



(12) PATENT

(19) NO

(11) 334149

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07C 311/09 (2006.01)
C07C 311/21 (2006.01)
C07C 311/51 (2006.01)
C07D 207/337 (2006.01)
C07D 209/26 (2006.01)
C07D 209/42 (2006.01)
C07D 295/13 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20054017	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.02.04 PCT/EP2004/01021
(22)	Inng.dag	2005.08.30	(85)	Videreføringsdag	2005.08.30
(24)	Løpedag	2004.02.04	(30)	Prioritet	2003.02.06, EP, 03002716
(41)	Alm.tilgj	2005.08.30			
(45)	Meddelt	2013.12.16			
(83)	Biol.mat. dep				
(73)	Innehaver	Dompé pha.r.ma SpA, Via Campo di Pile, IT-67100 L'AQUILA, Italia			
(72)	Oppfinner	Riccardo Bertini, c/o Dompé SpA, Via Campo di Pile, IT-67100 L'AQUILA, Italia Cinzia Bizzarri, c/o Dompé SpA, Via Campo di Pile, IT-67100 L'AQUILA, Italia Marcello Allegretti, c/o Dompé SpA, Via Campo di Pile, IT-67100 L'AQUILA, Italia Maria Candida Cesta, c/o Dompé SpA, Via Campo di Pile, IT-67100 L'AQUILA, Italia Francesco Colotta, c/o Dompé SpA, Via Campo di Pile, IT-67100 L'AQUILA, Italia Alessio Moriconi, c/o Domé SpA, Via Campo di Pile, IT-67100 L'AQUILA, Italia			
(74)	Fullmektig	Onsagers AS, Postboks 1813 Vika, 0123 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	2-aryl-eddiksyre, deres derivater og farmasøytisk sammensetninger som inneholder dem			
(56)	Anførte publikasjoner	DK 136059 B WALSH, DAVIS ET AL.: "Antiinflammatory agents - Synthesis and activity of substituted 2-aminophenylacetic acid derivatives" J.MED.CHEM., vol. 25, no. 4, 1982, pages 446-451 WO 0158852 A2 WO 02068377 A1			
(57)	Sammendrag				

Det er beskrevet utvalgte 2-aryleddiksyre, deres derivater og farmasøytiske sammensetninger som inneholder disse forbindelsene som er nyttige til å inhibere kjemotaktisk aktivisering av nøytrofiler (PMN-leukocytter) induisert ved interaksjon av interleukin-8 (IL-8) med CXCR1- og CXCR2-membranreseptorer. Forbindelsene til forhindring og behandling av patologier avledet fra nevnte aktivisering. Særlig mangler 2(orto)-substituerte aryleddiksyre og deres derivater, så som amider og sulfonamider, syklo-oksigenaseinhibisjonsaktivitet og er spesielt nyttig til behandling av nøytrofilavhengige patologier så som psoriasis, ulcererende kolitt, melanom, kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD), bulløs pemfigoid, reumatoid artritt, idiopatisk fibrose, glomerulonefritt og til forhindring og behandling av skade forårsaket av ischemi og reperfusjon.

- Den foreliggende oppfinnelse angår 2-aryl-eddiksyre og derivater derav, og farmasøytiske sammensetninger som inneholder dem, som blir brukt til forhindring og behandling av vevsskade på grunn av skjerpet rekruttering av polymorfonukleære nøytrofiler (PMN-leukocytter) på inflammasjonssteder. Særlig er
- 5 oppfinnelsen rettet til 2-fenyleddiksyre og derivater derav til behandling av IL-8-medierte sykdommer, så som psoriasis, ulcerende kolitt, COPD og skader forårsaket av iskemi og reperfusjon.
- Spesielle blodceller (makrofager, granulocytter, nøytrofiler, polymorfonukleære)
- 10 responderer til et kjemisk stimulus (når de blir stimulert av stoffer kalt kjemokiner) ved å migrere langs konsentrasjonsgradienten til det stimulerende middel, gjennom en prosess som er kalt kjemotaksis. De viktigste kjente stimulerende midler eller kjemokiner er representert av nedbrytningsprodukter fra komplement C5a, noen N-formylpeptider dannet fra lyse av bakteriell overflate eller peptider av syntetisk
- 15 opprinnelse, så som formyl-metionylleucylfenylalanin (f-MLP) og hovedsakelig av et utvalg av cytokiner, inkludert interleukin-8 (IL-8), også referert til som CXCL8). Interleukin-8 er en endogen kjemotaktisk faktor fremstilt av de fleste nukleære celler så som fibroblaster og makrofager.
- I noen patologiske tilstander, markert av skjerpet rekruttering av nøytrofiler, er en
- 20 mer alvorlig vevsskade assosiert med infiltrasjon av nøytrofile celler. Nylig ble rollen til nøytrofil aktivering ved bestemmelse av skade assosiert med post-iskemisk reperfusjon og pulmonal hyperoksi bredt demonstrert.
- Den biologiske aktiviteten til IL-8 blir mediert ved interaksjon av interleukin med CXCR1 og CXCR2 membranreseptorer som hører til familien med syv
- 25 transmembrane reseptorer, uttrykt på overflaten av humane nøytrofiler og av visse typer av T-celler (L. Xu et al., J. Leukocyte Biol., 57, 335, 1995). Selektiv ligand er kjent som kan adskille mellom CXCR1 og CXCR2: GRO- α er et eksempel på en CXCR2 selektiv kjemotaktisk faktor.
- Potensiell patogen rolle til IL-8 i pulmonale sykdommer (lungeskade, akutt
- 30 respiratorisk distressyndrom, astma, kronisk lungeinflammasjon og cystisk fibrose) og spesifikt ved patogenesen til COPD (kronisk obstruktiv lungesykdom) gjennom CXCR2-reseptorruten er blitt bredt beskrevet (D. WP Hay og H.M. Sarau., Current Opinion in Pharmacology 2001, 1:242-247).
- Karakteristisk nøytrofilakkumulering skjer i akutte og kroniske patologiske
- 35 tilstander, f.eks. i de meget inflammerte og terapeutisk gjenstridige områder med psoriatiske lesjoner. Nøytrofiler blir kjemotaktisk tiltrukket og aktivert av synergistisk virkning av kjemokiner, IL-8 og Gro-a frigjort av de stimulerende keratinocytene, så vel som fra C5a/C5a-desArg-fraksjonen produsert via den

alternative komplementruteaktivering (T. Terui et al., Exp. Dermatol., 9, 1, 2000).

Nye klasser av kraftige og selektive inhibitorer av IL-8 biologiske aktiviteter (R-2-arylpropionsyreamider og N-acylsulfonamider) er blitt beskrevet som effektive
 5 inhibitorer av IL-8-indusert nøytrofil kjemotaksis og degranulering (WO 01/58852; WO 00/24710). Videre har nye underklasser av *R* og *S* og *S* 2-fenylpropionsyre blitt beskrevet (WO 03/043625) som kraftige IL-8-inhibitorer som fullstendig mangler den uønskede syklooksygenaseenzym (COX) inhibitoriske virkninger. Inhibisjon av
 10 prostaglandinsyntese avledet fra COX-inhibisjon involverer faktisk en økning av cytokinproduksjonen som resulterer i forsterking av de uønskede proinflammatoriske virkningene av nøytrofiler.

Medisinske kjemistudier har vist den viktige rollen til metylgruppen på propionkjeden til 2-arylpropionsyrer for at de skal utøve sin IL-8 inhibitorisk aktivitet.

Vi har faktisk funnet at 2-[4-isobutylfenyl]eddiksyre (ibufenac) og 2-[3-benzoyl-
 15 fenyl]eddiksyre (ketofenac), velkjente COX-inhibitorer som tilhører familien av fenyleddiksyrer, ikke utviser noen IL-8 inhibitorisk aktivitet som derimot er tilstede i de kraftige tilsvarende fenylpropionsyrer, så som ibuprofen og ketoprofen.

Generelt mangler 2-fenyleddiksyrer og deres derivater, så som amider og sulfonamider enhver IL-8 inhibitorisk aktivitet og dette konfirmerer den viktige
 20 rollen til metylgruppen i de tilsvarende 2-fenylpropionderivatene.

Vi har gjennomført SAR-undersøkelser på de forskjellige klassene av 2-arylpropionsyrer og derivater beskrevet ovenfor, som tillater en nøyaktig klargjøring av farmakoforstrukturen delt av alle disse nye klassene av IL-8-inhibitorer. En farmakofor er definert som en samling av steriske og elektroniske krav, i en klasse
 25 av biologisk aktive forbindelser, nødvendig for å sikre den biologiske aktiviteten; generelt kan farmakoforen betraktes som en samling av steriske og elektroniske krav som er nødvendig for å sikre positiv interaksjon mellom et biologisk aktivt molekyl og dets mål. Antagelsen, i en farmakofor-undersøkelse, er at alle forbindelser i et forsøkssett deler den samme mekanismen og interagerer med det
 30 samme biologiske mål.

Vi har nå definert to farmakoformodeller: en første modell som gjør rede for den biologiske aktiviteten til IL-8-inhibitorer som selektivt virker på CXCR1-mediert rute (heretter CXCR1-inhibitorer), og en andre modell som representerer de steriske og elektroniske krav til IL-8-inhibitorer som dobbelt virker på CXCR1- og CXCR2-
 35 mediert rute (heretter CXCR1/CXCR2-inhibitorer). Disse to modellene redegjør for de observerte Struktur Aktivitets Slektskapene siden alle de inaktive molekyler testet mot de to fullstendige farmakoforhypotesene enten mangler viktige trekk for avleiring ovenpå (uegnet) eller passer farmakoforhypotesen i en høyenergikonform-

asjon. De to nylig funne farmakoformmodellene deler fire av henholdsvis fem eller seks trekk; disse fire trekkene er fullstendig overleggbare i 3D kjemisk rom. En skjematisk av fellesdelen av farmakoformmodellene er illustrert i fig. 1.

Beskrivelse av figurene

- 5 Fig. 1 viser grafisk de fire fellestrekkene til farmakoforene til henholdsvis CXCR1-inhibitorer og CXCR1/CXCR2-inhibitorer. De følgende typer av trekk deltar i farmakofordelen: to hydrogenbindingsakseptorer, én hydrofob aromatisk og en hydrofob alifatisk. De (aromatiske og alifatiske) hydrofobe trekkene er representert ved kuler på 1,7 Ångstrøm radius. Hydrogenbindingsakseptoren er representert av
10 en vektorfunksjon som består av to kuler hvis massesentra er 3,0 Ångstrøm fra hverandre. Den mindre (1,7 Ångstrøm radius) kule definerer posisjonen til hydrogenbindingsakseptoratomet på liganden og den større kule (2,3 Ångstrøm) definerer det projiserte punkt til hydrogenbindingsakseptoren fra reseptorsetet. Den faste kule representerer den nøyaktige lokalisering i 3D-rommet til metylgruppen til
15 fenylpropionresten.

Fig. 2 illustrerer overlegging av følgende arylpropionderivater: R(-)-2-(4-isobutylfenyl)propionsyre; R(-)-2-(4-isobutylfenyl)propionylmetansulfonamid; R(-)-N-(2'-hydroksyetoksyetyl)-2-(4-isobutylfenyl)propionamid. Den fylte kule representerer den nøyaktige lokaliseringen i 3D-rom til metylgruppen av fenylpropionresten.

- 20 Fig. 3 illustrerer overlegging av følgende arylacetderivater: (2-metyl-4-isobutylfenyl)eddiksyre; (2-metyl-4-isobutylfenyl)acetylmetansulfonamid; (2-metyl-4-isobutylfenyl)acetamid.

- Fig. 4 illustrerer overlegging av de følgende arylacetderivater: (5-benzoyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)eddiksyre; (1-benzoyl-2-metyl-1H-indol-3-yl)acetylmetansulfonamid; (2-klor-3-benzoylfenyl)acetamid.
25

- Farmakofordannelse er blitt utført ved å bruke CatalystTM programvare, versjon 4.7 (Molecular Simulations, Inc., San Diego, CA), som er konstruert til å identifisere felles konfigurasjoner av de aktive molekyler ved hjelp av deres kjemiske trekk. En konfigurasjon er et sett av relative lokaliseringer i 3D-rom, hver assosiert med en
30 trekktype. Alle forbindelsene i prøvesettet ble beskrevet med hensyn på deres kjemiske funksjoner assosiert med 3D-rommet. Videre kan hver kjemisk rest vurderes av programvaren som mer enn ett trekk på basis av den funne likhet. F.eks. kan en aromatisk ring "etablere" både hydrofobe interaksjoner og π - π -interaksjoner på målsetet og denne forskjellige adferd er referert til forskjellige trekk (hydrofob,
35 hydrofobaromatisk).

En funksjonell gruppe i et molekyl kan assosieres med mer enn ett trekk, avhengig av dens kjemiske og fysiske egenskaper, og forskjellige funksjonelle grupper kan

vise adferdslikhet i interaksjonen med målet og således kartlegges som samme trekk.

- 5 Analyse av trekkdefinisjoner og seleksjon av trekkene er et viktig trinn i farmako-forhypotesedannelse. Det er velkjent at de fleste viktige krefter involvert i molekylær gjenkjennelse er representert av elektrostatiske interaksjoner, hydrogen-binding og hydrofobe interaksjoner. Vi adopterte flere trekkdefinisjoner i relasjon til den kjemiske natur av gruppen til evnen til å engasjere spesifikke interaksjoner som er ansvarlige for den biologiske aktivitet.

Definisjoner av trekkene

- 10 **HYDROGENBINDINGSKSEPTOR (HBA) (lipid)**
Et hydrogenbindingsakseptorlipidtrekk passer følgende typer av atomer eller grupper av atomer som er overflatetilgjengelig: nitrogener, oksygener eller svovel (unntagen hypervalent) som har et enslig par og ladning mindre enn eller lik null. Siden en lipidomgivelse var vurdert, er alle basiske aminer (primære, sekundære og
- 15 tertiære) inkludert i denne definisjonen. Hydrogenbindingen er en meget rettet interaksjon, dette trekket er derved indirekte koblet til den teoretiske posisjonen til det tilsvarende hydrogendonor. Tre hydrogenbindingsposisjoner er f.eks. vurdert på karbonylgruppen (akseptor), de første to langs de ideelle posisjonene til de enslige parene og et tredje langs C=O-bindingsretningen.
- 20 **HYDROFOB (alifatisk, aromatisk)**
Hydrofobt trekk er definert som et nærliggende sett av atomer som ikke er tilstøtende til noen ladningskonsentrasjoner (ladede atomer eller elektronegative atomer), i en konformer slik at atomene har overflatetilgjengelighet, inkludert fenyl, sykloalkyl, isopropyl og metyl.
- 25 Ikke desto mindre har det vært nødvendig å skille det aromatiske hydrofobe trekk fra det alifatiske for å garantere en god tilpasning med biologiske resultater. Den første vurderer bare aromatiske atomer, den siste vurderer bare de alifatiske atomer.
- Et molekyl er vurdert å passe en konfigurasjon bare hvis det innehar et sett av relative trekk og spesifikk konformasjon slik at dets trekk kan legges over med
- 30 tilsvarende "ideelle" lokaliseringer. Et sett av trekk kan vurderes som overleggbare hvis hvert trekk ligger innenfor en spesifikk toleransedistanse fra det ideelle punkt.
- De absolutt kulemassesentrumskoordinatene til hvert trekk er opplistet nedenfor:
- HYDROFOBE AROMATISK** har Cartesianske koordinater henholdsvis på +2,588, +0,613, -1,940 langs XYZ-aksene.
- 35 **HYDROFOBE ALIFATISKE** har Cartesianske koordinater på henholdsvis +1,788, +2,693, +1,260 langs XYZ-aksene.

