Nye sulfonylpyrroler som inhibitorer av HDAC

Oppfinnelsens anvendelsesområde

Oppfinnelsen vedrører nye N-sulfonylpyrrolderivater, som anvendes i den farmasøytiske industrien i produksjonen av farmasøytiske sammensetninger.
Oppfinnelsen vedrører videre visse salter av disse N-sulfonylpyrrolderivatene, som anvendes i den farmasøytiske industrien i produksjonen av farmasøytiske sammensetninger.

Kjent teknisk bakgrunn

Transkripsjonsregulering i celler er en kompleks biologisk prosess. Et grunnprinsipp er regulering ved posttranslasjonell modifisering av histonproteiner, nemlig histonproteiner H2A/B, H3 og H4, som danner det oktamere histonkjernekomplekset. Disse komplekse N-terminale modifikasjonene ved lysinresiduer ved acetylering eller metylering og ved serinresiduer ved fosforylering utgjør en del av den såkalte "histonkoden" (Strahl & Ellis, Nature 403, 41-45, 2000). I en enkel modell minsker acetylering av positivt ladde lysinresiduer affiniteten til negativt ladde DNA, som nå blir tilgjengelig for innføring av transkripsjonsfaktorer.

Histonacetylering og -deacetylering katalyseres av histonacetyltransferaser (HAT-er) og histondeacetylaser (HDA-er). HDAC-er er forbundet med transkripsjonelle repressorkomplekser, som bytter kromatin til en transkripsjonelt inaktiv, stille struktur (Marks et al. Nature Cancer Rev 1, 194-202, 2001). Det motsatte er tilfelle for HAT-er, som er forbundet med transkripsjonelle aktivatorkomplekser. Tre forskjellige klasser HDAC-er er så langt beskrevet, nemlig klasse I (HDAC 1-3, 8) med Mr = 42-55 kDa primært plassert i nukleus og sensitiv for inhibering ved Trichostatin A (TSA), klasse II (HDAC 4-7, 9, 10) med Mr = 120-130 kDa og TSA-sensitivitet og klasse III (Sir2-homologer), som er ganske distinkte ved sin NAD^+-avhengighet og TSA-insensitivitet (Ruijter et al. Biochem.J. 370, 737-749, 2003; Khochbin et al. Curr Opin Gen Dev 11, 162-166, 2001; Verdin et al. Trends Gen 19, 286-293, 2003). HDAC 11 med Mr = 39 kDa ble nylig klonet og viste homologi med klasse I- og II-familiemedlemmer (Gao et al. J Biol Chem 277,25748-25755, 2002). HAT-er og HDAC-er finnes i store komplekser, sammen med transkripsjonsfaktor og plattformproteiner i celler (Fischle et al. Mol Cell 9, 45-47, 2002). Overraskende nok reguleres kun omtrent 2 % av alle gener av histonacetylering (von Lint et al. Gene Expression 5, 245-253, 1996). Nye studier med SAHA i multiple myelomceller viste at disse transkripsjonsendringene kan grupperes i distinkte funksjonelle genklasser, viktig for eksempel for regulering av apoptose eller proliferasjon (Mitsiades et al. Proc Natl Acad Sci 101, s. 540, 2004).
Det finnes substrater forskjellig fra histonproteiner. For HDAC-er omfatter disse transkripsjonsfaktorer som p53 og TFII E / eller chaperoner, som Hsp90 (Johnstone & Licht, Cancer Cell 4, 13-18, 2003). Det korrekte navnet til HDAC-er vil derfor være lysinspesifikke proteindeacetylaser. Som en følge av disse funnene, påvirker ikke HDAC-inhibitorer kun kromatinstruktur og gentranskripsjonen, men også proteinfunksjon og stabilitet ved regulering av proteinacetylering generelt. Denne funksjonen til HDAC-er i proteinacetylering kan også være viktig for forståelsen av umiddelbar genundertrykking ved

behandling med HDI-er (von Lint et al. Gene Expression 5, 245-253, 1996). I dette henseende er proteiner involvert i onkogene transformasjoner, apoptoseregulering og malign cellevekst av særlig betydning.

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

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

(ii) aberrant rekruttering av HDAC1-aktivitet av transkripsjonsfaktorer i akutt promyelocytt levkemi (APL) ved PML-retinsyrereseptor α-fusjonsgenet (He et al. Nat genet 18, 126-135, 1998)

(iii) aberrant rekruttering av HDCA-aktivitet av det overuttrykte BCL6-proteinet i ikke-Hodgkins lymfom (Dhordain et al. Nuceic Acid Res 26, 4645-4651, 1998) og til slutt

(iv) aberrant rekruttering av HDCA-aktivtet ved AML-ETO-fusjonsproteinet i akutt myeloisk levkemi (AML M2-undertype; Wang et al. Proc Natl Acad Sci USA 95, 10860-10865, 1998). I denne AML-undertypen fører rekruttering av HDAC1-aktivitet årsaksmessig til gendeaktivering, en differensieringsblokkering og onkogen transformasjon.

(v) HDAC1-gen "knockout" i mus viste at HDAC1 har en betydelig funksjon i embryonal stamcelleproliferasjon ved undertrykking av cyklinavhengige kinaseinhibitorer $p21^{waf1}$ og $p27^{kip1}$ (Lagger et al. Embo J. 21, 2672-2681, 2002). Ettersom $p21^{waf1}$ induseres av HDI-er i mange kreftcellelinjer, kan HDAC1 være en avgjørende komponent også i kreftcelleproliferasjon. Innledende siRNA-basert gen-"knock-down"-eksperimenter i HeLa-celler støtter denne hypotesen (Glaser et al. 310, 529-536, 2003)

