhengig fra en gruppe bestående av monocykliske 5- eller 6-leddede heteroarylradikaler omfattende ett eller to heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, og

30 som bindes sammen av en enkeltbinding,

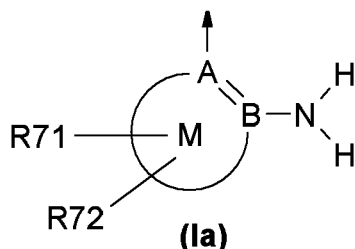
Ah1 er et heteroaryl-arylradikal eller et aryl-heteroarylradikal laget av en

heteroarylgruppe valgt fra en gruppe bestående av monocykliske 5- eller 6-leddede heteroarylradikaler omfattende ett eller to heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, og en arylgruppe valgt fra en gruppe

bestående av fenyl og naftyl, hvorved heteroaryl- og arylgruppene bindes sammen via en enkeltbinding,

R7 er hydroksyl eller Cyc1, hvori

Cyc1 er et ringsystem med formel Ia



5 hvori

A er C (karbon),

B er C (karbon),

R71 er hydrogen, halogen, 1-4C-alkyl eller 1-4C-alkoksy,

R72 er hydrogen, halogen, 1-4C-alkyl eller 1-4C-alkoksy,

10 M inklusive A og B er enten en ring Ar2 eller en ring Har2, hvori

Ar2 er en benzenring,

Har2 er en monocyklisk 5- eller 6-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett til tre heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel,

15 og saltene av disse forbindelsene.

2. Forbindelser med formel I ifølge krav 1,

hvori

R1 er hydrogen, 1-4C-alkyl, halogen eller 1-4C-alkoksy,

R2 er hydrogen eller 1-4C-alkyl,

20 R3 er hydrogen eller 1-4C-alkyl,

R4 er hydrogen, 1-4C-alkyl, halogen eller 1-4C-alkoksy,

R5 er hydrogen, 1-4C-alkyl, halogen eller 1-4C-alkoksy,

R6 er -T1-Q1, hvori

T1 er en binding eller 1-4C-alkylen,

25 Q1 er Ar1, Aa1, Hh1 eller Ah1, hvori

Ar1 er fenyl, eller R61- og/eller R62-substituert fenyl, hvori

R61 er 1-4C-alkyl eller -T2-N(R611)R612, hvori

T2 er en binding, 1-4C-alkylen eller 2-4C-alkylen avbrutt av oksygen,

R611 er hydrogen, 1-4C-alkyl, hydroksy-2-4C-alkyl, 1-4C-alkoksy-2-4C-alkyl, fenyl-1-4C-alkyl eller Har1-1-4C-alkyl, hvori

Har1 er eventuelt substituert med R6111 og/eller R6112, og er en monocyklisk eller kondensert bicyklisk 5- til 10-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett til tre
5 heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, hvori

R6111 er halogen eller 1-4C-alkyl,

R6112 er 1-4C-alkyl,

R612 er hydrogen, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoksy-2-4C-alkyl eller hydroksy-2-4C-alkyl,

10 R62 er 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoksy, halogen, cyano, 1-4C-alkoksy-1-4C-alkyl, 1-4C-alkylkarbonylamino eller 1-4C-alkylsulfonylamino,

Aa1 er et bisarylradikal laget av to arylgrupper,

som velges uavhengig fra en gruppe bestående av fenyl og naftyl, og som bindes sammen av en enkeltbinding,

15 Hh1 er et bisheteroarylradikal laget av to heteroarylgrupper,

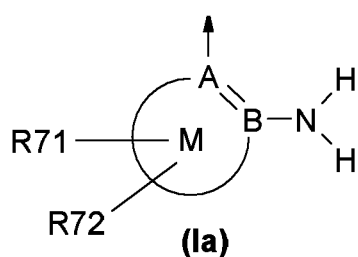
som velges uavhengig fra en gruppe bestående av monocykliske 5- eller 6-leddede heteroarylradikaler omfattende ett eller to heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, og som bindes sammen av en enkeltbinding,

20 Ah1 er et heteroaryl-arylradikal eller et aryl-heteroarylradikal laget av en

heteroarylgruppe valgt fra en gruppe bestående av monocykliske 5- eller 6-leddede heteroarylradikaler omfattende ett eller to heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, og en arylgruppe valgt fra en gruppe bestående av fenyl og naftyl, hvorved heteroaryl- og arylgruppene er bundet sammen
25 via en enkeltbinding,