HYDROGENBINDINGSAKSEPTOR PROJISERTE PUNKT 1 har Cartesianske koordinater på henholdsvis -2,713, +2,333, +2,840 langs XYZ-aksene.

HYDROGENBINDINGSAKSEPTOR OPPRINNELSE 1 har Cartesianske koordinater på henholdsvis -0,233, +0,936, +1,877 langs XYZ-aksene.

- 5 HYDROGENBINDINGSPROSJEKT PROJISERTE AKSEPTOR PUNKT 2 (eventuelt) har Cartesianske koordinater på henholdsvis -5,013, -1,188, -0,400 langs XYZ-aksene.

HYDROGENBINDINGSAKSEPTOR OPPRINNELSE 2 (eventuelt) har Cartesianske koordinater på henholdsvis -2,688, -1,514, +1,472 langs XYZ-aksene.

- 10 Kartlegging av de første tre trekkene (HYDROFOB ALIFATISK, HYDROFOB AROMATISK, HYDROGENBINDINGSAKSEPTOR 1) er avgjørende for den biologiske IL-8 inhibitoriske aktivitet av klassen; det fjerde trekk (HYDROGENBINDINGSAKSEPTOR 2) kan eventuelt kartlegges ved molekylene i klassen med nærvær av den andre hydrogenbindingsakseptorgruppen er ikke
15 uunnværlig.

Toleranser på alle distansene mellom de kjemiske trekkene er blitt etablert i 0,5 Ångstrøm og toleranser på de geometriske vinklene $\pm 20^\circ$.

- Som tidligere diskutert er andre farmakoforpunkt nødvendig for å komplettere farmakoforanalysen men deres beskrivelse er ikke relevant for hensiktene med
20 foreliggende oppfinnelse. Den observerte CXCR1/CXCR2 selektivitet i klassen er strengt relatert til inhibitorenes evne til å passe til spesifikke punkter i den ikke-felles delen av farmakoforen.

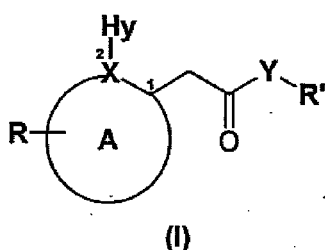
- I motsatt fall så langt som når det gjelder den felles del av farmakoforen er en generell overleggingsmodus observert for CXCR1-inhibitorer og CXCR1/CXCR2-
25 inhibitorer som tilhører klassen 2-fenylpropionsyrer, 2-fenylpropionylsulfonamider og 2-fenylpropionamider som skjematiskert i fig. 2. Den fylte kulen representerer den nøyaktige lokalisering i 3D-rommet til metylgruppen i fenylpropionresten.

- I de gjenvunne ligander som delvis eller fullstendig kartlegger denne hypotesen (fig. 2) passer fenylresiduen til 2-fenylpropion kjemisk struktur alltid meget godt det
30 HYDROFOBE AROMATISKE trekk; HYDROGENBINDINGSAKSEPTOR (HBA) 1 trekket er konsistent godt tilpasset av karbonyloksygen i propionylresiduet; HYDROGENBINDINGSAKSEPTOR (HBA) 2 trekket kan eventuelt tilpasses av et andre hydrogenbindingsakseptoratom på residuet koblet på det amidiske eller sulfonamidiske nitrogen; det HYDROFOBE ALIFATISKE trekk er uten variasjon
35 tilpasset av metylgruppen til propionylresiduet. Fenyleddiksyre og derivater, på basis av de overnevnte vurderinger, svikter selvsagt tilpasningen til farmakofor-

hypotesen siden det avgjørende HYDROFOBE ALIFATISKE trekk, representert av den fylte kule i fig. 2, mangler i deres kjemiske struktur.

- 5 Vi har nå funnet at utvalgte underklasser av 2-aryleddiksyre og derivater derav, som mangler metylgruppen til propionylresiduet, viser den overraskende evne effektivt å inhibere IL-8 induisert nøytrofilkjemotaksis og degranulering.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således anvendelse av 2-aryleddiksyreforbindelser og derivater med formel (I):



og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori

- 10 A er valgt fra benzen, naftalen, pyridin, pyrimidin, pyrrol, imidazol, furan, tiofen, indol og 7-aza-indol;

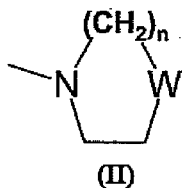
merkene 1 og 2 angir de relevante posisjoner på A-ringen;

X-atomet er valgt fra N (nitrogen) og C (karbon);

R er en substituerende gruppe på A-ringen valgt fra:

- 15 - en gruppe i 3-posisjon valgt fra et lineært eller forgrenet C₁-C₅-alkyl, C₂-C₅-alkenyl eller C₂-C₅-alkynylgruppe, fenyl ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅-alkylamino, nitro eller cyano, lineær eller forgrenet C₁-C₅-hydroksyalkyl, C₂-C₅-acyl, benzoyl ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅-alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano;
- 20 - en gruppe i 4-posisjonen valgt fra C₁-C₅-alkyl, C₂-C₅-alkenyl eller C₂-C₅-alkynylgruppe, C₃-C₆-sykloalkyl, C₁-C₅-acyloksy, benzoyloksy ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅-alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano, C₁-C₅-acylamino, benzoyl-amino ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅-alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅-alkoksy, amino, C₁-C₅-alkylamino, nitro eller cyano, C₁-C₅-sulfonyloksy, benzensulfonyloksy, ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅-alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅-alkoksy, amino, C₁-C₅-
- 25

- alkylamino, nitro eller cyano C₁-C₅-alkansulfonylamino, benzensulfonylamino ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅-alkoksy, amino, C₁-C₅-alkylamino, nitro eller cyano, C₁-C₅-alkansulfonyl-
- 5 metyl, benzensulfonylmetyl ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅-alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅-alkoksy, amino, C₁-C₅-alkylamino, nitro eller cyano, 2-furyl; 3-tetrahydrofuryl, 2-tiofenyl; 2-tetrahydrotiofenylgrupper eller en C₁-C₈-alkanoyl, trifluorometansulfonyloksy og trifluorometansulfonylamino;
- Hy er valgt fra metyl, etyl, klor, brom, metoksy, trifluormetyl;
- Y-gruppen er valgt fra O (oksygen) og NH;
- 10 når Y er lik O (oksygen), R' er H (hydrogen);
- når Y er NH, er R' valgt fra
- H, C₁-C₅-alkyl, C₁-C₅-sykloalkyl, C₁-C₅-alkenyl;
 - en aminosyreresidu som består av rett eller forgrenet C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-sykloalkyl, C₁-C₆-alkenyl, fenylalkyl substituert med én eller flere karboksy
- 15 (COOH) grupper;
- en aminosyrerest som består av rett eller forgrenet C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-sykloalkyl, C₁-C₆-alkenyl, fenylalkyl, som bærer langs kjeden et heteroatom valgt fra oksygen og svovel, og med én eller flere karboksy (COOH) grupper;
 - en residu med formel -CH₂-CH₂-Z-(CH₂-CH₂O)_nR'' hvor R'' er H eller
- 20 C₁-C₅-alkyl, n er et helt tall fra 0-2 og Z er oksygen eller svovel;
- en rest med formel -(CH₂)_n-NR_aR_b hvori n er et helt tall fra 0-5 og hver R_a og R_b, skal være like eller forskjellige, er C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkenyl eller alternativt R_a og R_b sammen med nitrogenatom som de er bundet til danner en heterosyklus fra 3-7 ledd med formel (II)



25

- hvor W representerer en enkel binding, CH₂, O, S eller N-R_c, hvori R_c er H, C₁-C₆-alkyl eller C₁-C₆-alkylfenyl;
- en residu OR'' hvor R'' er H, metyl, karboksymetyl;
- en residu med formel SO₂R_d hvor R_d er C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-sykloalkyl,

C₁-C₆-alkenyl;

- 5 til fremstilling av et legemiddel for psoriasis, ulcererende kolitt, melanom, kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD), bulløs pemfigoid, idiopatisk fibrose, glomerulonefritt og til forhindring og behandling av skade forårsaket av iskemi og reperfusjon.

I følge en utførelsesform i følge oppfinnelsen tilveiebringes anvendelse av en forbindelse i følge formel (I) der A er valgt fra benzen, naftalen, pyridin, pyrimidin, pyrrol, imidazol, furan, tiofen, indol og 7-aza-indol;

- 10 merkene 1 og 2 angir de relevante posisjoner på A-ringen;

X-atomet er valgt fra N (nitrogen) og C (karbon);

R er en substituerende gruppe på A-ringen valgt fra:

- en gruppe i 3-posisjon valgt fra et lineært eller forgrenet C₁-C₅-alkyl, C₂-C₅-alkenyl eller C₂-C₅-alkynylgruppe, fenyl ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅-alkylamino, nitro eller cyano, lineær eller forgrenet C₁-C₅-hydroksyalkyl, C₂-C₅-acyl, benzoyl ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano;
- en gruppe i 4-posisjonen valgt fra C₁-C₅-alkyl, C₂-C₅-alkenyl eller C₂-C₅-alkynylgruppe, C₃-C₆-sykloalkyl, C₁-C₅-acyloksy, benzoyloksy ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano, C₁-C₅-acylamino, benzoyl-amino ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano, C₁-C₅-sulfonyloksy, benzensulfonyloksy, ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano C₁-C₅-alkansulfonylamino, benzensulfonylamino ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano, C₁-C₅-alkansulfonyl-metyl, benzensulfonylmetyl ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano, 2-furyl; 3-tetrahydrofuryl, 2-tiofenyl; 2-tetrahydrotiofenylgrupper eller en C₁-C₈-alkanoyl, trifluorometansulfonyloksy og trifluorometansulfonylamino;

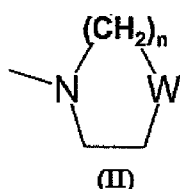
Hy er valgt fra metyl, etyl, klor, brom, metoksy, trifluormetyl;

Y-gruppen er valgt fra O (oksygen) og NH;

når Y er lik O (oksygen), R' er H (hydrogen);

når Y er NH, er R' valgt fra

- 5 - H, C₁-C₅-alkyl, C₁-C₅-sykloalkyl, C₁-C₅-alkenyl;
 - en aminosyreresidu som består av rett eller forgrenet C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-sykloalkyl, C₁-C₆-alkenyl, fenylalkyl substituert med én eller flere karboksy (COOH) grupper;
 - en aminosyrerest som består av rett eller forgrenet C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-sykloalkyl, C₁-C₆-alkenyl, fenylalkyl, som bærer langs kjeden et heteroatom valgt
10 fra oksygen og svovel, og med én eller flere karboksy (COOH) grupper;
 - en residu med formel -CH₂-CH₂-Z-(CH₂-CH₂O)_nR'' hvor R'' er H eller C₁-C₅-alkyl, n er et helt tall fra 0-2 og Z er oksygen eller svovel;
 - en rest med formel -(CH₂)_n-NR_aR_b hvori n er et helt tall fra 0-5 og hver R_a
15 og R_b, skal være like eller forskjellige, er C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkenyl eller alternativt R_a og R_b sammen med nitrogenatom som de er bundet til danner en heterosyklus fra 3-7 ledd med formel (II)



- hvor W representerer en enkel binding, CH₂, O, S eller N-R_c, hvori R_c er H, C₁-
20 C₆-alkyl eller C₁-C₆-alkylfenyl;
 - en residu OR'' hvor R'' er H, metyl, karboksymetyl;
 - en residu med formel SO₂R_d hvor R_d er C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-sykloalkyl, C₁-C₆-alkenyl;
 til fremstilling av et legemiddel for psoriasis, ulcererende kolitt, melanom,
25 kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD), bulløs pemfigoid, idiopatisk fibrose, glomerulonefritt og til forhindring og behandling av skade forårsaket av iskemi og reperfusjon.

I følge en utførelsesform i følge oppfinnelsen tilveiebringes videre anvendelse av forbindelser med formel (I) hvori gruppen YR' er OH.

I følge ytterligere en annen utførelsesform i følge oppfinnelsen tilveiebringes anvendelsen av forbindelser med formel (I) der Y er NH og R' grupper er:

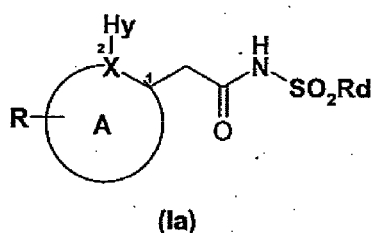
- 5 - aminosyreresiduen til glysin, β -alanin, γ -aminosmørsyre eller residuer av en L- α -aminosyre valgt fra gruppen L-alanin, valin, leucin, isoleucin, nor-leucin, fenylalanin, S-metylcystein, metionin;
 - en residu med formel $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})\text{R}''$ hvori R'' er H eller C_1-C_5 -alkyl;
- 10 - en residu med formel $-(\text{CH}_2)_n-\text{NRaRb}$ hvori n er et heltall fra 2-3, mer fortrinnsvis 3, og gruppen NRaRb er N,N-dimetylamin, N,N-dietylamin, 1-piperidyl, 4-morfolyl, 1-pyrrolidyl, 1-piperazinyll, 1-(4-metyl)piperazinyll;
 - en residu OR' hvori R' er H, metyl;
en residu med formel SO_2Rd hvori Rd er metyl, etyl eller isopropyl.
- 15 Foretrukne R-grupper i forbindelse med formel (I) som anvendes i følge oppfinnelsen er 3'-benzoyl, 3'-(4-klor-benzoyl), 3'-(4-metyl-benzoyl), 3'-acetyl, 3'-propionyl, 3'-isobutanoyl, 3'-etyl, 3'-isopropyl, 4'-isobutyl, 4'-trifluormetansulfonyloksy, 4'-benzensulfonyloksy, 4'-trifluormetansulfonylamino, 4'-benzensulfonylamino, 4'-benzensulfonylmetyl, 4'-acetyloksy, 4'-propionylloksy, 4'-
- 20 benzoyloksy, 4'-acetylamino, 4'-propionylamino, 4'-benzoylamino.

Foretrukne Hy-grupper i forbindelse med formel (I) som anvendes i følge oppfinnelsen er metyl, etyl, klor, brom, metoksy, trifluormetyl.