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

På det molekylære nivået viste omfattende publiserte data med forskjellige HDAC-inhibitorer, som Trichostatin A (TSA), at mange kreftrelevante gener er opp- eller nedregulert. Disse omfatter $p21^{waf1}$, Cyklin E, transformerende vekstfaktor ß (TGFß), p53 eller von Hippel-Lindau (VHL)- tumorsuppressor-gener, som er oppregulert, mens Bcl-XL, bcl2, hypoksiinduserbar faktor (HIF)1α, vaskulær endotel-vekstfaktor (VEGF) og cyklin A/D er nedregulert av HDAC-inhibering (gjennomgått av Kramer et al. Trends Endocrin Metabol 12, 294-300, 2001). HDAC-inhibitorer stanser celler ved G1 og G2/M innenfor cellesyklusen og depleterer S-faseceller, som vist for eksempel for Depsipeptid (Sandor et al., British J Cancer 83, 817-825, 2000). HDAC-hemmende forbindelser induserer p53 og kaspase3/8-uavhengig apoptose og har bred antitumoraktivitet. Antiangiogen aktivitet ble beskrevet også, som kan være forbundet med nedregulering av VEGF og HIF1α. I sammendrag: HDAC-inhibering påvirker tumorceller ved forskjellige molekylære nivåer, og målet er forskjellige celleproteiner.

Interessant nok er det funnet at HDAC-inhibitorer induserer celledifferensiering, og denne farmakologiske aktiviteten kan også bidra til deres anticanceraktivitet. Det ble for eksempel nylig vist at

suberoylanilidhydroksamsyre (SAHA) induserer differensiering i brystkreftcellelinjer, eksemplifisert ved resyntese av melkefettmembranglobulprotein (MFMG), melkefettglobulprotein og lipid (Munster et al. Cancer Res. 61, 8492, 2001).

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

HDAC-inhibitorer fra forskjellige kjemiske klasser ble beskrevet i litteraturen med de fire viktigste klassene, nemlig (i) hydroksamsyreanaloger, (ii) benzamidanaloger, (iii) cykliske peptider/peptolider og (iv) fettsyreanaloger. Et omfattende sammendrag av kjente HDAC-inhibitorer ble nylig publisert (Miller et al. J Med Chem 46, 5097-5116, 2003). Det er kun begrensede data publisert angående spesifisiteten til disse histondeacetylaseinhibitorene. Generelt er de fleste hydroksamatbaserte HDI-er ikke spesifikke med hensyn til klasse I- og II-HDAC-enzymer. For eksempel hemmer TSA HDAC 1, 3, 4, 6 og 10 med IC_{50}-verdier rundt 20 nM, mens HDAC8 ble hemmet med IC_{50} = 0,49 μM (Tatamiya et. al, AACR Annual Meeting 2004, Abstract #2451). Men det er unntak, slik som den eksperimentelle HDI Tubacin, selektiv for klasse II-enzymet HDAC 6 (Haggarty et al. Proc Natl Acad Sci USA 100, 4389-4394, 2003). I tillegg begynner det å fremkomme data om klasse I-selektivitet til benzamid HDI-er. MS-275 hemmet klasse I HDAC1 og 3 med henholdsvis IC_{50} = 0,51 μM og 1,7 μM. I kontrast ble klasse II-HDAC-er 4, 6, 8 og 10 hemmet med IC_{50}-verdier på henholdsvis >100 μM, >100 μM, 82,5 μM og 94,7 μM (Tatamiya et al, AACR Annual Meeting 2004, Abstract #2451). Så langt er det ikke klart om spesifisitet mot HDAC klasse I- eller II-enzymer, eller et definert enkelt isoenzym er overlegent med hensyn på terapeutisk effektivitet og indeks.

Kliniske studier i kreft med HDAC-inhibitorer pågår, nemlig med SAHA (Merck Inc.), valproinsyre, FK228 / Depsipeptid (Gloucester Pharmaceuticals / NCI), MS275 (Berlex-Schering), NVP LBH-589 (Novartis), PXD-101 (Topotarget / Curagen), MGCD0103 (methylgene Inc.) og pivaloyloksymetylbutyrat / Pivanex (Titan Pharmaceuticals). Disse studiene viste første bevis på klinisk effektivitet, fremhevet nylig ved delvise og fullstendige responser med FK228/Depsipeptid i pasienter med perifert T-celle- lymfom (Plekarz et al., Blood, 98, 2865-2868, 2001) og diffust stor B-celle-lymfom ved SAHA (Kelly et al. J. Clin. Oncol. 23, 3923-3931, 2005).

Nylige publikasjoner viste også mulig medisinsk bruk av HDAC-inhibitorer i andre sykdommer enn kreft. Disse sykdommene omfatter systemisk lupus erytematosis (Mishra et al. J Clin Invest 111, 539-

552, 2003; Reilly et al. J. Immunol. 173, 4171-4178, 2004), revmatoid artritt (Chung et al. Mol Therapy 8, 707-717, 2003; Nishida et al. Arthritis & Rheumatology 50, 3365-3376, 2004), inflammatoriske sykdommer (Leoni et al. Proc Natl Acad Sci USA 99, 2995-3000, 2002) og nevrodegenerative sykdommer, som Huntingtons sykdom (Steffan et al. Nature 413, 739-743, 2001, Hockly et al. Proc Natl Acad Sci USA 100, 42041, 2003).