R7 er hydroksyl eller Cyc1, hvori

Cyc1 er et ringsystem med formel Ia



hvor

A er C (karbon),

B er C (karbon),

R71 er hydrogen, halogen, 1-4C-alkyl eller 1-4C-alkoxy,

5 R72 er hydrogen, halogen, 1-4C-alkyl eller 1-4C-alkoxy,

M inklusive A og B er enten en ring Ar₂ eller en ring Har₂, hvor

Ar₂ er en benzenring,

Har₂ er en monocyklisk 5- eller 6-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett
til tre heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og

10 svovel,

og saltene av disse forbindelsene.

3. Forbindelser med formel I ifølge krav 1,

hvor

R1 er hydrogen eller 1-4C-alkyl,

15 R2 er hydrogen eller 1-4C-alkyl,

R3 er hydrogen eller 1-4C-alkyl,

R4 er hydrogen eller 1-4C-alkyl,

R5 er hydrogen eller 1-4C-alkyl,

R6 er -T1-Q1, hvor

20 T1 er en binding eller 1-4C-alkylen,

Q1 er Ar₁, Aa₁, Hh₁ eller Ah₁, hvor

Ar₁ er fenyl eller R61-substituert fenyl, hvor

R61 er 1-4C-alkyl eller -T2-N(R611)R612, hvor

enten

25 T2 er en binding,

R611 er hydrogen, 1-4C-alkyl, fenyl-1-4C-alkyl eller Har₁-1-4C-alkyl, hvor

Har₁ enten er

en monocyklisk 5-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett, to eller tre
heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel,

30 eller

en monocyklisk 6-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett eller to
nitrogenatomer, eller

en kondensert bicyklisk 9-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett, to eller tre
heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel,

35 eller

en kondensert bicyklisk 10-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett eller to
heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel,

og

R612 er hydrogen, 1-4C-alkyl eller hydroksy-2-4C-alkyl,
eller R611 og R612 sammen og inklusive nitrogenatomet, til hvilket de er bundet,
danner en heterocyklisk ring Het1, hvori

5 Het1 er morfolino,
eller

T2 er 1-4C-alkylen,

R611 er hydrogen, 1-4C-alkyl, fenyl-1-4C-alkyl eller Har1-1-4C-alkyl, hvori
Har1 enten er

10 en monocyklisk 5-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett, to eller tre
heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel,
eller

en monocyklisk 6-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett eller to
nitrogenatomer, eller

15 en kondensert bicyklisk 9-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett, to eller tre
heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel,
eller

en kondensert bicyklisk 10-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett eller to
heteroatomer, som hvert velges fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel,

20 og

R612 er hydrogen, 1-4C-alkyl eller hydroksy-2-4C-alkyl,
eller R611 og R612 sammen og inklusive nitrogenatomet, til hvilket de er bundet,
danner en heterocyklisk ring Het1, hvori

Het1 er morfolino,

25 Aa1 er et bifenylnradikal,

Hh1 er et bipyridyl-, pyrazolyl-pyridinyl-, imidazolyl-pyridinyl- eller pyridinyl-
tiofenylradikal,

Ah1 er et pyridinyl-fenyl-, pyrazolyl-fenyl- eller imidazolyl-fenylradikal,

R7 er hydroksyl eller 2-aminofenyl,

30 og saltene av disse forbindelsene.