Særlig foretrukket er anvendelse av forbindelsene valgt fra:

- 25 (3-benzoyl-2-metylphenyl)eddiksyre
 (2-klor-3-propionylphenyl)eddiksyre
 (3-isopropyl-2-metylphenyl)eddiksyre
 (4-isobutyl-2-metylphenyl)eddiksyre
 {2-metyl-4-[(fenylsulfonyl)amino]fenyl}eddiksyre
 {2-metyl-4-[(trifluormetansulfonyl)amino]fenyl}eddiksyre
- 30 {2-klor-4-[(trifluormetansulfonyl)oksy]fenyl}eddiksyre
 (5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)eddiksyre
 [1-metyl-5-(4-metylbenzoyl)-1H-pyrrol-2-yl]eddiksyre
 (5-benzoyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)eddiksyre
 [1-metyl-5-(4-klorbenzoyl)-1H-pyrrol-2-yl]eddiksyre
- 35 (5-isobutyryl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)eddiksyre
 (1-benzoyl-2-metyl-1H-pyrrol-3-yl)eddiksyre
 (1-benzoyl-2-klor-1H-pyrrol-3-yl)eddiksyre
 (1-benzoyl-2-metyl-1H-indol-3-yl)eddiksyre
 [1-(4-klorbenzoyl)-2-metyl-1H-indol-3-yl]eddiksyre

- (1-isopropyl-2-metyl-1H-pyrrol[2,3-b]pyridin-3-yl)eddiksyre
 (3-benzoyl-2-metoksyfenyl)eddiksyre
 (5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)acetamid
 (5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)-N-karboksymetylacetamid
 5 (S)(5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)-N-(2-karboksyetyl)acetamid
 (5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)-N-(3-dimetylaminopropyl)acetamid
 (S)(5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)-N-(1-karboksy-2-metoksyetyl)acetamid
 (4-isobutyl-2-metylfenyl)acetamid
 (2-klor-3-propionylfenyl)-N-(3-dimetylaminoetyl)acetamid
 10 (3-isopropyl-2-metylfenyl)-N-[3-(1-piperidinyl)propyl]acetamid
 (3-benzoyl-2-metylfenyl)acetamid
 (1-benzoyl-2-metyl-1H-indol-3-yl)acetamid
 (1-benzoyl-2-metyl-1H-indol-3-yl)-N-(3-dimetylaminopropyl)acetamid
 [1-(4-klorbenzoyl)-2-metyl-1H-indol-3-yl]acetamid
 15 [1-(4-klorbenzoyl)-5-metoksy-2-metyl-1H-indol-3-yl]acetamid
 {2-klor-4-[(trifluormetansulfonyl)oksy]fenyl}-N-(2-hidroksyetyl)acetamid
 (1-benzoyl-2-metyl-1H-pyrrol-3-yl)-N-(2-metoksyetyl)acetamid
 (1-benzoyl-2-klor-1H-pyrrol-3-yl)-N-[3-(1-morfolino)propyl]acetamid
 (5-isobutyryl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)acetamid
 20 (5-benzoyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)-N-(2-karboksymetyl)acetamid
 [1-metyl-5-(4-klorbenzoyl)-1H-pyrrol-2-yl]-N-(2-hidroksyetoksyetyl)acetamid
 [1-metyl-5-(4-klorbenzoyl)-1H-pyrrol-2-yl]acetamid
 {2-metyl-4-[(fenylsulfonyl)amino]fenyl}-N-(3-dimetylaminopropyl)acetamid
 (3-benzoyl-2-metoksyfenyl)acetamid.
 25 Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer nye 2-aryleddiksyreforbindelser og derivater derav med formel (Ia),



og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori:

- A er valgt fra benzen, naftalen, pyridin, pyrimidin, pyrrol, imidazol, furan, tiofen,
 30 indol og 7-aza-indol;

merker 1 og 2 markerer de relevante posisjoner på A-ringen;

X-atomet er valgt fra N (nitrogen) og C (karbon);

R er en substituerende gruppe på A-ringene valgt fra:

- en gruppe i 3-posisjonen valgt fra en lineær eller forgrenet C₁-C₅-alkyl-, C₂-C₅-alkenyl- eller C₂-C₅-alkynylgruppe, fenyl ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅-alkylamino, nitro eller cyano, lineær eller forgrenet C₁-C₅-hydroksyalkyl, C₂-C₅-acyl, benzoyl ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano;
- en gruppe i 4-posisjonen valgt fra C₁-C₅-alkyl-, C₂-C₅-alkenyl- eller C₂-C₅-alkynylgruppe, C₃-C₆-sykloalkyl, C₁-C₅-acyloksy, benzyloksy ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano, C₁-C₅-acylamino, benzoylamino ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano, C₁-C₅-sulfonyloksy, benzensulfonyloksy ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅-alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅-alkoksy, amino, C₁-C₅-alkylamino, nitro eller cyano, C₁-C₅-alkansulfonylamino, benzensulfonylamino ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅-alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅-alkoksy, amino, C₁-C₅-alkylamino, nitro eller cyano, C₁-C₅-alkansulfonylmetyl, benzensulfonylmetyl ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅-alkoksy, amino, C₁-C₅-alkylamino, nitro eller cyano, 2-furyl; 3-tetrahydrofuryl; 2-tiofenyl; 2-tetrahydrotiofenylgrupper eller en C₁-C₈-alkanoyl, sykloalkanoyl eller arylalkanoyl-C₁-C₅-alkylaminogruppe, så som acetyl-N-metyl-amino, pivaloyl-N-etyl-aminogruppe;

Hy er valgt fra metyl, etyl, klor, brom, metoksy, trifluormetyl;

- 25 hvori Rd er C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-sykloalkyl, C₁-C₆-alkenyl.

I følge en utførelsesform tilveiebringes forbindelser med formel (Ia) der A er benzen, pyridin, pyrimidin, pyrrol, imidazol, furan, tiofen, indol; Rd er metyl, etyl eller isopropyl; og Hy er valgt fra metyl, etyl, klor, brom, metoksy, trifluormetyl.

Særlig foretrukne forbindelser i henhold til oppfinnelsen er:

- 30 (5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)acetylmetansulfonamid;
 (4-isobutyl-2-metylfenyl)acetylmetansulfonamid;
 {2-metyl-4-[(trifluormetansulfonyl)amino]fenyl}acetylmetansulfonamid; og
 [1-metyl-5-(4-metylbenzoyl)-1H-pyrrol-2-yl]acetylmetansulfonamid.

- Forbindelser med formel (Ia) hvori Rd er som ovenfor definert blir fremstilt ved å transformere en forbindelse med formel (I) hvori YR' er OH i et reaktivt mellomprodukt så som et acylhalogenid, fortrinnsvis et acylklorid, eller "aktiv ester", fortrinnsvis en benzotriazolylester, og å reagere med en forbindelse med
- 5 formel $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{Rd}$ i nærvær av en egnet base, fortrinnsvis kalium tert-butoksid. Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen, er på tross av mangel av metylgruppen på propionkjeden, kraftige og selektive inhibitorer av den humane PMN-kjemotaksis induisert av IL-8.
- I følge oppfinnelsen tilveiebringes en fremgangsmåte for fremstilling av
- 10 forbindelser med formel (Ia) som angitt i krav 8, omfattende å omforme en forbindelse med formel (I), der YR' er OH, i et reaktivt mellomprodukt, så som en acylklorid eller en benzotriazolylester, og omsette det med en forbindelse med formel $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{Rd}$, hvori Rd er $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -sykloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkenyl i nærvær av en egnet base.
- 15 Det tilveiebringes i følge oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse med formel (Ia) i blanding med en egnet bærer derav.
- Endelig tilveiebringes forbindelser i følge oppfinnelsen med formel (Ia) for anvendelse som legemidler, herunder for anvendelse til behandling av psoriasis, ulcererende kolitt, melanom, kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD), bulløs
- 20 pemfigoid, reumatoid artritt, idiopatisk fibrose, glomerulonefritt og til forhindring og behandling av skade forårsaket av iskemi og reperfusjon.
- Som diskutert ovenfor har molekyler som mangler den ovennevnte metylgruppen på det kirale karbonatom til propionkjeden generelt blitt funnet inaktiv i IL-8-indusert kjemotaksisassay, noe som skyldes nøkkelrollen til metylgruppen i kartlegging av
- 25 det HYDROFOBE ALIFATISKE trekk til farmakoforen.
- Den generelle overpåleggingsmodus av forbindelsen i henhold til oppfinnelsen til farmakoforhypotesen beskrevet ovenfor og oppstilt i fig. 1, blir illustrert i fig. 3 og 4.
- Fig. 3 illustrerer overlegging av følgende forbindelser som tilhører klassen av
- 30 arylacetderivater: (2-metyl-4-isobutylfenyl)eddiksyre; (2-metyl-4-isobutylfenyl)-acetylmetsulfonamid; (2-metyl-4-isobutylfenyl)acetamid.
- Fig. 4 illustrerer overlegging av de følgende forbindelser som tilhører klassen av arylacetderivater: (5-benzoyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)eddiksyre; (1-benzoyl-2-metyl-1H-indol-2-yl)acetylmetsulfonamid; (2-klor-3-benzoylfenyl)acetamid.
- 35 Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen avleder sin sterke biologiske aktivitet fra den uventede egenskapen til den Hydrofobe gruppe (Hy) i 2-posisjonen (formel I) for korrekt å tilpasses det HYDROFOBE ALIFATISKE trekk i farmakoformodellen

representert av de fylte kulene i fig. 3 og 4. En generell farmakoforpåleggingsmodus er virkelig observert for forbindelsene i henhold til formel (I). Den hydrofobe gruppen (Hy) til de oppnådde ligander som delvis eller fullstendig kartlegger denne hypotesen passer alltid til det hydrofobe alifatiske trekk (fast kule, fig. 3). Videre viser forbindelsen med formel (I) det krevde konformasjonelle arrangement til de funksjonelle grupper for helt eller delvis kartlegge de andre punktene i farmakoforhypotesen i en lavenergikonformasjon.

Forbindelsen i henhold til oppfinnelsen har den store fordel å mangle det kirale karbonatomet med hensyn på kjente IL-8-inhibitorer som tilhører familien av 2-arylpropionsyrer og derivater. Fremgangsmåten til å fremstille og rense de kjente 2-arylpropionsyrer og derivater krever virkelig utvikling av kompliserte enantio-selektive betingelser eller innføring av et trinn for optisk oppløsning med det følgende uønskede resultat med hensyn på kostnader av det aktive prinsipp.

Forbindelsen i henhold til oppfinnelsen med formel (I) og (Ia) blir generelt isolert i form av deres addisjonssalter med både organiske og uorganiske farmasøytisk akseptable syrer og baser.

Eksempler på slike syrer er valgt fra saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, metansulfonsyre, fumarsyre, sitronsyre.

Eksempler på slike baser er valgt fra natriumhydroksid, kaliumhydroksid, kalsiumhydroksid, (D,L)-lysin, L-lysin, trometamin.

Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen med formel I ble evaluert in vitro for deres evne til å inhibere kjemotaksis av polymorfe nukleære leukocytter (heretter referert til som PMN'er) og monocytter indusert av fraksjoner av IL-8 og GRO- α . Med denne hensikt, for å isolere PMN'er fra heparinisert humant blod, tatt fra friske voksne frivillige, ble mononukleære fjernet ved hjelp av sedimentering på dekstran (i henhold til fremgangsmåten beskrevet av W.J. Ming et al., J. Immunol., 138, 1469, 1987) og røde blodceller ved en hypoton oppløsning. Celleoverlevelsen ble kalkulert ved eksklusjon med Trypan blue mens forholdet til de sirkulerende polymorfonukleære ble estimert med cytosentrifugering etter farging med Diff Quick.

Humant rekombinant IL-8 (Pepro Tech) ble brukt som stimulerende midler i kjemotaksiseksperimentene, som gir praktisk talt identiske resultater: det lyofiliserte protein ble oppløst i et volum av HBSS som inneholder 0,2 % bovint serumalbumin (BSA) således for å oppnå en stamopløsning som har en konsentrasjon på 10^{-5} M som skal fortynnes i HBSS til en konsentrasjon på 10^{-9} M for kjemotaksisassayer.

Under kjemotaksisassayet (i henhold til W. Falket et al., J. Immunol. Methods., 33, 239, 1980) ble PVP-frie filtre med en porøsitet på 5 µm og mikrokamre som var egnet for replikasjon anvendt.

5 Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen med formel (I) og (Ia) ble evaluert ved en konsentrasjon som varierer mellom 10^{-6} og 10^{-10} M; med denne hensikt ble de tilsatt ved samme konsentrasjon både til de lavere porer og de øvre porer i mikrokammeret. Evaluering av evnen til forbindelse i henhold til oppfinnelsen med formel I til å inhibere IL-8-indusert kjemotaksis av humane monocytter ble utført i henhold til fremgangsmåten beskrevet av Van Damme J. et al. (Eur. J. Immunol., 19, 2367, 10 1989).

Særlig foretrukket er anvendelse av forbindelser med formel (I) hvori R-grupper er 3'-benzoyl, 3'-(4-klor-benzoyl), 3'-(4-metyl-benzoyl), 3'-acetyl, 3'-propionyl, 3'-isobutanoyl, 4'-trifluormetansulfonyloksy, 4'-benzensulfonyloksy, 4'-trifluormetansulfonylamino, 4'-benzensulfonylamino, 4'-benzensulfonylmetyl, 4'-acetyloksy, 4'-propionyloksy, 4'-benzoyloksy, 4'-acetylamino, 4'-propionylamino, 4'-benzoylamino; denne aktiviteten tillater den terapeutiske anvendelse av disse forbindelser i IL-8-relaterte patologier hvor CXCR2-ruten blir spesifikt involvert eller i sammenheng med CXCR1-signalisering.

20 De doble inhibitorer av IL-8 og GRO-α-induserte biologiske aktiviteter er sterkt preferert i lys av de terapeutiske anvendelser av interesse, men de beskrevne forbindelser som virker selektivt på CXCR1 IL-8-reseptor eller CXCR2 GRO-α/IL-8-reseptor kan finne nyttige terapeutiske anvendelser i behandling av spesifikke patologier som beskrevet nedenfor.

25 Den biologiske aktiviteten til forbindelser som viser høy potens enten som inhibitorer av IL-8-indusert PMN-kjemotaksis (CXCR1) eller som doble inhibitorer av IL-8 og GRO-α-indusert PMN-kjemotaksis (CXCR1/CXCR2) er rapportert i tabell 1.

Tabell 1

Biologiske aktivitetsdata på CXCR1- og CXCR2-reseptorer (% av inhibisjon)		
Forbindelse	IL-8 ($c=10^{-8}$ M)	GRO-α ($c=10^{-8}$ M)
(5-isobutyryl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)eddiksyre	58 ± 11	65 ± 11
(5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)eddiksyre	60 ± 7	65 ± 5
(5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)acetamid	54 ± 10	44 ± 9
(5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)acetylmetansulfonamid	50 ± 10	46 ± 14

(4-isobutyl-2-metylfenyl)eddiksyre	60 ± 10	4 ± 8
(3-isopropyl-2-metylfenyl)eddiksyre	62 ± 8	5 ± 10
(4-isobutyl-2-metylfenyl)acetylmetansulfonamid	67 ± 14	0 ± 10
(2-klor-3-propionylfenyl)eddiksyre	67 ± 14	27 ± 8
{2-metyl-4-[(trifluormetansulfonyl)amino]fenyl} acetylmetansulfonamid	60 ± 7	52 ± 5

Alle forbindelsene i henhold til oppfinnelsen viste en høy grad av selektivitet mot inhibisjon av IL-8-indusert kjemotaksis sammenlignet med kjemotaksisindusert av C5a (10^{-9} M) eller f-MPL (10^{-8} M).