Kjemoterapi i behandling av kreft ble etablert på grunnlag av konseptet om at kreftceller med ukontrollert proliferasjon og en høy andel celler i mitose fortrinnsvis drepes. Standard kjemoterapilegemidler mot kreft dreper til slutt kreftceller ved indusering av programmert celledød ("apoptose") ved målrettet å angripe grunnleggende celleprosesser og molekyler, nemlig RNDA/DNA (alkylerings- og karbamyleringsmidler, platinanaloger og topoisomerasinhibitorer), metabolisme (legemidler i denne klassen kalles antimetabolitter) samt det mitotiske spindelapparatet (stabilisering og destabilisering av tubulininhibitorer). Inhibitorer av histondeacetylaser (HDI-er) utgjør en ny klasse antikreftlegemidler med differensiering og apoptoseinduserende aktivitet. Ved å målrettet sikte inn histondeacetylaser påvirker HDI-er histon(protein)acetylering og kromatinstruktur, hvilket induserer en kompleks transkripsjonell omprogrammering, eksemplifisert ved reaktivering av tumorsuppressorgener og represjon av onkogener. Ved siden av å påvirke acetylering av N-terminale lysinresiduer i kjerne-histonproteiner finnes ikke-histon-mål viktige i kreftcellebiologi, slik som varme-sjokk-protein 90 (Hsp90) eller p53-tumorsuppressorgenet. Den medisinske anvendelsen av HDI-er er muligens ikke begrenset til kreftterapi, ettersom det ble vist virkning i modeller for inflammatoriske sykdommer, revmatoid artritt og nevrodegenerering.

Benzoyl- eller acetylsubstituerte pyrrolylpropenamider er beskrevet i den offentlige litteraturen som HDAC-inhibitorer, mens konnektiviteten til acylgruppen er i posisjon 2 eller 3 til pyrrolskjelettet (Mai et al., Journal Med.Chem. 2004, Vol. 47, nr. 5, 1098-1109; eller Ragno et al., Journal Med. Chem. 2004, Vol. 47, nr. 5, 1351-1359). Flere pyrrolylsubstituerte hydroksamsyrederivater er beskrevet i US 4960787 som lipoksygenaseinhibitorer eller i US 6432999 som cyklooksygenaseinhibitorer eller i EP570594 som inhibitorer av cellevekst.
Forskjellige forbindelser, som sies å være HDAC-inhibitorer, er rapportert i WO 01/38322; WO 03/024448; US 2005/0234033; Journal Med. Chem. 2003, Vol. 46, nr. 24, 5097-5116; Journal Med. Chem. 2003, Vol. 46, nr. 4, 512-524; Journal Med. Chem. 2003, Vol. 46, nr. 5, 820-830 og i Current Opinion Drug Discovery 2002, Vol. 5, 487-499.
N-sulfonylpyrrolderivater er beskrevet som HDAC-inhibitorer i de internasjonale søknadene WO 2005/087724 og PCT/EP2006/066189.

Det er fortsatt et behov i faget for nye, godt tolererte og mer effektive inhibitorer av HDAC-er.

Beskrivelse av oppfinnelsen

Oppfinnelsen vedrører således salt av en forbindelse valgt fra
(E)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid,

(E)-N-hydroksy-3-(1-[4-(([2-(1H-indol-2-yl)-etyl]-metyl-amino)-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)-akrylamid,
(E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid og
(E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
med en syre hydrobromsyre, fosforsyre, salpetersyre, svovelsyre, eddiksyre, sitronsyre, D-glukonsyre, benzosyre, 2-(4-hydroksybenzoyl)benzosyre, smørsyre, sulfosalisylsyre, maleinsyre, laurinsyre, eplesyre slik som (-)-L-eplesyre eller (+)-D-eplesyre, fumarsyre, ravsyre, oksalsyre, vinsyre slik som (+)-L-vinsyre eller (-)-D-vinsyre eller meso-vinsyre, embonsyre, stearinsyre, toluensulfonsyre, metansulfonsyre, 3-hydroksy-2-naftoinsyre,
adipinsyre, L-askorbinsyre, L-asparaginsyre, benzensulfonsyre, 4-acetamido-benzosyre, (+)-kamfersyre, (+)-kamfer-10-sulfonsyre, kaprylsyre (oktansyre), dodekylsulfonsyre, etan-1,2-disulfonsyre, etansulfonsyre, 2-hydroksy-etansulfonsyre, maursyre, galaktarsyre, gentisinsyre, D-glukoheptonsyre, D-glukuronsyre, glutaminsyre, 2-okso-glutarsyre, hippursyre, melkesyre, slik som D-melkesyre eller L-melkesyre, malonsyre, mandelsyre slik som (+)-mandelsyre eller (-)-mandelsyre, naftalen-1,5-disulfonsyre, naftalen-2-sulfonsyre, nikotinsyre, palmitinsyre, pyroglutaminsyre slik som L-pyroglutaminsyre, hydrojodsyre, cyklamsyre, tiocyansyre, 2,2-dikloreddiksyre, glyserofosforsyre, 1-hydroksy-2-naftoinsyre, salisylsyre, 4-aminosalisylsyre, glykolsyre, oleinsyre, glutarsyre, kanelsyre, kaproninsyre, isosmørsyre, propionsyre, kapronsyre, undekylensyre og orotinsyre,,
eller med en base valgt fra et natriumsalt, et guanidiniumsalt, et litiumsalt, et magnesiumsalt, et kalsiumsalt, et kaliumsalt, et jernsalt, et ammoniumsalt og et trietylammoniumsalt;
eller et hydrat derav.

I en utførelsesform av oppfinnelsen som skal fremheves angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med en base valgt fra gruppen bestående av et natriumsalt, et guandiniumsalt, et litiumsalt, et magnesiumsalt, et kalsiumsalt, et kaliumsalt, et jernsalt, et ammoniumsalt og et trietylammoniumsalt eller et hydrat derav.

I en annen utførelsesform av oppfinnelsen som skal fremheves angår foreliggende oppfinnelse et salt av
(E)-N-hydroksy-3-(1-[4-(([2-(1H-indol-2-yl)-etyl]-metyl-amino)-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)-akrylamid med en syre valgt fra gruppen bestående av hydrobromsyre, fosforsyre, saltpetersyre, svovelsyre, eddikksyre, sitronsyre, D-glukonsyre, benzosyre, 2-(4-hydroksybenzoyl)benzosyre, smørsyre, sulfosalisylsyre, maleinsyre, laurinsyre, eplesyre slik som (-)-L-eplesyre eller (+)-D-eplesyre, fumarsyre, ravsyre, oksalsyre, vinsyre slik som (+)-L-vinsyre eller (-)-D-vinsyre eller meso-vinsyre, embonsyre, stearinsyre, toluensulfonsyre, metansulfonsyre og 3-hydroksy-2-naftoinsyre, eller et hydrat derav.