4. Forbindelser med formel I ifølge krav 1,
hvori

R1 er hydrogen,

R2 er hydrogen,

35 R3 er hydrogen,

R4 er hydrogen,

R5 er hydrogen,

- R6 er -T1-Q1, Aa1, Hh1 eller Ah1, hvori
 T1 er en binding eller 1-2C-alkylen,
 Q1 er Ar1, hvori
 Ar1 er fenyl eller R61-substituert fenyl, hvori
 5 R61 er 1-4C-alkyl eller -T2-N(R611)R612, hvori
 enten
 T2 er en binding,
 R611 er hydrogen, 1-4C-alkyl, fenyl-1-2C-alkyl eller Har1-1-2C-alkyl, hvori
 Har1 er pyridinyl, benzimidazolyl, benzoksazolyl, benzofuranyl, benzotiofenyl eller
 10 indolyl, og
 R612 er hydrogen, 1-4C-alkyl eller hydroksy-2-3C-alkyl,
 eller R611 og R612 sammen og inklusive nitrogenatomet, til hvilket de er bundet,
 danner en heterocyklisk ring Het1, hvori
 Het1 er morfolino,
 15 eller
 T2 er 1-2C-alkylen,
 R611 er hydrogen, 1-4C-alkyl, fenyl-1-2C-alkyl eller Har1-1-2C-alkyl, hvori
 Har1 er pyridinyl, benzimidazolyl, benzoksazolyl, benzofuranyl, benzotiofenyl eller
 indolyl, og
 20 R612 er hydrogen, 1-4C-alkyl eller hydroksy-2-3C-alkyl,
 eller R611 og R612 sammen og inklusive nitrogenatomet, til hvilket de er bundet,
 danner en heterocyklisk ring Het1, hvori
 Het1 er morfolino,
 Aa1 er et bifenylradikal,
 25 Hh1 er et bipyridyl-, pyrazolyl-pyridinyl-, imidazolyl-pyridinyl- eller pyridinyl-
 tiofenylradikal,
 Ah1 er et pyridinyl-fenyl-, pyrazolyl-fenyl-, eller imidazolyl-fenylradikal,
 R7 er hydroksyl eller 2-aminofenyl,
 og saltene av disse forbindelsene.
- 30 **5.** Forbindelser med formel I ifølge krav 1,
 hvori
 R1 er hydrogen,
 R2 er hydrogen,
 R3 er hydrogen,
 35 R4 er hydrogen,
 R5 er hydrogen,
 R6 er -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, eller benzyl, hvori

- T1 er en binding,
 Q1 er Ar1, hvori
 Ar1 er fenyl eller R61-substituert fenyl, hvori
 R61 er 1-4C-alkyl eller -T2-N(R611)R612, hvori
 5 enten
 T2 er en binding,
 R611 er 1-4C-alkyl, og
 R612 er 1-4C-alkyl,
 eller
 10 T2 er 1-2C-alkylen,
 R611 er hydrogen, 1-4C-alkyl, fenyl-1-2C-alkyl eller Har1-1-2C-alkyl, hvori
 Har1 er pyridinyl eller indolyl, og
 R612 er hydrogen, 1-4C-alkyl eller hydroksy-2-3C-alkyl,
 eller R611 og R612 sammen og inklusive nitrogenatomet, til hvilket de er bundet,
 15 danner en heterocyklisk ring Het1, hvori
 Het1 er morfolino,
 Aa1 er 1,1'-bifen-4-yl eller 1,1'-bifen-3-yl,
 Hh1 er et pyridinyl-tiofenylradikal,
 Ah1 er et 3-(pyridinyl)-fenyl-, 3-(pyrazolyl)-fenyl-, 4-(pyridinyl)-fenyl- eller 4-
 20 (pyrazolyl)-fenylradikal,
 R7 er hydroksyl eller 2-aminofenyl,
 og saltene av disse forbindelsene.

6. Forbindelser med formel I ifølge krav 1,
 hvori
 25 R1 er hydrogen,
 R2 er hydrogen,
 R3 er hydrogen,
 R4 er hydrogen,
 R5 er hydrogen,
 30 R6 er -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1 eller benzyl, hvori
 T1 er en binding,
 Q1 er Ar1, hvori
 Ar1 er fenyl, 3-(R61)-fenyl eller 4-(R61)-fenyl, hvori
 R61 er metyl eller -T2-N(R611)R612, hvori
 35 enten
 T2 er en binding,
 R611 er metyl, og

- R612 er metyl,
 eller
 T2 er metylen,
 R611 er hydrogen, metyl, isobutyl, benzyl, Har1-metyl eller 2-(Har1)-etyl, hvori
 5 Har1 er pyridinyl eller indolyl, og
 R612 er hydrogen, metyl eller 2-hydroksy-etyl,
 eller R611 og R612 sammen og inklusive nitrogenatomet, til hvilket de er bundet,
 danner en heterocyklisk ring Het1, hvori
 Het1 er morfolino,
 10 Aa1 er 1,1'-bifen-4-yl eller 1,1'-bifen-3-yl,
 Hh1 er et pyridinyl-tiofenylradikal,
 Ah1 er et 3-(pyridinyl)-fenyl-, 3-(pyrazolyl)-fenyl-, 4-(pyridinyl)-fenyl- eller 4-
 (pyrazolyl)-fenyl-radikal,
 R7 er hydroksyl eller 2-aminofenyl,
 15 og saltene av disse forbindelsene.