- 5 Forbindelser med formel (I) og (Ia) ble funnet å være totalt ineffektive som inhibitorer av syklooksygenase (COX) enzymer. I de fleste tilfeller interfererte forbindelsene med formel (I) ikke med produksjon av PGE₂ indusert i murine makrofager ved lipopolysakkaridstimulering (LPS, 1 µg/ml) ved en konsentrasjon som varierer mellom 10^{-5} og 10^{-7} M. Inhibisjon av produksjonen av PGE₂ som kan
- 10 registreres blir for det meste på grensen av statistisk signifikans og oftere er den under 15-20 % av basal verdi. Den reduserte effektiviteten av inhibisjonen av COX utgjør en fordel for den terapeutiske anvendelse av forbindelsen i henhold til oppfinnelsen så mye som at inhibisjon av prostaglandinsyntese utgjør et stimulus for de makrofage cellene til å forsterke syntese av TNF-α (indusert av LPS eller
- 15 hydrogenperoksid) som er en viktig mediator ved den nøytrofile aktivering og stimulus for produksjon av cytokinet interleukin-8.

I lys av de eksperimentelle data diskutert ovenfor og rollen utført av interleukin-8 (IL-8) og beslektede stoffer i prosessen som involverer aktivering og infiltrasjon av nøytrofiler, er forbindelsen i henhold til oppfinnelsen spesielt nyttig til behandling

20 av en sykdom så som psoriasis (R.J. Nicholoff et al., Am. J. Pathol., 138, 129, 1991). Ytterligere sykdommer som kan behandles med forbindelsen i henhold til foreliggende oppfinnelse er intestinale kroniske inflammatoriske patologier så som ulsererende kolitt (Y.R. Mahida et al., Clin. Sci., 82, 273, 1992) og melanom, kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD), bulløs pemfigoid, reumatoid artritt (M.

25 Selz et al., J. Clin. Invest., 87, 463, 1981), idiopatisk fibrose (E. J. Miller, tidligere sitert, og P.C. Carré et al., J. Clin. Invest., 88, 1882, 1991), glomerulonefritt (T. Wada et al., J. Exp. Med., 180, 1135, 1994) og til forhindring og behandling av skade forårsaket av iskemi og reperfusjon.

Inhibitorer av CXCR1- og CXCR2-aktivering finner nyttige anvendelser, som

30 ovenfor angitt i detalj, særlig i behandling av kroniske inflammatoriske patologier

(f.eks. psoriasis) hvori aktivering av begge IL-8-reseptorer er antatt å spille en avgjørende patofysiologisk rolle ved utvikling av sykdommen.

5 Faktum er at aktivering av CXCR1 er kjent for å være essensiell i IL-8-mediert PMN-kjemotaksis (Hammond M. et al., J Immunol, 155, 1428, 1995). På den annen side er aktivering av CXCR2-aktivering antatt å være essensiell IL-8-mediert epidermale celleproliferasjon og angiogenese hos psoriasispatienter (Kulke R et al., J Invest Dermatol, 110, 90, 1998).

10 I tillegg finner CXCR2 selektive antagonister særlig nyttige terapeutiske anvendelser i behandling av viktige lungesykdommer så som kronisk obstruktiv lungesykdom COPD (D. WP Hay og H.M. Sarau., Current Opinion in Pharmacology, 2001, 1:242-247).

15 Det er derfor en ytterligere hensikt med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe anvendelse av forbindelser med formel (I) og (Ia) i fremstilling av et legemiddel for behandling av psoriasis, ulcererende kolitt, melanom, kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD), bulløs pemfigoid, reumatoid artritt, idiopatisk fibrose, glomerulonefritt og til forhindring og behandling av skade forårsaket av iskemi og reperfusjon. Oppfinnelsen tilveiebringer også forbindelse med formel (Ia) for anvendelse som legemidler.

20 Farmasøytiske sammensetninger som omfatter en forbindelse i henhold til oppfinnelsen og en egnet bærer derav er også innenfor foreliggende oppfinnelses område.

25 Forbindelsene i henhold til oppfinnelse kan faktisk, sammen med en konvensjonelt anvendt adjuvans, bærer, fortynningsmiddel eller eksipient, plasseres i form av farmasøytiske sammensetninger og enhetsdoser derav, og i slik form kan de anvendes som faststoffer, så som tabletter eller fylte kapsler, eller flytende stoffer slik som oppløsninger, suspensjoner, emulsjoner, eliksirer eller kapsler fylt med det samme, alle for oral anvendelse, eller i form av sterile injiserbare oppløsninger for parenteral (inkludert subkutan) anvendelse. Slike farmasøytiske sammensetninger og enhetsdoseformer derav kan omfatte ingredienser i konvensjonelle proporsjoner, med eller uten ytterligere aktive forbindelser eller prinsipper, og slike enhetsdose-
30 former kan inneholde enhver egnet effektiv mengde av den aktive ingrediens sammen med det tilsiktede daglige doseområdet som skal anvendes.

35 Når de benyttes som farmasøytiske midler blir alyleddiksyrene i henhold til oppfinnelsen og deres derivater typisk administrert i form av en farmasøytisk sammensetning. Slike sammensetninger kan fremstilles på måter som er velkjent innenfor det farmasøytiske området og omfatter minst én aktiv forbindelse. Generelt blir forbindelser i henhold til oppfinnelsen administrert i en farmasøytisk effektiv mengde. Mengden av forbindelsen virkelig administrert vil typisk bestemmes av en

lege, i lys av de relevante omstendigheter, inkludert tilstanden som skal behandles, valgte administrasjonsrute, den aktuelle forbindelse administrert, alder, vekt og den individuelle pasients reaksjon, i tillegg til alvorligheten av pasientens symptomer og liknende.

- 5 De farmasøytiske sammensetningene i henhold til oppfinnelsen kan administreres ved et utvalg av ruter inkludert oral, rektal, transdermal, subkutan, intravenøs, intramuskulær og intranasal. Avhengig av den valgte leveringsrute blir forbindelse formulert som enten injiserbare eller orale sammensetninger. Sammensetningene for oral formulering kan ha form av volum av flytende oppløsninger eller suspensjoner, 10 eller volum av pulvere. Mer vanlig er imidlertid sammensetningene presentert i enhetsdoseformer for å fasilitere nøyaktig dosering. Betegnelsen "enhetsdoseringsformer" refererer seg til fysisk adskilte enheter egnet som enhetsdoseringsformer for humane individer og andre pattedyr, hvor hver enhet inneholder en forutbestemt 15 mengde av aktivt materiale beregnet til å produsere den ønskede terapeutiske virkning, sammen med en egnet farmasøytisk eksipient. Typiske enhetsdoseformer inkluderer forutoppfylte, foruttilmålte ampuller eller sprøyter med flytende sammensetninger eller piller, tabletter, kapsler eller liknende i tilfelle av faste sammensetninger. I slike sammensetninger er eddiksyreforbindelsen eller dens 20 derivat vanligvis en mindre komponent (fra ca. 0,1 til ca. 50 vekt% eller fortrinnsvis fra ca. 1 til ca. 40 vekt%) hvor det gjenværende er forskjellige bærere eller vehikler og prosesseringsmidler som eksisterer ved dannelsen av den ønskede doseringsform.

- Flytende former egnet for oral administrering kan inkludere en egnet vandig eller ikke-vandig vehikkel med buffere, suspensjons- og utleveringsmidler, fargemidler, smaksmidler og liknende. Flytende former, inkludert de injiserbare sammen- 25 setninger beskrevet nedenfor blir alltid lagret i fravær av lys for å unngå enhver katalytisk effekt av lys, så som hydroperoksid eller peroksiddannelse. Faste former kan inkludere f.eks. enhver av de følgende ingredienser eller forbindelser av liknende natur; et bindemiddel så som mikrokrySTALLINSK cellulose, gummitragakant eller gelatin; en eksipient så som stivelse eller laktose, et disintegreringsmiddel så 30 som alginsyre, primogel eller maisstivelse; et smøremiddel så som magnesiumstearat; et glidemiddel så som kolloidalt silisiumdioksid; et søtningsmiddel så som sukrose eller sakkarin; eller et smaksmiddel så som peppermynte, metylsalicylat eller appelsinsmak.

- Injiserbare sammensetninger er typisk basert på injiserbar steril saltoppløsning eller 35 fosfatbufret saltoppløsning eller andre injiserbare bærere kjent på området. Som nevnt ovenfor er alyleddiksyrederivatet med formel I i slike sammensetninger typisk en mindre komponent, oftest varierende mellom 0,05-10 vekt% mens det gjenværende er den injiserbare bærer og liknende. Den gjennomsnittlige daglige dose vil avhenge av forskjellige faktorer, så som sykdommens alvorlighet og 40 pasientens tilstand (alder, kjønn og vekt). Dosen vil generelt variere fra 1 mg eller

noen mg opptil 1500 mg av forbindelsene med formel (I) pr. dag, eventuelt oppdelt i flere administrasjoner. Høyere doser kan også administreres takket være den lave toksisiteten til forbindelsen i henhold til oppfinnelsen og lange tidsperioder.

- 5 De ovenfor beskrevne komponentene for oraladministrert eller injiserbare sammensetninger er bare representative. Ytterligere materialer så vel som prosesseringsteknikker og liknende er fremsatt i del 8 av "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook", 18. utgave, 1990, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, som er inkorporert heri ved referanse.

- 10 Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen kan også administreres i forsinkede frigjøringsformer eller fra forsinkede frigjøringslegemiddelleveringssystemer. En beskrivelse av representative forsinkede frigjøringsmaterialer kan også finnes i det inkorporerte materialet i Remington's Handbook som ovenfor.

Den foreliggende oppfinnelse skal nå illustreres ved hjelp av følgende eksempler som ikke skal oppfattes som å begrense oppfinnelsens område.

15 Materialer og metoder

Synteser av arylediksyre

Eksempel 1

(3-benzoyl-2-metylfenyl)eddiksyre

- 20 Med utgangspunkt i det kommersielle reagens 2-hydroksybenzofenon og ved å følge den eksperimentelle fremgangsmåten beskrevet i italiensk patent 1 283 649, har 1-[(2'-hydroksy-3'-benzoyl)fenyl]prop-2-en blitt syntetisert med godt utbytte (> 75 %).

- 25 Til en avkjølt ($T = -15^{\circ}\text{C}$) oppløsning av 1-[(2'-hydroksy-3'-benzoyl)fenyl]prop-2-en (33 mmol) i tørr CH_2Cl_2 (70 ml) blir N,N-diisopropyletylamin (59,7 mmol) tilsatt og den resulterende oppløsning blir etterlatt under omrøring i 30 min. ved $T = -15^{\circ}\text{C}$. Deretter blir trifluormetansulfonanhydrid (40,16 mmol) tilsatt oppløsningen og ved avslutning av tilsetningen ble blandingen etterlatt under omrøring i 1 time. Blandingens blir kvalt med 2N HCl (100 ml) og de to fasene blir separert og vurdert; den organiske blir igjen vasket med 2N HCl (100 ml), med vann (2 x 100 ml) og
- 30 med en mettet oppløsning av NaCl (2 x 70 ml), tørket på Na_2SO_4 og inndampet under redusert trykk for å gi 1-[(2-trifluormetansulfonyloksy-3-benzoyl)fenyl]prop-2-en (31,3 mmol) som et oljeaktig råprodukt, rent nok til å bli benyttet i følgende trinn.

- 35 Til en oppløsning av 1-[(2-trifluormetansulfonyloksy-3-benzoyl)fenyl]prop-2-en (30 mmol) i CH_2Cl_2 (90 ml) vann (90 ml), eddiksyre (18,2 ml) og Aliquat (1,46 mmol) blir tilsatt. KMnO_4 (103 mmol) blir tilsatt porsjonsvis i 90 min. Ved avslutning av tilsetningen blir blandingen etterlatt under omrøring natten over. En 10 % oppløsning av natriummetabisulfitt ble tilsatt dråpevis inntil fullstendig bleking av

oppløsningen. De to fasene blir vurdert og separert og den organiske blir vasket tilbake med en mettet oppløsning av NaCl (2 x 50 ml), tørket på Na₂SO₄ og inndampet under redusert trykk for å gi et oljeaktig råprodukt som, etter flashkromatografi gir 1-[(2-trifluormetansulfonyloksy-3-benzoyl)fenyl]eddiksyre (15 mmol) som en blekgul olje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,85 (m, 2H); 7,68 (m, 2H); 7,45 (m, 4H); 3,90 (s, 2H); 2,20 (bs, 1H), COOH).

1-[(2-trifluormetansulfonyloksy-3-benzoyl)fenyl]eddiksyre (10,3 mmol) blir oppløst i metylalkohol (30 ml) og 96 % H₂SO₄ (0,2 ml) blir tilsatt. Etter omrøring natten over ved romtemperatur blir oppløsningsmidlet inndampet under redusert trykk og råproduktet fortynnet med CH₂Cl₂ (50 ml) og vasket med vann (3 x 50 ml), tørket på Na₂SO₄ og inndampet under redusert trykk for å gi 1-[(2-trifluormetansulfonyloksy-3-benzoyl)fenyl]eddiksyremetyler som gul olje (9,2 mmol).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,80 (m, 2H); 7,65 (m, 2H); 7,45 (m, 4H); 3,90 (s, 2H); 3,72 (s, 3H).

Med utgangspunkt i 1-[(2-trifluormetansulfonyloksy-3-benzoyl)fenyl]eddiksyremetyler, har 2-metylderivat blitt fremstilt ved hjelp av å reagere nevnte triflat med organostanener i henhold til fremgangsmåten beskrevet av Mitchell T.N., Synthesis, 803, 1992 og Ritter K., Synthesis, 735, 1993.

Syren har blitt syntetisert med utgangspunkt i 1-[(2-trifluormetansulfonyloksy-3-benzoyl)fenyl]eddiksyremetyler (7,5 mmol) som er blitt oppløst i tørr N-metyl-2-pirrolidon (25 ml); til blandingen er vannfri LiCl (22,5 mmol), trifenyarsin (0,3 mmol) og dipalladiumtribenzylidenaceton (0,14 mmol Pd) tilsatt. Etter 5 min. ved romtemperatur blir tetrametyltinn (8,4 mmol) tilsatt og oppløsningen omrørt i 3 timer ved T = 60°C. Etter avkjølingen av oppløsningen til romtemperatur blir blandingen fortynnet med n-heksan og en mettet oppløsning av KF blir tilsatt; etter filtrering og separasjon av fasene blir den organiske fase tørket over Na₂SO₄ og inndampet under vakuum. Rensingen av residuet ved hjelp av flashkromatografi gir (3-benzoyl-2-metylphenyl)eddiksyremetyler. (Ritter K., Synthesis, 735, 1993 og Mitchell T.N., Synthesis, 803, 1992).

1N NaOH (5 ml) ble tilsatt under oppløsning av esteren i 1,4-dioksan (5 ml) og oppløsningen blir omrørt ved romtemperatur natten over. Etter oppløsningsmiddel-inndamping blir blandingen surgjort til pH = 2 med 2N HCl inntil fullstendig utfelling av produktet, som blir isolert som et hvitt faststoff ved filtrering.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 10,50 (bs, 1H, COOH); 7,80 (m, 2H); 7,65 (m, 2H); 7,45 (m, 4H); 3,45 (s, 2H); 2,25 (s, 3H).

Eksempel 2

(3-isopropyl-2-metylfenyl)eddiksyre

I henhold til fremgangsmåten beskrevet i italiensk patent 1 283 649 og ved å starte fra det kommersielle reagenset 2'-hydroksyacetofofenon, er mellomproduktet 1-[(2-trifluormetansulfonyloksy-3-isopropyl)fenyl]eddiksyremetylester blitt syntetisert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,55-7,40 (m, 3H); 3,85 (s, 2H); 3,70 (s, 3H); 2,45 (s, 3H).