Også i en annen utførelsesform av oppfinnelsen som skal fremheves angår foreliggende oppfinnelse et salt av

(E)-N-hydroksy-3-(1-[4-(([2-(1H-indol-2-yl)-etyl]-metyl-amino)-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av adipinsyre, L-askorbinsyre, L-asparaginsyre, benzensulfonsyre, 4-acetamido-benzosyre, (+)-kamfersyre, (+)-kamfer-10-sulfonsyre, kaprylsyre (oktanosyre), dodekylsulfonsyre, etan-1,2-disulfonsyre, etansulfonsyre, 2-hydroksy-etansulfonsyre, maursyre, galaktarsyre, gentisinsyre, D-glukoheptonsyre, D-glukuronsyre, glutaminsyre, 2-okso-glutarsyre, hippursyre, melkesyre slik som D-melkesyre eller L-melkesyre, malonsyre, mandelsyre slik som (+)-mandelsyre eller (-)-mandelsyre, naftalen-1,5-disulfonsyre, naftalen-2-sulfonsyre, nikotinsyre, palmitinsyre, pyroglutaminsyre slik som L-pyroglutaminsyre, hydrojodsyre, cyklamidsyre, tiocyansyre, 2,2-dikloreddiksyre, glyserofosforsyre, 1-hydroksy-2-naftoinsyre, salisylsyre, 4-aminosalisylsyre, glykolsyre, oleinsyre, glutarsyre, kanelsyre, kaproninsyre, isosmørsyre, propionsyre, kapronsyre, undekylensyre og ortoinsyre, eller et hydrat derav.

Også i en annen utførelsesform av oppfinnelsen som skal fremheves angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-N-hydroksy-3-(1-[4-(([2-(1H-indol-2-yl)-etyl]-metyl-amino)-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)-akrylamid med en base valgt fra gruppen bestående av et natriumsalt, et guanidiniumsalt, et litiumsalt, et magnesiumsalt, et kalsiumsalt, et kaliumsalt, et jernsalt, et ammoniumsalt og et trietylammoniumsalt, eller et hydrat derav.

I enda en annen utførelsesform av oppfinnelsen som skal fremheves angår foreliggende oppfinnelse et salt av
(E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av hydrobromsyre, fosforsyre, saltpetersyre, svovelsyre, eddiksyre, sitronsyre, D-glukonsyre, benzosyre, 2-(4-hydroksybenzoyl)benzosyre, smørsyre, sulfosalisylsyre, maleinsyre, laurinsyre, eplesyre slik som (-)-L-eplesyre eller (+)-D-eplesyre, fumarsyre, ravsyre, oksalsyre, vinsyre slik som (+)-L-vinsyre eller (-)-D-vinsyre eller meso-vinsyre, embonsyre, stearinsyre, toluensulfonsyre, metansulfonsyre og 3-hydroksy-2-naftoinsyre, eller hydrat derav.

Også i enda en annen utførelsesform av oppfinnelsen som skal fremheves angår foreliggende oppfinnelse til et salt av
(E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av adipinsyre, L-askorbinsyre, L-asparaginsyre, benzensulfonsyre, 4-acetamido-benzosyre, (+)-kamfersyre, (+)-kamfer-10-sulfonsyre, kaprylsyre (oktanosyre), dodekylsulfonsyre, etan-1,2-disulfonsyre, etansulfonsyre, 2-hydroksy-etansulfonsyre, maursyre, galaktarsyre, gentisinsyre, D-glukoheptonsyre, D-glukuronsyre, glutaminsyre, 2-okso-glutarsyre, hippursyre, melkesyre slik som D-melkesyre eller L-melkesyre, malonsyre, mandelsyre, slik som (+)-mandelsyre eller (-)-mandelsyre, naftalen-1,5-disulfonsyre, naftalen-2-sulfonsyre, nikotinsyre, palmitinsyre, pyroglutaminsyre slik som L-pyroglutaminsyre, hydrojodsyre, cyklamsyre, tiocyansyre, 2,2-dikloreddiksyre, glyserofosforsyre, 1-hydroksy-2-naftoinsyre, salisylsyre, 4-aminosalisylsyre, glykolsyre, oleinsyre, glutarsyre, kanelsyre, kaproninsyre, isosmørsyre, propionsyre, kapronsyre, undekylensyre og ortoinsyre, eller et hydrat derav.

Også i enda en annen utførelsesform av oppfinnelsen som skal fremheves angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-3-[1-(4-dimentylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med en base valgt fra gruppen bestående av et natriumsalt, et guandiniumsalt, et litiumsalt, et magnesiumsalt, et kalsiumsalt, et kaliumsalt, et jernsalt, et ammoniumsalt og et trietylammoniumsalt, eller et hydrat derav.

I enda en annen utførelsesform av oppfinnelsen som skal fremheves angår foreliggende oppfinnelse et salt av
(E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av hydrobromsyre, saltpetersyre, fosforsyre, svovelsyre, toluensulfonsyre og metansulfonsyre, eller et hydrat derav.

Også i enda en annen utførelsesform av oppfinnelsen som skal fremheves angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av L-asparaginsyre, (+)-kamfer-10-sulfonsyre, benzensulfonsyre, etan-1,2-disulfonsyre, etansulfonsyre, dodekylsulfonsyre, 2-hydroksy-etansulfonsyre, naftalen-2-sulfonsyre, naftalen-1,5-disulfonsyre, hydrojodsyre, cyklamsyre, tiocyansyre, 2,2-dikloreddiksyre og glyserofosforsyre, eller et hydrat derav.