7. Forbindelser med formel I ifølge krav 1,
 hvori
 R1 er hydrogen,
 R2 er hydrogen,
 20 R3 er hydrogen,
 R4 er hydrogen,
 R5 er hydrogen,
 R6 er -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1 eller benzyl, hvori
 T1 er en binding,
 25 Q1 er Ar1, hvori
 Ar1 er fenyl, 3-(R61)-fenyl eller 4-(R61)-fenyl, hvori
 R61 er metyl eller -T2-N(R611)R612, hvori
 enten
 T2 er en binding,
 30 R611 er metyl, og
 R612 er metyl,
 eller
 T2 er metylen,
 R611 er hydrogen, metyl, isobutyl, benzyl, Har1-metyl eller 2-(Har1)-etyl, hvori
 35 Har1 er pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, indol-2-yl, indol-3-yl eller indol-5-yl, og
 R612 er hydrogen, metyl eller 2-hydroksy-etyl,
 eller R611 og R612 sammen og inklusive nitrogenatomet, til hvilket de er bundet,

danner en heterocyklisk ring Het1, hvori

Het1 er morfolino,

Aa1 er 1,1'-bifen-4-yl eller 1,1'-bifen-3-yl,

Hh1 er 5-(pyridin-2-yl)-tiofen-2-yl,

5 Ah1 er 3-(pyridin-3-yl)-fenyl, 3-(pyridin-4-yl)-fenyl, 3-(pyrazol-1-yl)-fenyl, 3-(1H-pyrazol-4-yl)-fenyl, 4-(pyridin-3-yl)-fenyl, 4-(pyridin-4-yl)-fenyl, 4-(pyrazol-1-yl)-fenyl eller 4-(1H-pyrazol-4-yl)-fenyl,

R7 er hydroksyl, eller 2-aminofenyl,

og saltene av disse forbindelsene.

10 **8.** Forbindelser med formel I ifølge krav 1,
hvori

R1 er hydrogen,

R2 er hydrogen,

R3 er hydrogen,

15 R4 er hydrogen,

R5 er hydrogen,

R6 er -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1 eller benzyl, hvori

T1 er en binding,

Q1 er Ar1, hvori

20 Ar1 er fenyl, 3-(R61)-fenyl eller 4-(R61)-fenyl, hvori

R61 er metyl eller -T2-N(R611)R612, hvori

enten

T2 er en binding,

R611 er metyl, og

25 R612 er metyl,

eller

T2 er metylen,

R611 er hydrogen, isobutyl, benzyl, Har1-metyl eller 2-(Har1)-etyl, hvori

Har1 er pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, indol-2-yl, indol-3-yl eller indol-5-yl, og

30 R612 er hydrogen,

eller

T2 er metylen,

R611 er metyl eller 2-(Har1)-etyl, hvori

Har1 er indol-2-yl, og

35 R612 er metyl,

eller

T2 er metylen,

- R611 er 2-(Har1)-etyl, hvori
 Har1 er indol-2-yl, og
 R612 er 2-hydroksy-etyl,
 eller
 5 T2 er metylen, og
 R611 og R612 sammen og inklusive nitrogenatomet, til hvilket de er bundet, danner en
 heterocyklisk ring Het1, hvori
 Het1 er morfolino,
 Aa1 er 1,1'-bifen-4-yl eller 1,1'-bifen-3-yl,
 10 Hh1 er 5-(pyridin-2-yl)-tiofen-2-yl,
 Ah1 er 3-(pyridin-3-yl)-fenyl, 3-(pyridin-4-yl)-fenyl, 3-(pyrazol-1-yl)-fenyl, 3-(1H-
 pyrazol-4-yl)-fenyl, 4-(pyridin-3-yl)-fenyl, 4-(pyridin-4-yl)-fenyl, 4-(pyrazol-1-yl)-fenyl
 eller 4-(1H-pyrazol-4-yl)-fenyl,
 R7 er hydroksyl,
 15 og saltene av disse forbindelsene.