En oppløsning av 1-[(2-trifluormetansulfonyloksy-3-benzoyl)fenyl]eddiksyremetylester (7,5 mmol) i tørr THF (tetrahydrofuran) (5 ml) blir langsomt tilsatt en blanding av metyltrifenylfosfoniumbromid (7,5 mmol) og n-BuLi (7,5 mmol; 1,6 M i n-heksan) i tørr THF (10 ml). Ved avslutning av tilsetningen blir blandingen etterlatt under omrøring natten over ved romtemperatur. En 10 % oppløsning av natriummetabisulfitt (20 ml) blir tilsatt dråpevis og de to fasene blir vurdert og adskilt; den organiske fase tørket over Na_2SO_4 og inndampet under vakuum. Rensingen av residuet ved hjelp av flashkromatografi gir 1-[(2-trifluormetansulfonyloksy-3-isopropen-2'-yl)fenyl]eddiksyremetylester som en fargeløs olje (5,28 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,55-7,40 (m, 3H); 5,50 (s, 2H); 3,80 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 1,63 (s, 3H).

Reduksjonen av 1-[(2-trifluormetansulfonyloksy-3-isopropen-2'-yl)fenyl]eddiksyremetylester er blitt utført ved hydrogenolyse med Pd/C i absolutt etylalkohol for å gi, etter katalysatorfiltrering og morlutinndamping under redusert trykk, rent (3-isopropyl-2-metylfenyl)eddiksyremetylester som en blekgul olje (5 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,52-7,45 (m, 3H); 3,82 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 2,65 (m, 1H); 1,25 (d, 6H, $J=8$ Hz).

Ifølge fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1 og starter fra (3-isopropyl-2-metylfenyl)eddiksyremetylester (7,0 mmol) har rent (3-isopropyl-2-metylfenyl)eddiksyre blitt syntetisert (5,45 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 11,2 (bs, 1H, COOH); 7,35-7,20 (m, 3H); 3,80 (s, 2H); 2,55 (m, 1H); 2,22 (s, 3H); 1,28 (d, 6H, $J=8$ Hz).

Eksempel 3

(2-klor-3-propionylfenyl)eddiksyre

I henhold til fremgangsmåten beskrevet i italiensk patent 1 283 649 og ved å starte med det kommersielle reagens 2'-hydroksypropiofenon, er mellomproduktet 1-[(2-hydroksy-3-propionyl)fenyl]prop-2-en blitt syntetisert.

Ved behandling av forbindelsen med PhPCl_4 i henhold til fremgangsmåten beskrevet av Bay et al., J. Org. Chem., vol. 32, 3415, 1990, oppnås 1-[(2-klor-3-

propionyl)fenyl]prop-2-en (5,1 mmol). Ved å følge fremgangsmåten for dobbelt-bindingsoksidering beskrevet i eksempel 1 er rent (2-klor-3-propionyl-fenyl)eddiksyre blitt syntetisert (4,15 mmol).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10,18 (bs, 1H, COOH); 7,40-7,24 (m, 3H); 3,65 (s, 2H), 2,75 (q, 2H, $J_1 = 8 \text{ Hz}$, $J_2 = 3 \text{ Hz}$); 1,15 (t, 3H, $J = 8 \text{ Hz}$).

Eksempel 4

(4-isobutyl-2-metylfenyl)eddiksyre

10 Forbindelsen er blitt fremstilt ved dobbel Stille reaksjon og utgangsreagensen 2-(2-acetoksy-4-perfluorbutansulfonyloksy)fenyleddiksyremetylester (fremstilt i henhold til kjente fremgangsmåter) ved å følge samme eksperimentelle prosedyre som er brukt for syntese av analoge arylpropionsyrer og beskrevet i WO 01/58852 A2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,22 (d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$); 7,05 (d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$); 6,92 (s, 1H); 3,50 (s, 2H); 2,40 (d, 2H, $J = 7 \text{ Hz}$); 2,20 (s, 3H); 1,95 (m, 1H); 0,95 (d, 6H, $J = 7 \text{ Hz}$).

15 Eksempel 5

{2-metyl-4-[(fenylsulfonyl)amino]fenyl}eddiksyre

20 Syntesen av forbindelsen er blitt utført som følger: det kommersielle reagens 2-hydroksy-4-nitrobenzosyre er blitt transformert til 2-hydroksy-4-nitroacetofenon ved Meldrums syrerute til metylketoner, i henhold til den eksperimentelle fremgangsmåten beskrevet av Hase T.A. et al., Synthetic Communications, 10(3), 221-224, 1980. Behandlingen av 2-hydroksy-4-nitroacetofenon med trifluormetansulfonanhydrid har gitt 2-trifluormetansulfonyloksyderivatet som, ved Stille reaksjon i henhold til den eksperimentelle prosedyre beskrevet i eksempel 1, har gitt 2-metyl-4-nitroacetofenon.

25 Ved å starte fra 2-metyl-4-nitroacetofenon og følge fremgangsmåten beskrevet i italiensk patent 1 283 649 er 2-metyl-4-nitrofenyleddiksyremetylester blitt syntetisert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,50-7,42 (m, 3H); 3,80 (s, 2H); 3,64 (s, 3H); 2,25 (s, 3H).

30 Til en oppløsning av 2-metyl-4-nitrofenyleddiksyremetylester (10 mmol) i tørr THF (20 ml) og metylalkohol (20 ml), ammoniumformat (0,1 mol) og 10 % Pd/C (0,5 g) er blitt tilsatt og den resulterende blandingen er blitt etterlatt under omrøring i 3 timer, inntil utgangsreagensen var fullstendig forsvunnet. Katalysatoren er blitt filtrert av og filtratet inndampet under vakuum for å gi 2-metyl-4-aminofenyleddiksyremetylester som et voksaktig faststoff (9,22 mmol).

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,51 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 5,00 (bs, 2H, NH_2); 3,82 (s, 2H); 3,65 (s, 3H); 2,20 (s, 3H).

- Til en oppløsning av 2-metyl-4-aminofenyleddiksyremetyler (5,3 mmol) i aceton (10 ml) er tørr pyridin (7,95 mmol) og fenylsulfonylchlorid (6,36 mmol) blitt tilsatt og den resulterende oppløsning er blitt etterlatt under omrøring natten over ved romtemperatur. Aceton er blitt inndampet og residuet fortynnet med CHCl_3 (15 ml),
- 5 vasket med 1N HCl (2 x 10 ml), vann (3 x 20 ml), tørket over Na_2SO_4 og inndampet under vakuum for å gi {2-metyl-4-[(fenylsulfonyl)amino]fenyl}eddiksyremetyler som fargeløs olje (5,0 mmol) ren nok til å bli anvendt i følgende reaksjon. Ved å følge fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1 og starte fra metylester (5,0 mmol) ren {2-metyl-4-[(fenylsulfonyl)amino]fenyl}eddiksyre blitt syntetisert (4,75 mmol).
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9,40 (s, 1H, SO_2NH); 7,73 (m, 2H); 7,42 (m, 3H); 7,50 (m, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 3,82 (s, 2H); 2,21 (s, 3H).

I henhold til samme eksperimentelle fremgangsmåte og ved å bruke trifluormetansulfonanhydrid som reagens er følgende forbindelse blitt syntetisert:

Eksempel 6

- 15 {2-metyl-4-[(trifluormetansulfonyl)amino]fenyl}eddiksyre
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9,35 (s, 1H, SO_2NH); 7,54 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,20 (m, 1H); 3,80 (s, 2H); 2,25 (s, 3H).

Eksempel 7

- {2-klor-4-[(trifluormetansulfonyl)oksy]fenyl}eddiksyre
- 20 Ved å starte fra mellomproduktet 2-hydroksy-4-nitroacetofenon (beskrevet i eksempel 5) er syntesen av 2-klorderivatet blitt utført ved å følge den eksperimentelle prosedyren beskrevet av Bay et al., J. Org. Chem., vol. 32, 3425, 1990. Mellomproduktet 2-klor-4-nitroacetofenon er blitt transformert til mellomproduktet 2-klor-4-aminofenyleddiksyremetyler i henhold til samme
- 25 prosedyre som beskrevet i eksempel 5.
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,55-7,45 (m, 3H); 3,85 (s, 2H); 3,60 (s, 3H).

- Etter behandling med 2-klor-4-aminofenyleddiksyremetyler med natriumnitritt under sure betingelser og etter erstatning av diazoniumioner med hydroksylgruppe som beskrevet i Organic Synthesis, III, 453, er (2-klor-4-hydroksyfenyl)eddiksyre
- 30 blitt oppnådd som et hvitt fast stoff.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,74-7,60 (m, 3H); 6,35 (bs, 1H, OH); 3,85 (s, 2H).

- En blanding av det ovenfor beskrevne (2-klor-4-hydroksyfenyl)eddiksyre (2 mmol), trifluormetansulfonanhydrid (4 mmol) i tørr pyridin (1 ml) blitt varmet opp ved $T=60^\circ\text{C}$ i 24 timer. Etter avkjøling til romtemperatur er reaksjonsblandingen blitt
- 35 hellet i 1 N HCl (5 ml) og den vandige oppløsningen ekstrahert med CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). De innsamlede organiske ekstrakter er blitt vasket tilbake med 1N NaOH (2 x 10 ml), tørket over Na_2SO_4 og inndampet under redusert trykk for å gi en

råproduktrest. Krystalliseringen i isopropyleter av råproduktet har gitt det rene {2-klor-4-[(trifluormetansulfonyl)oksy]fenyl}eddiksyre som et hvitt faststoff (1,25 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,70-7,62 (m, 3H); 3,85 (s, 2H).

5 Eksempel 8

(5-benzoyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)eddiksyre

Forbindelsen er blitt syntetisert ved å starte fra de kommersielle reagensene 1-metyl-2-pyrrolkarboksaldehyd og benzoylklorid og å følge den eksperimentelle fremgangsmåten beskrevet i Di Santo R., et al. Synth. Comm., 25(6), 787-793 (1995).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,85 (m, 2H); 7,52 (m, 1H); 7,45 (m, 2H); 6,70 (s, 1H); 6,15 (s, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,75 (s, 2H); 3,0 (bs, 1H, COOH).

I henhold til samme eksperimentelle fremgangsmåter og å starte fra de beslektede kommersielle acylklorider har følgende forbindelser blitt fremstilt:

15 Eksempel 9

[1-metyl-5-(4-klorbenzoyl)-1H-pyrrol-2-yl]eddiksyre

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,82 (d, 2H, $J=8$ Hz); 7,58 (d, 2H, $J=8$ Hz); 7,20 (s, 1H); 6,68 (s, 1H); 3,75 (s, 2H); 3,70 (s, 3H).

Eksempel 10

20 [1-metyl-5-[(4-metylbenzoyl)-1H-pyrrol-2-yl]eddiksyre

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,80 (d, 2H, $J=8$ Hz); 7,55 (d, 2H, $J=8$ Hz); 7,18 (s, 1H); 6,72 (s, 1H); 3,75 (s, 2H); 3,70 (s, 3H); 2,35 (s, 3H).

Eksempel 11

(5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)eddiksyre

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,90 (d, 1H, $J=3$ Hz); 6,05 (d, 1H, $J=3$ Hz); 3,80 (s, 3H); 3,62 (s, 2H); 2,32 (s, 3H).

Eksempel 12

(5-isobutyryl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)eddiksyre

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,55 (s, 1H); 6,32 (s, 1H); 3,65 (s, 2H); 3,52 (s, 3H)M 3,15 (m, 1H); 1,05 (d, 6H, $J=7$ Hz).

Eksempel 13

(1-benzoyl-2-metyl-1H-pyrrol-3-yl)eddiksyre

Mellomproduktet (2-metyl-1H-pyrrol-3yl)eddiksyreetyler er blitt syntetisert som beskrevet i Bertschy H. et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 29(7), 777-778 (1990).

Den følgende N-benzoylering og esterhydrolyse i henhold til velkjente fremgangsmåter (NaH/benzoylchlorid) gir det ønskede produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,15 (m, 2H); 7,60 (m, 1H); 7,45 (m, 2H); 6,95 (d, 1H, $J=3$ Hz); 6,32 (d, 1H, $J=3$ Hz); 4,50 (bs, 1Hm COOH); 3,85 (s, 2H); 2,35 (s, 3H).

5 Eksempel 14

(1-benzoyl-2-klor-1H-pyrrol-3-yl)eddiksyre

Produktet er blitt syntetisert ved en flertrinnsyntese i henhold til velkjente fremgangsmåter i litteraturen. Kondensering av det kommersielle reagens diethylmalonat med bromacetaldehyddimetylacetal og acetalhydrolyse tillater en å oppnå mellomproduktet aldehyd som etter behandling med gassformet ammoniakk g dehydrering av det ikke-isolerte mellomproduktet enaminn, oppnås det rene mellomproduktet 2-hydroksypyrrol-3-eddiksyreestylester.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10,35 (bs, 1H, NH); 7,21 (d, 1H, $J=3$ Hz); 7,05 (bs, 1H, OH); 6,35 (d, 1H, $J=3$ Hz); 4,12 (q, 2H, $J=7$ Hz); 3,45 (s, 2H); 1,31 (t, 3H, $J=7$ Hz).

15 Pyrrolmellomproduktet gir etter behandling med PCl_5 2-klorderivatet som, etter esterhydrolyse ved vanlige betingelser ($\text{NaOH}/\text{CH}_3\text{OH}$) og N-benzoylering, gir den rene forbindelsen (1-benzoyl-2-klor-1H-pyrrol-3-yl)eddiksyre som et hvitt fast stoff (utbytte 78 %).

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,15 (m, 2H); 7,60 (m, 1H); 7,45 (m, 2H); 6,92 (d, 1H, $J=3$ Hz); 6,35 (d, 1H, $J=3$ Hz); 4,65 (bs, 1H, COOH); 3,82 (s, 2H).

Eksempel 15

(1-benzoyl-2-metyl-1H-indol-3-yl)eddiksyre

25 Det kommersielle reagens 2-metyl-3-indoleddiksyre (3 mmol) er blitt behandlet med NaH (6,6 mmol) og benzoylchlorid (6,6 mmol) i tørr THF (10 ml) i henhold til velkjente fremgangsmåter. Den vanlige reaksjonsopparbeidelsen og krystalliseringen av residuen i isopropyleter førte til det rene (1-benzoyl-2-metyl-1H-indol-3-yl)eddiksyre som et hvitt faststoff (2,25 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,82-7,70 (m, 3H); 7,55 (t, 2H, $J=8,5$ Hz); 6,90-6,80 (m, 2H); 6,65 (m, 2H); 3,62 (s, 2H); 3,30 (s, 3H).

30 Eksempel 16

[1-(4-klorbenzoyl)-2-metyl-1H-indol-2-yl]eddiksyre

35 Den kommersielle reagens 2-metyl-3-indoleddiksyre (3 mmol) er blitt behandlet med NaH (6,6 mmol) og 4-klorbenzoylchlorid (6,6 mmol) i tørr THF (10 ml) i henhold til velkjente fremgangsmåter. Den vanlige reaksjonsopparbeidelsen og krystallisering av residuet i isopropyleter førte til rent [1-(4-klorbenzoyl)-2-metyl-1H-indol-3-yl]eddiksyre som et hvitt faststoff (2,01 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,80-7,70 (t, 2H, $J=8,5$ Hz); 7,55 (t, 2H, $J=8,5$ Hz); 6,90 (s, 1H); 6,80 (m, 1H); 3,60 (s, 2H); 3,30 (s, 3H).