Også en enda en annen utførelsesform av oppfinnelsen som skal fremheves angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med en base valgt fra gruppen bestående av et natriumsalt, et guanidiumsalt, et litiumsalt, et magnesiumsalt, et kalsiumsalt, et kaliumsalt, et jernsalt, et ammoniumsalt og et trietylammoniumsalt, eller et hydrat derav.

I en utførelsesform av oppfinnelsen som skal fremheves mer angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med en base valgt fra gruppen bestående av et natriumsalt, et guandiniumsalt, et magnesiumsalt og et kalsiumsalt, eller et hydrat derav.

I en annen utførelsesform av oppfinnelsen som skal fremheves mer angårforeliggende oppfinnelse et salt av
(E)-N-hydroksy-3-(1-[4-(([2-(1H-indol-2-yl)-etyl]-metyl-amino)-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av fosforsyre, svovelsyre, eddiksyre, sitronsyre, maleinsyre, fumarsyre, ravsyre, oksalsyre, stearinsyre, laurinsyre og metansulfonsyre, eller et hydrat derav.

Også i en annen utførelsesform av oppfinnelsen som skal fremheves mer angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-N-hydroksy-3-(1-[4-(([2-(1H-indol-2-yl)-etyl]-metyl-amino)-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av L-askorbinsyre, L-asparaginsyre, etansulfonsyre, glutaminsyre, melkesyre slik som D-melkesyre eller L-

melkesyre, malonsyre, cyklamsyre, salisylsyre, kaproninsyre, glutarsyre og palmitinsyre, eller et hydrat derav.

Også i en annen utførelsesform av oppfinnelsen som skal fremheves mer angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-N-hydroksy-3-(1-[4-(([2-(1H-indol-2-yl)-etyl]-metyl-amino)-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)-akrylamid med en base valgt fra gruppen bestående av et natriumsalt, et guanidiniumsalt, et magnesiumsalt, et kalsiumsalt, et ammoniumsalt og et trietylammoniumsalt, eller et hydrat derav.

I enda en annen utførelsesform av oppfinnelsen som skal fremheves mer angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av fosforsyre, svovelsyre, eddiksyre, sitronsyre, maleinsyre, fumarsyre, ravsyre, oksalsyre, stearinsyre, laurinsyre og metansulfonsyre, eller et hydrat derav.

Også i enda en annen utførelsesform av oppfinnelsen som skal fremheves mer angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av L-askorbinsyre, L-asparaginsyre, etansulfonsyre, glutaminsyre, melkesyre slik som D-melkesyre eller L-melkesyre, malonsyre, cyklamsyre, salisylsyre, kaproninsyre, glutarsyre og palmitinsyre, eller et hydrat derav.

Også i enda en annen utførelsesform av oppfinnelsen som skal fremheves mer angår foreliggende oppfinnelse et salt av E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av toluensulfonsyre, benzensulfonsyre og naftalen-2-sulfonsyre, eller et hydrat derav.

Også i enda en annen utførelsesform av oppfinnelsen , som skal fremheves mer, angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med en base valgt fra gruppen bestående av et natriumsalt, et guanidiniumsalt, et magnesiumsalt, et kalsiumsalt, et ammoniumsalt og et trietylammoniumsalt, eller et hydrat derav.

I enda en annen utførelsesform av oppfinnelsen , som skal fremheves mer angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av hydrobromsyre, fosforsyre, svovelsyre og metansulfonsyre, eller et hydrat derav.

Også i enda en annen utførelselsform av oppfinnelsen , som skal fremheves mer, angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av L-asparaginsyre, etansulfonsyre, cyklamsyre og 2,2-dikloreddiksyre, eller et hydrat derav.

Også i enda en annen utførelselsform av oppfinnelsen , som skal fremheves mer, angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av toluensulfonsyre, benzensulfonsyre og naftalen-2-sulfonsyre, eller et hydrat derav.

Også i enda en annen utførelselsform av oppfinnelsen , som skal fremheves mer, angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med en base valgt fra gruppen bestående av et natriumsalt, et guanidiniumsalt, et magnesiumsalt og et kalsiumsalt, eller et hydrat derav.

I en utførelsesform av oppfinnelsen , som særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksy-3-(1-[4-(([2-(1H-indol-2-yl)-etyl]-metyl-amino)-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av fosforsyre, svovelsyre, eddiksyre, sitronsyre, maleinsyre, fumarsyre, ravsyre, oksalsyre og metansulfonsyre, eller et hydrat derav.

Også i en utførelsesform av oppfinnelsen , som særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksy-3-(1-[4-(([2-(1H-indol-2-yl)-etyl]-metyl-amino)-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av etansulfonsyre, glutaminsyre, malonsyre, salisylsyre, kaproninsyre og glutarsyre, eller et hydrat derav.

I en annen utførelsesform av oppfinnelsen , som særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av fosforsyre, svovelsyre, eddiksyre, sitronsyre, maleinsyre, fumarsyre, ravsyre, oksalsyre og metansulfonsyre, eller et hydrat derav.

Også i en annen utførelsesform av oppfinnelsen , som særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av etansulfonsyre, glutaminsyre, malonsyre, salisylsyre, kaproninsyre og glutarsyre, eller et hydrat derav.

Også i en annen utførelsesform av oppfinnelsen , som særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av toluensulfonsyre, benzensulfonsyre, naftalen-2-sulfonsyre og palmitinsyre, eller et hydrat derav.

I enda en annen utførelsesform av oppfinnelsen , som i særdeleshet skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av fosforsyre, svovelsyre og metansulfonsyre, eller et hydrat derav.

I enda en annen utførelsesform av oppfinnelsen , som i særdeleshet skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av etansulfonsyre og cyklamsyre, eller et hydrat derav.

Også i enda en annen utførelsesform av oppfinnelsen som i særdelshet skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av toluensulfonsyre, benzensulfonsyre og naftalen-2-sulfonsyre, eller et hydrat derav.