9. Forbindelser med formel I ifølge krav 1,
 hvori
 R1 er hydrogen,
 R2 er hydrogen,
 20 R3 er hydrogen,
 R4 er hydrogen,
 R5 er hydrogen,
 R6 er -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1 eller benzyl, hvori
 T1 er en binding,
 25 Q1 er Ar1, hvori
 Ar1 er fenyl, 3-(R61)-fenyl eller 4-(R61)-fenyl, hvori
 R61 er metyl, eller -T2-N(R611)R612, hvori
 enten
 T2 er en binding,
 30 R611 er metyl, og
 R612 er metyl,
 eller
 T2 er metylen,
 R611 er hydrogen, isobutyl, benzyl, Har1-metyl eller 2-(Har1)-etyl, hvori
 35 Har1 er pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, indol-3-yl eller indol-5-yl, og
 R612 er hydrogen,
 eller

- T2 er metylen,
 R611 er metyl eller 2-(Har1)-etyl, hvori
 Har1 er indol-2-yl, og
 R612 er metyl,
 5 eller
 T2 er metylen,
 R611 er 2-(Har1)-etyl, hvori
 Har1 er indol-2-yl, og
 R612 er 2-hydroksy-etyl,
 10 eller
 T2 er metylen, og
 R611 og R612 sammen og inklusive nitrogenatomet, til hvilket de er bundet, danner en
 heterocyklisk ring Het1, hvori
 Het1 er morfolino,
 15 Aa1 er 1,1'-bifen-4-yl eller 1,1'-bifen-3-yl,
 Hh1 er 5-(pyridin-2-yl)-tiofen-2-yl,
 Ah1 er 3-(pyridin-3-yl)-fenyl, 3-(pyridin-4-yl)-fenyl, 3-(pyrazol-1-yl)-fenyl, 3-(1H-
 pyrazol-4-yl)-fenyl, 4-(pyridin-3-yl)-fenyl, 4-(pyridin-4-yl)-fenyl, 4-(pyrazol-1-yl)-fenyl
 eller 4-(1H-pyrazol-4-yl)-fenyl,
 20 R7 er 2-aminofenyl,
 og saltene av disse forbindelsene.

10. Forbindelser med formel I ifølge krav 1,
 hvori

- R1 er hydrogen,
 25 R2 er hydrogen,
 R3 er hydrogen,
 R4 er hydrogen,
 R5 er hydrogen,
 R6 er -T1-Q1 eller bifenyl, hvori
 30 T1 er en binding eller 1-2C-alkylen,
 Q1 er Ar1, hvori
 Ar1 er fenyl eller R61-substituert fenyl, hvori
 R61 er 1-4C-alkyl eller -T2-N(R611)R612, hvori
 T2 er en binding eller 1-2C-alkylen,
 35 R611 er 1-4C-alkyl eller Har1-1-2C-alkyl, hvori
 Har1 er benzimidazolyl eller indolyl,
 R612 er 1-4C-alkyl,

R7 er hydroksyl eller 2-aminofenyl,
og saltene av disse forbindelsene.

11. Forbindelser med formel I ifølge krav 1,
hvor

- 5 R1 er hydrogen,
R2 er hydrogen,
R3 er hydrogen,
R4 er hydrogen,
R5 er hydrogen,
10 R6 er -T1-Q1, bifenyl eller benzyl, hvor
T1 er en binding,
Q1 er Ar1, hvor
Ar1 er R61-substituert fenyl, hvor
R61 er metyl, dimetylamino eller -T2-N(R611)R612, hvor
15 T2 er metylen,
R611 er metyl eller 2-(indol-2-yl)etyl,
R612 er metyl,
R7 er hydroksyl eller 2-aminofenyl,
og saltene av disse forbindelsene.