Eksempel 17

(1-isopropyl-2-metyl-1H-pyrrol[2,3-b]pyridin-3-yl)eddiksyre

5 Den kommersielle reagensen 1H-pyrrol[2,3-b]pyridin (3 mmol) er blitt behandlet med NaH (3,3 mmol) og isopropylklorid (3,3 mmol) i tørr THF (10 ml) i henhold til velkjente fremgangsmåter. Den vanlige reaksjonsopparbeidelsen og rensingen av residuet ved kromatografi førte til rent 1-isopropyl-1H-pyrrol[2,3-b]pyridin som et hvitt faststoff (2,83 mmol).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,65 (m, 1H); 7,15-7,08 (m, 2H); 7,00 (m, 1H); 6,50 (m, 1H); 3,1 (m, 1H); 1,05 (d, 6H, $J=7$ Hz).

Ved å følge den eksperimentelle fremgangsmåten beskrevet av Chi S. M. et al., Tetrahedron Letters, 41, 919-922 (2000) og å starte fra 1-isopropyl-1H-pyrrol[2,3-b]pyridin (2,5 mmol), har (1-isopropyl-2-metyl-1H-pyrrol[2,3-b]pyridin-3-yl)etoksyacetat blitt isolert (2,0 mmol). Den avsluttende oksideringen med KMnO_4 i faseoverføringskatalysebetingelser (beskrevet i eksempel 1) har ført til det ønskede produkt (1-isopropyl-2-metyl-1H-pyrrol[2,3-b]pyridin-3-yl)eddiksyre (1,85 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,15 (m, 1H); 7,10 (m, 1H); 6,95 (m, 1H); 3,55 (s, 2H); 3,11 (m, 1H); 2,35 (s, 3H); 1,05 (d, 6H, $J=7$ Hz).

20 Eksempel 18

(3-benzoyl-2-metoksyfenyl)eddiksyre

(3-benzoyl-2-hydroksyfenyleddiksyremetylester, fremstilt i henhold til kjente fremgangsmåter fra 2-hydroksybenzohenon er blitt behandlet med kaliumkarbonat og jodmetan i aceton for å gi det tilsvarende 2-metoksyderivat som, etter vanlig hydrolyse ($\text{NaOH}/\text{CH}_3\text{OH}$) har gitt (3-benzoyl-2-metoksyfenyl)eddiksyre som et hvitt faststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,90 (d, 2H, $J=7$ Hz); 7,62 (m, 1H); 7,50-7,40 (m, 3H); 7,35 (m, 1H); 7,15 (t, 1H, $J=7$ Hz); 3,82 (s, 2H); 3,60 (s, 3H).

Syntese av arylacetamider

30 I henhold til den eksperimentelle fremgangsmåten beskrevet i WO 01/58852 og med utgangspunkt i den beslektede eddiksyre, har følgende forbindelser blitt syntetisert:

Eksempel 19

(5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)acetamid

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,92 (d, 1H, $J=3$ Hz); 6,05 (d, 1H, $J=3$ Hz); 5,25 (bs, 2H, CONH_2); 3,81 (s, 3H); 3,68 (s, 2H); 2,35 (s, 3H).

Eksempel 20

(5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)-N-karboksymetylacetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ 6,90 (d, 1H, J = 3 Hz); 6,05 (d, 1H, J=3 Hz); 5,95 (d, 1H, J=7 Hz, CONH); 4,05 (d, 2H, J=7 Hz); 3,81 (s, 3H); 3,68 (s, 2H); 2,35 (s, 3H).

5 Eksempel 21

(S)(5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)-N-(2-karboksyetyl)acetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ 6,92 (d, 1H, J=3 Hz); 6,05 (d, 1H, J=3 Hz); 6,00 (bs, 1H, CONH); 4,53 (q, 1H, J=7 Hz); 3,81 (s, 3H); 3,68 (s, 2H); 2,35 (s, 3H); 1,55 (d, 3H, J=7 Hz).

10 Eksempel 22

(5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)-N-(3-dimetylaminoethyl)acetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,75 (bs, 1H, CONH); 6,92 (d, 1H, J=3 Hz); 6,28 (d, 1H, J=3 Hz); 4,10 (s, 3H); 3,80 (s, 2H); 3,54 (m, 2H); 2,48 (t, 2H, J=7 Hz); 2,40 (s, 3H); 2,19 (s, 6H); 1,76 (m, 2H).

15 Eksempel 23

(S)(5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)-N-(1-karboksy-2-metoksyetyl)acetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,45 (bs, 1H, CONH); 6,92 (d, 1H, J=3 Hz); 6,05 (d, 1H, J=3 Hz); 4,53 (q, 1H, J=7 Hz); 3,81 (s, 3H); 3,68 (s, 2H); 3,20 (s, 3H); 3,15 (d, 2H, J=7 Hz); 2,35 (s, 3H).

20 Eksempel 24

(4-isobutyl-2-metylfenyl)acetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,20 (d, 1H, J=8 Hz); 7,05 (d, 1H, J=8 Hz); 6,95 (s, 1H); 5,70 (bs, 2H, CONH); 3,68 (s, 2H); 2,40 (d, 2H, J=7 Hz); 2,22 (s, 3H); 1,95 (m, 1H); 0,95 (d, 6H, J=7 Hz).

25 Eksempel 25

(2-klor-3-propionylfenyl)-N-(3-dimetylaminoethyl)acetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,50 (bs, 1H, CONH); 7,40-7,24 (m, 3H); 3,62 (s, 2H); 3,54 (m, 2H); 2,75 (q, 2H, J₁=8 Hz, J₂=3 Hz); 2,25 (t, 2H, J=7 Hz); 2,19 (s, 6H); 1,15 (t, 3H, J=8 Hz).

30 Eksempel 26

(3-isopropyl-2-metylfenyl)-N-[3-(1-piperidinyl)propyl]acetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,45 (bs, 1H, CONH); 7,35-7,20 (m, 3H); 3,80 (s, 2H); 3,50 (m, 2H); 3,32 (m, 2H); 2,95 (m, 2H); 2,55 (m, 1H); 2,45 (m, 2H); 2,22 (s, 3H); 2,10 (m, 2H); 1,90 (m, 6H); 1,28 (d, 6H, J=8 Hz).

Eksempel 27

(3-benzoyl-2-metylfenyl)acetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,82 (m, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,45 (m, 4H); 5,45 (bs, 2H, CONH₂); 3,70 (s, 2H); 2,25 (s, 3H).

5 Eksempel 28

(1-benzoyl-2-metyl-1H-indol-3-yl)acetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,82-7,70 (m, 3H); 7,55 (t, 2H, J=8,5 Hz); 6,90-6,80 (m, 2H); 6,65 (m, 2H); 5,75 (bs, 2H, CONH₂); 3,68 (s, 2H); 3,30 (s, 3H).

Eksempel 29

10 (1-benzoyl-2-metyl-1H-indol-3-yl)-N-(3-dimetylaminopropyl)acetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,80-7,72 (m, 3H); 7,60 (bs, 1H, CONH); 7,55 (t, 2H, J=8,5 Hz); 6,90-6,80 (d, 2H, J=8 Hz); 6,65 (d, 2H, J=8 Hz); 3,80 (s, 2H); 3,58 (m, 2H); 3,30 (s, 3H); 2,50 (t, 2H, J=7 Hz); 2,20 (s, 6H); 1,80 (m, 2H).

Eksempel 30

15 [1-(4-klorbenzoyl)-2-metyl-1H-indol-3-yl]acetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,80-7,70 (m, 2H, J=8,5 Hz); 7,55 (t, 2H, J=8,5 Hz); 6,92-6,80 (d, 2H, J=8 Hz); 6,68 (d, 2H, J=8 Hz); 5,62 (bs, 2H, CONH₂); 3,70 (s, 2H); 3,30 (s, 3H).

Eksempel 31

20 [1-(4-klorbenzoyl)-5-metoksy-2-metyl-1H-indol-3-yl]acetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,82-7,75 (m, 2Hm J=8,5 Hz); 7,55 (m, 2H); 6,92-6,70 (m, 3H); 5,60 (bs, 2H, CONH₂); 3,82 (s, 3H); 3,66 (s, 2H); 3,39 (s, 3H).

Eksempel 32

25 {2-klor-4-[(trifluormetansulfonyl)oksy]fenyl}-N-(2-hydroksyetoksyetyl)acetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,70-7,62 (m, 3H); 5,90 (bs, 1H, CONH); 3,80 (s, 2H); 3,65 (m, 2H); 3,55-3,32 (m, 6H); 2,05 (bs, 1H, OH).

Eksempel 33

30 (1-benzoyl-2-metyl-1H-pyrrol-3-yl)-N-(2-metoksyetyl)acetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,12 (m, 2H); 7,60 (m, 1H); 7,50 (m, 2H); 6,92 (d, 1H, J=3 Hz); 6,32 (d, 1H, J=3 Hz); 5,65 (bs, 1H, CONH); 3,75 (s, 2H); 3,25 (t, 2H, J=8 Hz); 3,20 (s, 3H); 2,97 (m, 2H); 2,35 (s, 3H).

Eksempel 34

35 (1-benzoyl-2-klor-1H-pyrrol-3-yl)-N-[3-(1-morfolino)propyl]acetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,15 (m, 2H); 7,60 (m, 1H); 7,45 (m, 2H); 6,92 (d, 1H, J=3 Hz); 6,35 (d, 1H, J=3 Hz); 6,20 (bs, 1H, CONH); 3,78 (s, 2H); 3,25 (m, 4H); 2,98 (m, 2H); 2,45 (m, 6H); 1,80 (m, 2H).

Eksempel 35

(5-isobutyryl-5-metyl-1H-pyrrol-2-yl)acetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,50 (s, 1H); 6,35 (s, 1H); 5,85 (bs, 2H, CONH₂); 3,77 (s, 2H); 3,50 (s, 3H); 3,18 (m, 1H); 1,05 (d, 6H, J=7 Hz).

5 Eksempel 36

(5-benzoyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)-N-(2-karboksymetyl)acetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ 10,53 (bs, 1H, COOH); 7,85 (m, 2H); 7,52 (m, 1H); 7,45 (m, 2H); 6,70 (s, 1H); 6,15 (s, 1H); 5,95 (d, 1H, J=7 Hz, CONH); 4,05 (d, 2H, J=7 Hz); 3,95 (s, 3H); 3,68 (s, 2H).

10 Eksempel 37

[1-metyl-5-(4-klorbenzoyl)-1H-pyrrol-2-yl]-N-(2-hydroksyetoksyetyl)acetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,82 (d, 2H, J=8 Hz); 7,55 (d, 2H, J=8 Hz); 7,40 (bs, 1H, CONH); 7,35 (s, 1H); 6,65 (s, 1H); 3,70 (s, 2H); 3,65 (s, 3H); 3,60 (m, 2H); 3,50-3,42 (m, 6H); 2,25 (bs, 1H, OH).

15 Eksempel 38

[1-metyl-5-(4-klorbenzoyl)-1H-pyrrol-2-yl]acetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,82 (d, 2H, J=8 Hz); 7,58 (d, 2H, J=8 Hz); 7,20 (s, 1H); 6,68 (s, 1H); 6,35 (bs, 2H, CONH₂); 3,70 (s, 3H); 3,66 (s, 2H).

Eksempel 39

20 {2-metyl-4-[(fenylsulfonyl)amino]fenyl}-N-(3-dimetylaminopropyl)acetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ 9,20 (s, 1H, SO₂NH); 7,75 (m, 2H); 7,65 (bs, 1H, CONH); 7,42 (m, 3H); 7,50 (m, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,12 (m, 1H); 3,88 (s, 2H); 3,58 (m, 2H); 2,50 (t, 2H, J=7 Hz); 2,35 (s, 6H); 2,21 (s, 3H); 1,80 (m, 2H).

Eksempel 40

25 (3-benzoyl-2-metoksyfenyl)acetamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,90 (d, 2H, J=7 Hz); 7,62 (m, 1H); 7,50-7,40 (m, 3H); 7,35 (m, 1H); 7,15 (t, 1H, J=7 Hz); 6,55 (bs, 2H, CONH₂); 3,82 (s, 3H); 3,66 (s, 2H).

Syntese av arylacetmetansulfonamider

I henhold til eksperimentelle fremgangsmåter beskrevet i WO 00/24710 og med
30 utgangspunkt i den beslektede eddiksyre ble følgende forbindelser syntetisert:

Eksempel 41

(5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)acetylmetansulfonamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,50 (bs, 1H, CONH); 6,90 (d, 1H, J=3 Hz); 6,05 (d, 1H, J=3 Hz); 3,80 (s, 3H); 3,58 (s, 2H); 3,22 (s, 3H); 2,32 (s, 3H).

Eksempel 42

(4-isobutyl-2-metylphenyl)acetylmetansulfonamid

- ¹H-NMR CDCl₃): δ 7,20 (d, 1H, J=8 Hz); 7,10 (bs, 1H, CONH); 7,00 (d, 1H, J=8 Hz); 6,85 (s, 1H); 3,65 (s, 2H); 3,22 (s, 3H); 2,40 (d, 2H, J=7 Hz); 2,22 (s, 3H); 1,95 (m, 1H); 0,95 (d, 6H, J=7Hz).

Eksempel 43

{2-metyl-4-[(trifluormetansulfonyl)amino]fenyl}acetylmetansulfonamid

- ¹H-NMR (CDCl₃): δ 9,42 (bs, 1H, SO₂NH); 7,45 (bs, 1H, CONH); 7,52 (m, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,20 (m, 1H); 3,85 (s, 2H); 3,45 (s, 3H); 2,25 (s, 3H).

10 Eksempel 44

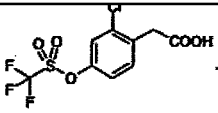
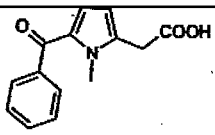
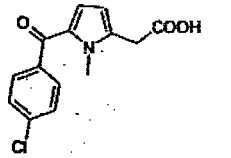
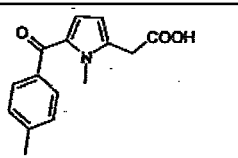
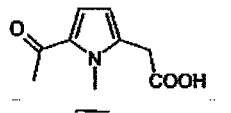
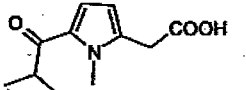
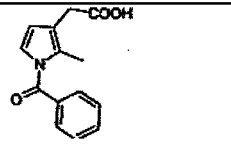
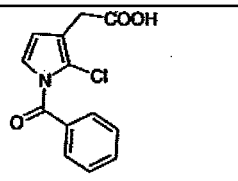
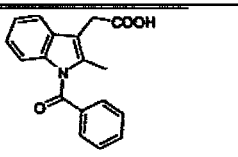
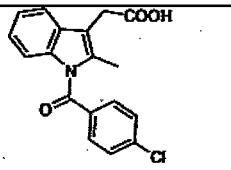
[1-metyl-5-[(4-metylbenzoyl)-1H-pyrrol-2-yl]acetylmetansulfonamid

- ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,80 (d, 2H, J=8 Hz); 7,55 (d, 2H, J=8 Hz); 7,38 (bs, 1H, CONH); 7,18 (s, 1H); 6,72 (s, 1H); 3,82 (s, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,42 (s, 3H); 2,35 (s, 3H).