Som et illustrerende salt ifølge oppfinnelsen av denne oppfinnelsen kan ethvert valgt fra følgende gruppe nevnes:
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med fosforsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med maleinsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med malonsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med oksalsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med metansulfonsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med svovelsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med eddiksyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med sitronsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med fumarsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med ravsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med etansulfonsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med glutaminsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med salisylsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med kaproninsyre,

et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med glutarsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med p-toluensulfonsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med benzensulfonsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med naftalen-2-sulfonsyre og
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med palmitinsyre,
eller et hydrat derav.

Som et annet illustrerende salt ifølge oppfinnelsen av denne oppfinnelsen kan ethvert valgt fra følgende gruppe nevnes:
et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med fosforsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med metansulfonsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med svovelsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med etansulfonsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med p-toluensulfonsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med benzensulfonsyre og
et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med naftalen-2-sulfonsyre,
eller et hydrat derav.

Som et mer illustrerende salt ifølge oppfinnelsen av denne oppfinnelsen kan ethvert valgt fra følgende gruppe nevnes:
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med fosforsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med maleinsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med malonsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med oksalsyre,

et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med metansulfonsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med etansulfonsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med p-toluensulfonsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med benzensulfonsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med naftalen-2-sulfonsyre og
et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med palmitinsyre,
eller et hydrat derav.

Som et annet mer illustrerende salt ifølge oppfinnelsen av denne oppfinnelsen kan ethvert valgt fra følgende gruppe nevnes:
et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med metansulfonsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med p-toluensulfonsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med etansulfonsyre,
et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med benzensulfonsyre og
et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med naftalen-2-sulfonsyre,
eller et hydrat derav.

Som et særlig illustrerende salt ifølge oppfinnelsen av denne oppfinnelsen, kan nevnes et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med metansulfonsyre.

I en utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid valgt fra gruppen bestående av et fosfatsalt, et maleatsalt, et malonatsalt, et oksalsalt og et metansulfonatsalt, eller et hydrat derav.

Også i en utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid valgt fra gruppen bestående av et tosylatsalt, et benzensulfonatsalt, et etansulfonatsalt (esylatsalt), et naftalen-2-sulfonatsalt og et palmitatsalt, eller et hydrat derav.

I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av fosforsyre, maleinsyre, oksalsyre, malonsyre og metansulfonsyre, eller et hydrat derav.

Dessuten angår foreliggende oppfinnelse i en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av toluensulfonsyre (særlig p-toluensulfonsyre), benzensulfonsyre, etansulfonsyre, naftalen-2-sulfonsyre og palmitinsyre, eller et hydrat derav.

I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid valgt fra gruppen bestående av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamidfosfat, (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamidmaleat, (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamidmalonat, (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamidoksalat, (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamidtosylat og (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamidmetansulfonat.

Dessuten angår foreliggende oppfinnelse i en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid valgt fra gruppen bestående av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamidbenzensulfonat, (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamidetansulfonat, (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamidnaftalen-2-sulfonat og (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamidpalmitat.

I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med fosforsyre eller et hydrat derav.

I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med maleinsyre eller et hydrat derav.

I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med malonsyre eller et hydrat derav.

I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med oksalsyre eller et hydrat derav.

I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med metansulfonsyre eller et hydrat derav.

I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med p-toluensulfonsyre eller et hydrat derav.

I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med benzensulfonsyre eller et hydrat derav.

I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med etansulfonsyre eller et hydrat derav.

I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med naftalen-2-sulfonsyre eller et hydrat derav.

I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med palmitinsyre eller et hydrat derav.

I en annen utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid valgt fra gruppen bestående av et tosylatsalt og et metansulfonatsalt, eller et hydrat derav.

Dessuten angår foreliggende oppfinnelse i en annen utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid valgt fra gruppen bestående av et benzensulfonatsalt, et etansulfonatsalt og et naftalen-2-sulfonatsalt, eller et hydrat derav.

I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av toluensulfonsyre (særlig p-toluensulfonsyre) og metansulfonsyre, eller et hydrat derav.

Dessuten angår foreliggende oppfinnelse i en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av benzensulfonsyre, etansulfonsyre og naftalen-2-sulfonsyre, eller et hydrat derav.

I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid valgt fra gruppen bestående av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamidtosylat og (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamidmetansulfonat.

Dessuten angår foreliggende oppfinnelse i en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid valgt fra gruppen bestående av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamidbenzensulfonat, (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamidetansulfonat og (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamidnaftalen-2-sulfonat.

I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med metansulfonsyre eller et hydrat derav.
I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med p-toluensulfonsyre eller et hydrat derav.
I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med benzensulfonsyre eller et hydrat derav.
I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med etansulfonsyre eller et hydrat derav.
I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen , som mer særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med naftalen-2-sulfonsyre eller et hydrat derav.

I en særlig utførelsesform av oppfinnelsen angår foreliggende oppfinnelse et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med metansulfonsyre eller et hydrat derav.

I en ytterligere særlig utførelsesform av oppfinnelsen angår foreliggende oppfinnelse et monometansulfonatsalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid eller et hydrat derav.

I en ytterligere særlig utførelsesform av oppfinnelsen angår foreliggende oppfinnelse et metansulfonatsalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid.

I en ytterligere særlig utførelsesform av oppfinnelsen angår foreliggende oppfinnelse et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med metansulfonsyre.