20 **12.** Forbindelse med formel I ifølge krav 1, som velges fra

1. (E)-N-hydroksy-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
2. N-hydroksy-3-(1-fenylmetansulfonyl-1H-pyrrol-3-yl)-akrylamid
3. (E)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid
4. (E)-3-[1-(4-dimetylamino-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-
25 akrylamid
5. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
6. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-(1-fenylmetansulfonyl-1H-pyrrol-3-yl)-akrylamid
7. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
8. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(4-dimetylamino-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-
30 akrylamid
9. (E)-N-hydroksy-3-(1-[4-(((2-(1H-indol-2-yl)-etyl)-metyl-amino)-metyl)-benzen
sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)-akrylamid
10. (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-
akrylamid
- 35 11. (E)-N-hydroksy-3-[1-(4-{{[(pyridin-3-ylmetyl)-amino]-metyl}-benzensulfonyl})-
1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid

12. (E)-N-hidroksy-3-[1-(4-{{(1H-indol-3-ylmetyl)-amino}-metyl}-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
13. (E)-3-{1-[4-(benzylamino-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-hidroksy-akrylamid
- 5 14. (E)-N-hidroksy-3-{1-[4-(isobutylamino-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylamid
15. (E)-N-hidroksy-3-[1-(4-{{(1H-indol-5-ylmetyl)-amino}-metyl}-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
16. (E)-N-hidroksy-3-[1-(4-{{(pyridin-4-ylmetyl)-amino}-metyl}-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
- 10 17. (E)-3-[1-(4-aminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hidroksy-akrylamid
18. (E)-N-hidroksy-3-[1-(4-pyridin-4-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
19. (E)-N-hidroksy-3-{1-[4-(1H-pyrazol-4-yl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylamid
- 15 20. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(4-pyridin-4-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
21. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(4-pyridin-3-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
- 20 22. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-{1-[4-(1H-pyrazol-4-yl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylamid
23. (E)-3-[1-(bifenyl-3-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hidroksy-akrylamid
24. (E)-N-hidroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
- 25 25. (E)-N-hidroksy-3-[1-(4-pyrazol-1-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
26. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
27. (E)-N-hidroksy-3-[1-(4-morfolin-4-ylmetyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
- 30 28. (E)-N-hidroksy-3-{1-[4-{{(2-hidroksy-etyl)-[2-(1H-indol-2-yl)-etyl]-amino}-metyl}-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylamid
29. (E)-N-hidroksy-3-[1-(3-pyridin-4-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
- 35 30. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(3-pyridin-4-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
31. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(3-pyridin-3-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid

32. (E)-N-hydroksy-3-{1-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylamid and
33. (E)-N-(2-amino-fenyl)-3-{1-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylamid,
- 5 eller et salt derav.
- 13.** Forbindelser med formel I ifølge krav 1, for anvendelse i behandlingen av sykdommer.
- 14.** Farmasøytisk sammensetning omfattende én eller flere forbindelser med formel I ifølge krav 1 sammen med vanlige farmasøytiske eksipienser og/eller vehikler.
- 10 **15.** Anvendelse av forbindelser med formel I ifølge krav 1, for fremstillingen av farmasøytiske sammensetninger for å behandle benign og/eller malign neoplasi, slik som for eksempel cancer.
- 16.** Anvendelse av forbindelser med formel I ifølge krav 1, for fremstillingen av farmasøytiske sammensetninger for å behandle sykdommer forskjellige fra malign
- 15 neoplasi, slik som for eksempel artropatier og osteopatologiske tilstander, systemisk lupus erythematosus, revmatoid artritt, glattmuskelcelleproliferasjon inkludert vaskulære proliferative forstyrrelser, arterosklerose og restenose, eller inflammatoriske tilstander.
- 17.** Forbindelse med formel I ifølge krav 1 administreret i en terapeutisk effektiv og
- 20 tolerabel mengde til behandling av sykdommer i en pasient.
- 18.** Forbindelse med formel I ifølge krav 1 administreret i en terapeutisk effektiv og tolerabel mengde, eventuelt samtidig, sekvensielt eller separat med ett eller flere ytterligere terapeutiske midler, til behandling av benign og/eller malign neoplasi, slik som for eksempel cancer, i en pasient.
- 25 **19.** Forbindelse med formel I ifølge krav 1 administreret i en terapeutisk effektiv og tolerabel mengde, eventuelt samtidig, sekvensielt eller separat med ett eller flere ytterligere terapeutiske midler, til behandling av ikke-maligne sykdommer, slik som for eksempel artropati og osteopatologiske betingelser, systemisk lupus erythematosus, revmatoid artritt, glattmuskelcelleproliferasjon inklusive vaskulære proliferative
- 30 forstyrrelser, arterosklerose og restenose, eller inflammatoriske betingelser.