- 15 Tabell II rapporterer kjemiske navn og strukturformler for forbindelsene i eksempler 1-44.

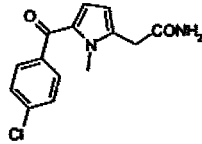
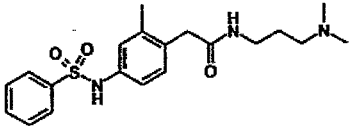
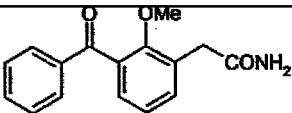
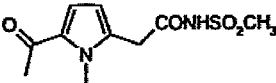
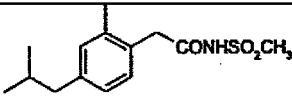
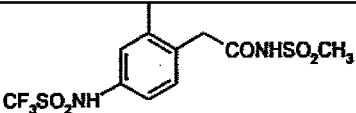
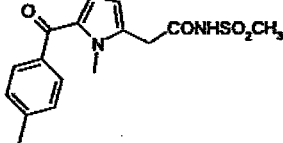
Tabell (II)

N.	Forbindelsesnavn	Strukturformel
1	(3-benzoyl-2-metylphenyl)eddiksyre	
2	(3-isopropyl-2-metylphenyl)eddiksyre	
3	(2-klor-3-propionylfenyl)eddiksyre	
4	(4-isobutyl-2-metylphenyl)eddiksyre	
5	{2-metyl-4-[(fenylsulfonyl)amino]fenyl}eddiksyre	
6	(2-metyl-4-[[trifluormetyl)sulfonyl]amino]fenyl)eddiksyre	

7	(2-klor-4- {[(trifluormetyl)sulfonyl]oksy} fenyl)eddijsyre	
8	(5-benzoyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl) eddijsyre	
9	[5-(4-klorbenzoyl)-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl] eddijsyre	
10	[1-metyl-5-(4-metylbenzoyl)-1H-pyrrol-2-yl]eddijsyre	
11	(5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)eddijsyre	
12	(5-(isobutyryl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl) eddijsyre	
13	(1-benzoyl-2-metyl-1H-pyrrol-3-yl) eddijsyre	
14	(1-benzoyl-2-klor-1H-pyrrol-3-yl)eddijsyre	
15	(1-benzoyl-2-metyl-1H-indol-3-yl)eddijsyre	
16	[1-(4-klorbenzoyl)-2-metyl-1H-indol-3-yl] eddijsyre	

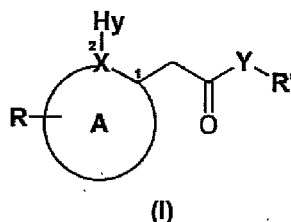
17	(1-isopropyl-2-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)eddiksyre	
18	(3-benzoyl-2-metoksyfenyl)eddiksyre	
19	(5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)acetamid	
20	(5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)-N-karboksymetylacetamid	
21	(S)(5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)-N-(2-karboksyetyl)acetamid	
22	(5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)-N-(3-dimetilaminopropyl)acetamid	
23	(S)(5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)-N-(1-karboksy-2-metoksyetyl)acetamid	
24	(4-isobutyl-2-metylfenyl)acetamid	
25	(2-klor-3-propionylfenyl)-N-(3-dimetilaminoetyl)acetamid	
26	(3-isopropyl-2-metylfenyl)-N-[3-(1-piperidiny)propyl]acetamid	
27	(3benzoyl-2-metylfenyl)acetamid	

28	(1-benzoyl-2-metyl-1H-indol-3-yl)acetamid	
29	(1-benzoyl-2-metyl-1H-indol-3-yl)-N-(3-dimetylamino)propyl)acetamid	
30	[1-(4-klorbenzoyl)-2-metyl-1H-indol-3-yl] acetamid	
31	[1-(4-klorbenzoyl)-5-metoksy-2-metyl-1H-indol-3-yl]acetamid	
32	{2-klor-4-[(trifluormetansulfonyl)oksy]fenyl}-N-(2-hidroksyetoksyetyl)acetamid	
33	(1-benzoyl-2-metyl-1H-pyrrol-3-yl)-N-(2-metoksyetyl)acetamid	
34	(1-benzoyl-2-klor-1H-pyrrol-3-yl)-N-[3-(1-morfolino)propyl]acetamid	
35	(5-isobutyryl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)acetamid	
36	(5-benzoyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)-N-(2-karboksymetyl)acetamid	
37	[1-metyl-5-(4-klorbenzoyl)1H-pyrrol-2-yl]-N-(2-hidroksyetoksyetyl)acetamid	

38	[1-metyl-5-(4-klorbenzoyl)1H-pyrrol-2-yl]acetamid	
39	{2-metyl-4-[(fenylsulfonyl)amino]fenyl}-N-(3-dimetylaminopropyl)acetamid	
40	(3-benzoyl-2-metoksyfenyl)acetamid	
41	(5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)acetylmtansulfonamid	
42	(4-isobutyl-2-metylfenyl)acetylmetansulfonamid	
43	{2-metyl-4-[trifluormetansulfonyl]amino]fenyl}acetylmetansulfonamid	
44	[1-metyl-5-(4-metylbenzoyl)-1H-pyrrol-2-yl]acetylmetansulfonamid	

PATENTKRAV

1. Anvendelse av 2-aryleddiksyreforbindelser og derivater med formel (I):



5 og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori

A er valgt fra benzen, naftalen, pyridin, pyrimidin, pyrrol, imidazol, furan, tiofen, indol og 7-aza-indol;

merkene 1 og 2 angir de relevante posisjoner på A-ringen;

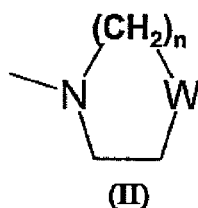
X-atomet er valgt fra N (nitrogen) og C (karbon);

10 R er en substituerende gruppe på A-ringen valgt fra:

- en gruppe i 3-posisjon valgt fra et lineært eller forgrenet C₁-C₅-alkyl, C₂-C₅-alkenyl eller C₂-C₅-alkynylgruppe, fenyl ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅-alkylamino, nitro eller cyano, lineær eller forgrenet C₁-C₅-hydroksyalkyl, C₂-C₅-acyl, benzoyl ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅-alkoksy, amino, C₁-C₅-alkylamino, nitro eller cyano;

15 - en gruppe i 4-posisjonen valgt fra C₁-C₅-alkyl, C₂-C₅-alkenyl eller C₂-C₅-alkynylgruppe, C₃-C₆-sykloalkyl, C₁-C₅-acyloksy, benzoyloksy ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano, C₁-C₅-acylamino, benzoyl-amino ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅-alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅-alkoksy, amino, C₁-C₅-alkylamino, nitro eller cyano, C₁-C₅-alkylsulfonyloksy, benzensulfonyloksy, ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅-alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅-alkoksy, amino, C₁-C₅-alkylamino, nitro eller cyano C₁-C₅-alkansulfonylamino, benzensulfonylamino ikke-substituert eller

- substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano, C₁-C₅-alkansulfonylmetyl, benzensulfonylmetyl ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅-alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano, 2-furyl; 3-tetrahydrofuryl, 2-tiofenyl; 2-tetrahydrotiofenylgrupper eller en C₁-C₈-alkanoyl, trifluorometansulfonyloksy og trifluorometansulfonylamino;
- Hy er valgt fra metyl, etyl, klor, brom, metoksy, trifluormetyl;
- Y-gruppen er valgt fra O (oksygen) og NH;
- når Y er lik O (oksygen), R' er H (hydrogen);
- når Y er NH, er R' valgt fra
- H, C₁-C₅-alkyl, C₁-C₅-sykloalkyl, C₁-C₅-alkenyl;
 - en aminosyreresidu som består av rett eller forgrenet C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-sykloalkyl, C₁-C₆-alkenyl, fenylalkyl substituert med én eller flere karboksy (COOH) grupper;
 - en aminosyrerest som består av rett eller forgrenet C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-sykloalkyl, C₁-C₆-alkenyl, fenylalkyl, som bærer langs kjeden et heteroatom valgt fra oksygen og svovel, og med én eller flere karboksy (COOH) grupper;
- en residu med formel -CH₂-CH₂-Z-(CH₂-CH₂O)_nR'' hvor R'' er H eller C₁-C₅-alkyl, n er et helt tall fra 0-2 og Z er oksygen eller svovel;
- en rest med formel -(CH₂)_n-NR_aR_b hvori n er et helt tall fra 0-5 og hver R_a og R_b, skal være like eller forskjellige, er C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkenyl eller alternativt R_a og R_b sammen med nitrogenatom som de er bundet til danner en heterosyklus fra 3-7 ledd med formel (II)



- hvor W representerer en enkel binding, CH₂, O, S eller N-R_c, hvori R_c er H, C₁-C₆-alkyl eller C₁-C₆-alkylfenyl;

- en residu OR'' hvor R'' er H, metyl, karboksymetyl;
- en residu med formel SO₂Rd hvor Rd er C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-sykloalkyl, C₁-C₆-alkenyl;

5 til fremstilling av et legemiddel for psoriasis, ulcererende kolitt, melanom, kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD), bulløs pemfigoid, idiopatisk fibrose, glomerulonefritt og til forhindring og behandling av skade forårsaket av iskemi og reperfusjon.

2. Anvendelse som angitt i krav 1, hvori A er A er valgt fra benzen, naftalen, pyridin, pyrimidin, pyrrol, imidazol, furan, tiofen, indol og 7-aza-indol;

10

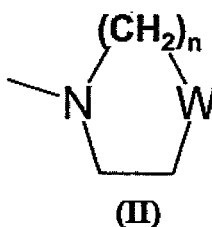
merkene 1 og 2 angir de relevante posisjoner på A-ringen;

X-atomet er valgt fra N (nitrogen) og C (karbon);

R er en substituerende gruppe på A-ringen valgt fra:

- en gruppe i 3-posisjon valgt fra et lineært eller forgrenet C₁-C₅-alkyl, C₂-C₅-alkenyl eller C₂-C₅-alkynylgruppe, fenyl ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano, lineær eller forgrenet C₁-C₅-hydroksyalkyl, C₂-C₅-acyl, benzoyl ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano;
 - en gruppe i 4-posisjonen valgt fra C₁-C₅-alkyl, C₂-C₅-alkenyl eller C₂-C₅-alkynylgruppe, C₃-C₆-sykloalkyl, C₁-C₅-acyloksy, benzoyloksy ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅-alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano, C₁-C₅-acylamino, benzoylamino ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅-alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano, C₁-C₅-sulfonyloksy, benzensulfonyloksy, ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano C₁-C₅-alkansulfonylamino, benzensulfonyl-amino ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano, C₁-C₅-alkansulfonylmetyl,
- 15
- 20
- 25
- 30

- benzensulfonylmetyl ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano, 2-furyl; 3-tetrahydrofuryl, 2-tiofenyl; 2-tetrahydrotiofenylgrupper eller en C₁-C₈-alkanoyl,
- 5 trifluorometansulfonyloksy og trifluorometansulfonylamino;
- Hy er valgt fra metyl, etyl, klor, brom, metoksy, trifluormetyl;
- Y-gruppen er valgt fra O (oksygen) og NH;
- når Y er lik O (oksygen), R' er H (hydrogen);
- når Y er NH, er R' valgt fra
- 10 - H, C₁-C₅-alkyl, C₁-C₅-sykloalkyl, C₁-C₅-alkenyl;
- en aminosyreresidu som består av rett eller forgrenet C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-sykloalkyl, C₁-C₆-alkenyl, fenylalkyl substituert med én eller flere karboksy (COOH) grupper;
- en aminosyrerest som består av rett eller forgrenet C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-sykloalkyl, C₁-C₆-alkenyl, fenylalkyl, som bærer langs kjeden et heteroatom
- 15 valgt fra oksygen og svovel, og med én eller flere karboksy (COOH) grupper;
- en residu med formel -CH₂-CH₂-Z-(CH₂-CH₂O)_nR'' hvor R'' er H eller C₁-C₅-alkyl, n er et helt tall fra 0-2 og Z er oksygen eller svovel;
- 20 - en rest med formel -(CH₂)_n-NR_aR_b hvori n er et helt tall fra 0-5 og hver R_a og R_b, skal være like eller forskjellige, er C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkenyl eller alternativt R_a og R_b sammen med nitrogenatom som de er bundet til danner en heterosyklus fra 3-7 ledd med formel (II)



- 25 - hvor W representerer en enkel binding, CH₂, O, S eller N-R_c, hvori R_c er H, C₁-C₆-alkyl eller C₁-C₆-alkylfenyl;
- en residu OR'' hvor R'' er H, metyl, karboksymetyl;

- en residu med formel SO_2Rd hvor Rd er $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-sykloalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkenyl}$;
til fremstilling av et legemiddel for psoriasis, ulcererende kolitt, melanom, kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD), bulløs pemfigoid, idiopatisk fibrose, glomerulonefritt og til forhindring og behandling av skade forårsaket av iskemi og reperfusjon.
- 5
- 3. Anvendelse som angitt i krav 1, hvori YR' er OH.
- 4. Anvendelse som angitt i krav 1, hvori Y er NH og R' er
 - aminosyreresiduet til glysin, β -alanin, γ -aminosmørsyre eller residuer av en
 - 10 L- α -aminosyre valgt fra gruppen som består av L-alanin, valin, leucin, isoleucin, nor-leucin, fenylalanin, S-metylcystein, metionin;
 - en residu med formel $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-(CH}_2\text{-CH}_2\text{O)R}''$ hvori R'' er H eller $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-alkyl}$;
 - en residu med formel $-(\text{CH}_2)_n\text{-NRaRb}$ hvori n er et helt tall fra 2-3, mer
 - 15 fortrinnsvis 3, og gruppen NRaRb er N,N-dimetylamin, N,N-dietylamin, 1-piperidyl, 4-morfolyl, 1-pyrrolidyl, 1-piperazinyl, 1-(4-metyl)piperazinyl;
 - en residu OR'' hvor R'' er H, metyl;
 - en residu med formel SO_2Rd hvor Rd er metyl, etyl eller isopropyl.
- 5. Anvendelse som angitt i ethvert av kravene 1-4, hvori R er 3'-benzoyl, 3'-(4-
 - 20 klor-benzoyl), 3'-(4-metyl-benzoyl), 3'-acetyl, 3'-propionyl, 3'-isobutanoyl, 3'-etyl, 3'-isopropyl, 4'-isobutyl, 4'-trifluormetansulfonyloksy, 4'-benzensulfonyl-oksy, 4'-trifluormetansulfonylamino, 4'-benzensulfonylamino, 4'-benzen-sulfonylmetyl, 4'-acetyloksy, 4'-propionylloksy, 4'-benzoyloksy, 4'-acetylamino, 4'-propionylamino, 4'-
 - 25 benzoylamino.
- 6. Anvendelse som angitt i ethvert av kravene 1-5, hvori Hy er valgt fra metyl, etyl, klor, brom, metoksy, trifluormetyl.
- 7. Anvendelse som angitt i krav 1, hvori 2-aryleddiksyreforbindelser og derivatene av formel (I) er valgt fra:
 - 30 (3-benzoyl-2-metylphenyl)eddiksyre
 - (2-klor-3-propionylphenyl)eddiksyre
 - (3-isopropyl-2-metylphenyl)eddiksyre