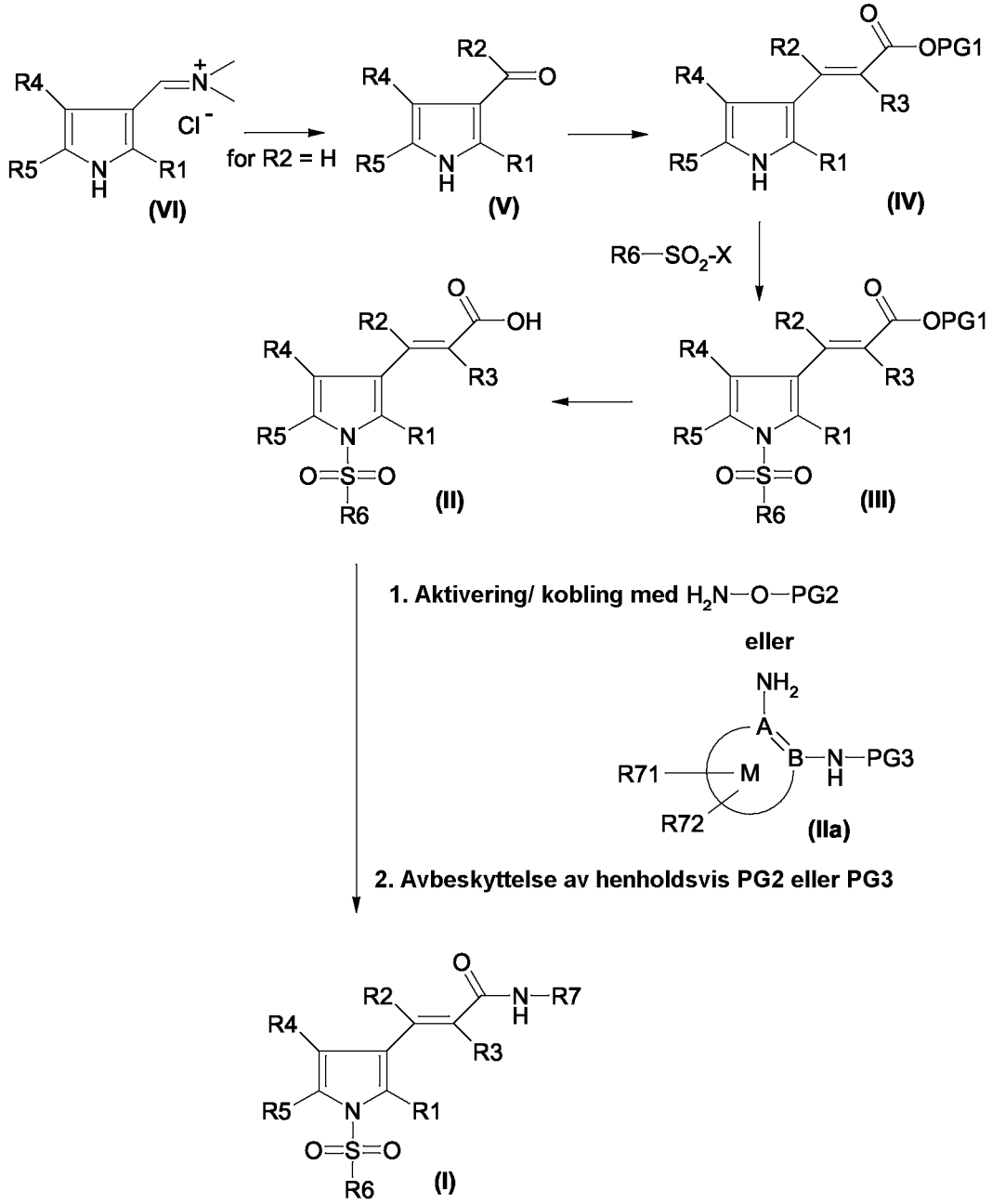
I en ytterligere særlig utførelsesform av oppfinnelsen angåt foreliggende oppfinnelse monometansulfonatsaltet av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid.

I en ytterligere særlig utførelsesform av oppfinnelsen angår foreliggende oppfinnelse et (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamidmesylat.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles, for eksempel, som vist i reaksjonsskjemaene nedenfor og i henhold til reaksjonstrinnene spesifisert som følger eller, særlig, på en måte som beskrevet eksempelvis i de følgende eksemplene, eller analogt eller lignende dertil, ved bruk av fremstillingsprosedyrer og syntesestrategier kjent for fagmannen.

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

Reaksjonsskjema 1



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

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

Forbindelser med formel IV, hvor R1, R2, R3, R4 og R5 har betydningene nevnt over og PG1 står for en nevnt egnet beskyttelsesgruppe, kan reageres med forbindelser med formel R6-SO_2-X, hvor R6

har betydningene nevnt over, og X er en egnet utgående gruppe, slik som f.eks. klor, for å gi de tilsvarende forbindelsene med formel III.

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

Forbindelser med formel R6-SO_2-X er kjent eller kan fremstilles på en kjent måte.

Forbindelser med formel II, hvor R1, R2, R3, R4, R5 og R6 har betydningene gitt over, kan kobles med forbindelser med formul H_2N-O-PG2, hvor PG2 er en egnet oksygenbeskyttende gruppe, slik som f.eks. en passende silyl- eller tetrahydropyran-2-yl-beskyttelsesgruppe, eller IIa, hvor PG3 står for en egnet nitrogenbeskyttende gruppe, slik som f.eks. tert-butyloksykarbonylbeskyttelsesgruppen, ved reaksjon med amidbindingskoblingsreagenser, eventuelt i nærvær av koblingsadditiver kjent for fagmannen. Typiske amidbindingskoblingsreagenser kjent for fagmannen, som kan nevnes, er for eksempel karbodiimider (f.eks. dicycloheksylkarbodiimid eller, fortrinnsvis, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimidhydroklorid), azodikarboksylsyrederivater (f.eks. dietylazodikarboksylat), uroniumsalter [f.eks. O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N’,N’-tetra-metyluroniumtetrafluorborat eller O-(benzotriazol-1yl)-N,N,N',N'-tetrametyl-uronium-heksafluorfosfat] og N,N’-karbonyldiimidazol.