- (4-isobutyl-2-metylfenyl)eddiksyre
 {2-metyl-4-[(fenylsulfonyl)amino]fenyl}eddiksyre
 {2-metyl-4-[(trifluormetansulfonyl)amino]fenyl}eddiksyre
 {2-klor-4-[(trifluormetansulfonyl)oksy]fenyl}eddiksyre
 5 (5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)eddiksyre
 [1-metyl-5-(4-metylbenzoyl)-1H-pyrrol-2-yl]eddiksyre
 (5-benzoyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)eddiksyre
 [1-metyl-5-(4-klorbenzoyl)-1H-pyrrol-2-yl]eddiksyre
 (5-isobutyryl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)eddiksyre
 10 (1-benzoyl-2-metyl-1H-pyrrol-3-yl)eddiksyre
 (1-benzoyl-2-klor-1H-pyrrol-3-yl)eddiksyre
 (1-benzoyl-2-metyl-1H-indol-3-yl)eddiksyre
 [1-(4-klorbenzoyl)-2-metyl-1H-indol-3-yl]eddiksyre
 (1-isopropyl-2-metyl-1H-pyrrol[2,3-b]pyridin-3-yl)eddiksyre
 15 (3-benzoyl-2-metoksyfenyl)eddiksyre
 (5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)acetamid
 (5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)-N-karboksymetylacetamid
 (S)(5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)-N-(2-karboksyetyl)acetamid
 (5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)-N-(3-dimetylaminopropyl)acetamid
 20 (S)(5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)-N-(1-karboksy-2-metoksyetyl)acetamid
 (4-isobutyl-2-metylfenyl)acetamid
 (2-klor-3-propionylfenyl)-N-(3-dimetylaminoetyl)acetamid
 (3-isopropyl-2-metylfenyl)-N-[3-(1-piperidiny)propyl]acetamid
 (3-benzoyl-2-metylfenyl)acetamid
 25 (1-benzoyl-2-metyl-1H-indol-3-yl)acetamid
 (1-benzoyl-2-metyl-1H-indol-3-yl)-N-(3-dimetylaminopropyl)acetamid
 [1-(4-klorbenzoyl)-2-metyl-1H-indol-3-yl]acetamid
 [1-(4-klorbenzoyl)-5-metoksy-2-metyl-1H-indol-3-yl]acetamid
 {2-klor-4-[(trifluormetansulfonyl)oksy]fenyl}-N-(2-hidroksyetyl)acetamid
 30 (1-benzoyl-2-metyl-1H-pyrrol-3-yl)-N-(2-metoksyetyl)acetamid
 (1-benzoyl-2-klor-1H-pyrrol-3-yl)-N-[3-(1-morfolino)propyl]acetamid
 (5-isobutyryl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)acetamid
 (5-benzoyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)-N-(2-karboksymetyl)acetamid

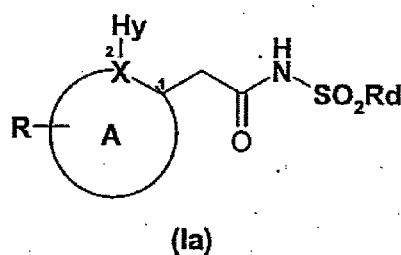
[1-metyl-5-(4-klorbenzoyl)-1H-pyrrol-2-yl]-N-(2-hydroksyetoksyetyl)acetamid

[1-metyl-5-(4-klorbenzoyl)-1H-pyrrol-2-yl]acetamid

{2-metyl-4-[(fenylsulfonyl)amino]fenyl}-N-(3-dimetylaminopropyl)acetamid
(3-benzoyl-2-metoksyfenyl)acetamid.

5

8. 2-aryleddiksyreforbindelser og derivater med formel (Ia)



og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori:

A er valgt fra benzen, naftalen, pyridin, pyrimidin, pyrrol, imidazol, furan, tiofen, indol og 7-aza-indol;

10

merker 1 og 2 markerer de relevante posisjoner på A-ringen;

X-atomet er valgt fra N (nitrogen) og C (karbon);

R er en substituerende gruppe på A-ringen valgt fra:

- en gruppe i 3-posisjonen valgt fra en lineær eller forgrenet C₁-C₅-alkyl-, C₂-C₅-alkenyl- eller C₂-C₅-alkynylgruppe, fenyl ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅- alkylamino, nitro eller cyano, lineær eller forgrenet C₁-C₅-hydroksyalkyl, C₂-C₅-acyl, benzoyl ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅- alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano;

15

20

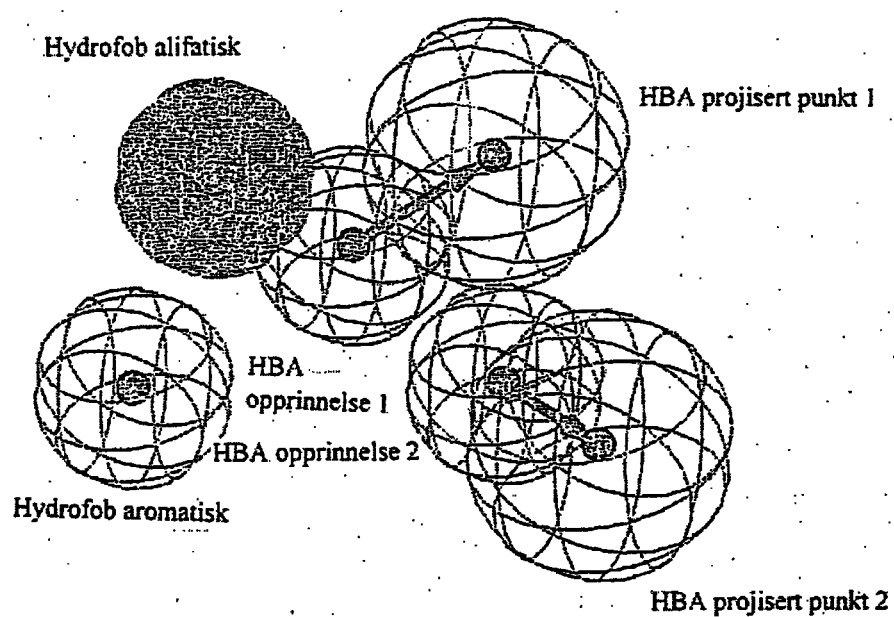
- en gruppe i 4-posisjonen valgt fra C₁-C₅-alkyl-, C₂-C₅-alkenyl- eller C₂-C₅-alkynylgruppe, C₃-C₆-sykloalkyl, C₁-C₅-acyloksy, benzyloksy ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅- alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano, C₁-C₅-acylamino, benzoyl-amino ikke-substituert eller substituert med en

25

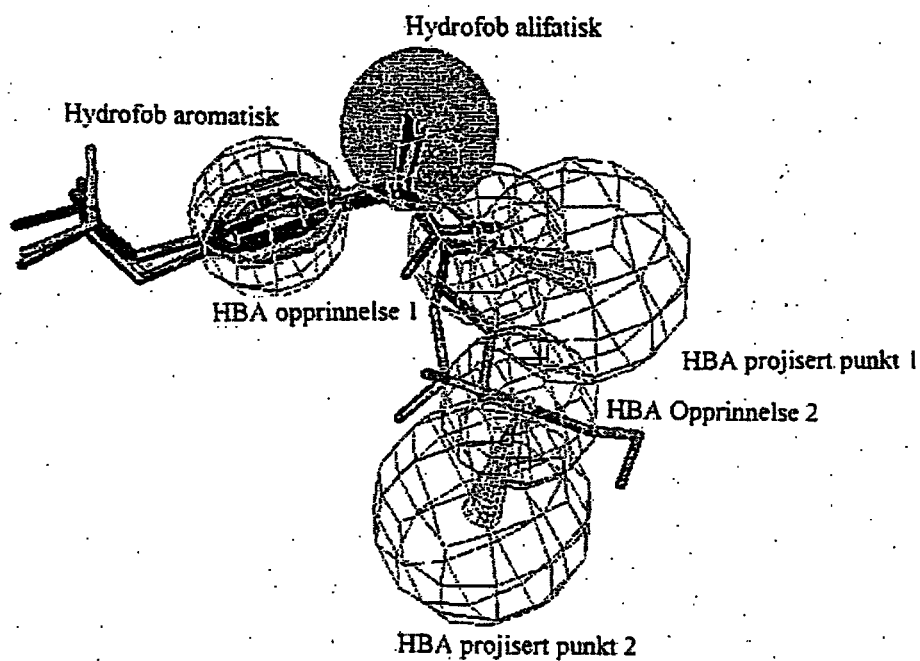
- gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano, C₁-C₅-alkylsulfonyloksy, benzensulfonyloksy ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano, C₁-C₅-alkansulfonylamino, benzensulfonyl-amino ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅-alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano, C₁-C₅-alkansulfonylmetyl, benzensulfonylmetyl ikke-substituert eller substituert med en gruppe valgt fra C₁-C₅ alkyl, halogen, hydroksyl, C₁-C₅ alkoksy, amino, C₁-C₅ alkylamino, nitro eller cyano, 2-furyl; 3-tetrahydrofuryl; 2-tiofenyl; 2-tetrahydrotiofenylgrupper eller en C₁-C₈-alkanoyl, sykloalkanoyl eller arylalkanoyl-C₁-C₅-alkylaminogruppe, så som acetyl-N-metyl-amino, pivaloyl-N-etyl-aminogruppe;
- Hy er valgt fra metyl, etyl, klor, brom, metoksy, trifluormetyl;
- hvor Rd er C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-sykloalkyl, C₁-C₆-alkenyl.
9. Forbindelser som angitt i krav 8, karakterisert ved at A er benzen, pyridin, pyrimidin, pyrrol, imidazol, furan, tiofen, indol;
- Rd er metyl, etyl eller isopropyl;
- Hy er valgt fra metyl, etyl, klor, brom, metoksy, trifluormetyl.
10. Forbindelser som angitt i krav 8 eller 9, karakterisert ved at de er valgt fra (5-acetyl-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)acetylmetansulfonamid; (4-isobutyl-2-metylphenyl)acetylmetansulfonamid; {2-metyl-4-[(trifluormetansulfonyl)amino]fenyl}acetylmetansulfonamid; [1-metyl-5-(4-metylbenzoyl)-1H-pyrrol-2-yl]acetylmetansulfonamid.
11. Fremgangsmåte til fremstilling av forbindelser med formel (Ia) som angitt i krav 8, karakterisert ved at det omfatter å omforme en forbindelse med formel (I), i henhold til krav 1, hvor YR' er OH, i et reaktivt mellomprodukt, så som en acylklorid eller en benzotriazolester, og omsette det med en

forbindelse med formel $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{Rd}$, hvori Rd er $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -sykloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkenyl i nærvær av en egnet base.

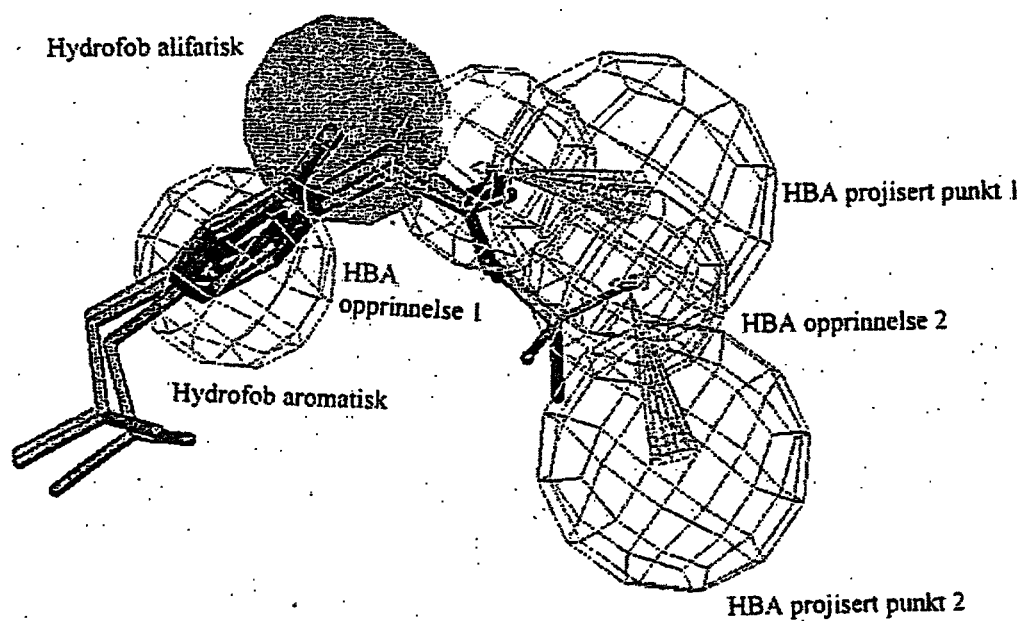
12. Farmasøytisk sammensetning,
karakterisert ved at den omfatter en forbindelse som angitt i
5 ethvert av kravene 8-10 i blanding med en egnet bærer derav.
13. Forbindelser som angitt i ethvert av kravene 8-10, for anvendelse som legemidler.
14. Forbindelser som angitt i krav 13, for anvendelse til behandling av psoriasis, ulcererende kolitt, melanom, kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD),
10 bulløs pemfigoid, reumatoid artritt, idiopatisk fibrose, glomerulonefritt og til forhindring og behandling av skade forårsaket av iskemi og reperfusjon.



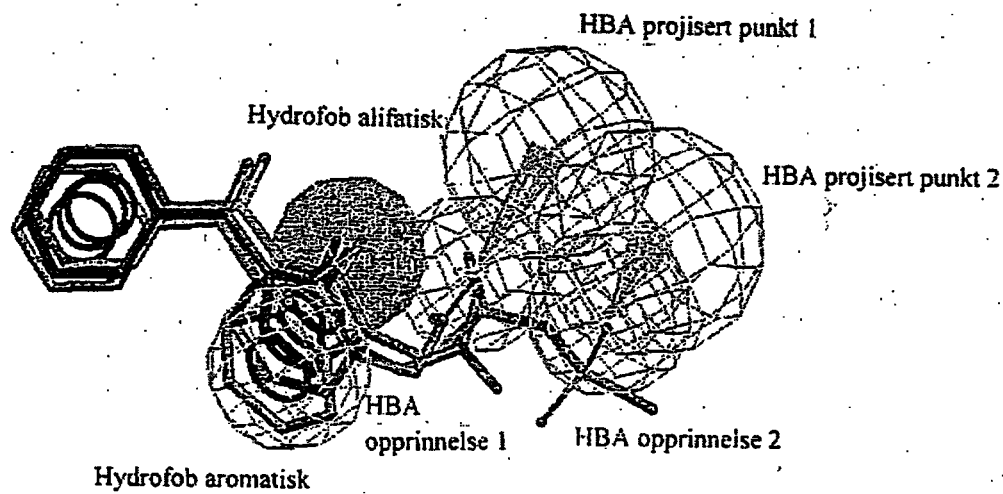
Figur 1



Figur 2



Figur 3



Figur 4