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

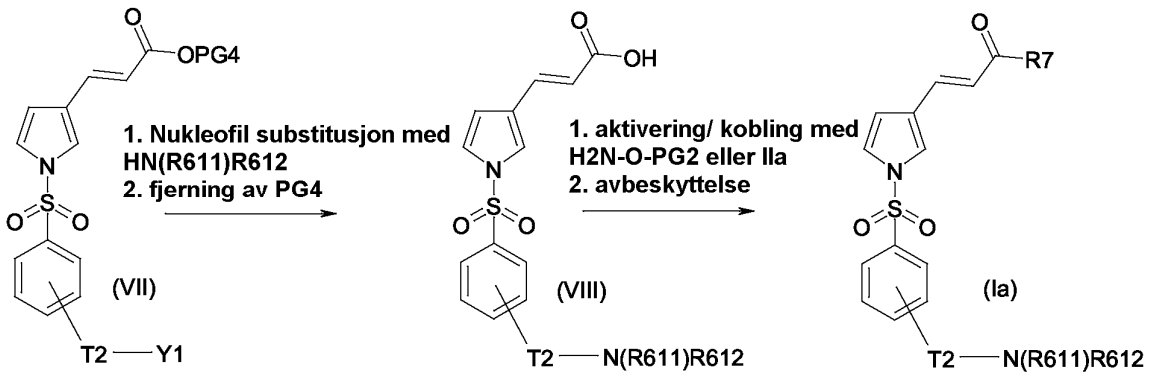
Forbindelser med formel H_2N-O-PG2 eller IIa er kjent eller kan fremstilles ifølge prosesser kjent i faget.

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

Forbindelser med formel I, hvor T2 er 1-4C-alkylen, særlig metylen, kan fremstilles som skissert i de følgende reaksjonsskjemaene 2 til 5, og spesifisert nedenfor, eller som beskrevet eksempelvis i de følgende eksemplene, eller analogt eller lignende dertil.

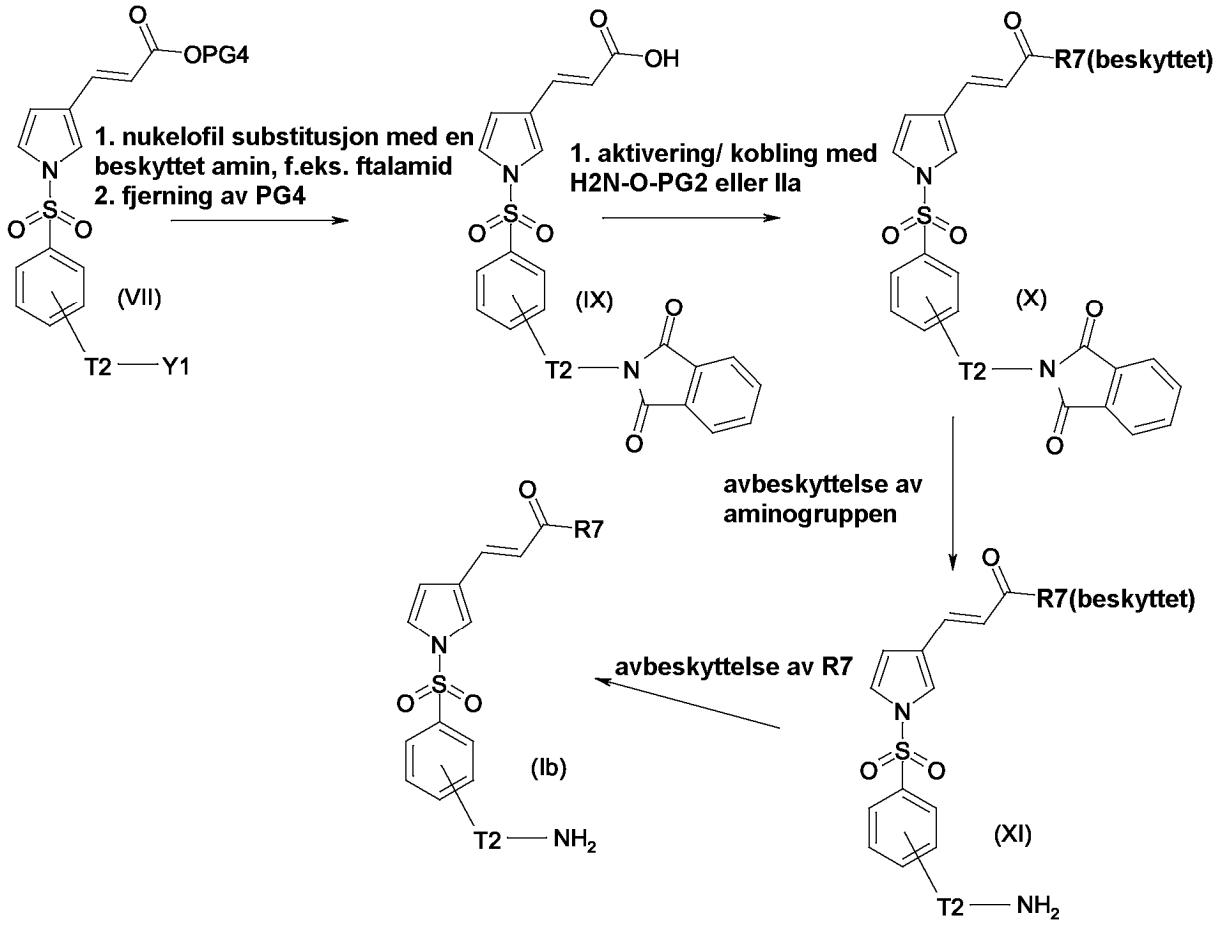
Som vist i reaksjonsskjema 2 kan forbindelser med formel VII, hvor T2 er 1-4C-alkylen, særlig metylen, og Y1 en egnet utgående gruppe, slik som f.eks. jod, klor eller særlig brom, og PG4 står for en egnet midlertidig beskyttelsesgruppe for karboksylgruppen, for eksempel tert-butyl, reageres med forbindelser med formel HN(R611)R612 for å gi ved en i faget kjent nukleofil susbstitusjonsreaksjon tilsvarende aminoforbindelser, som avbeskyttes ved fjerning av PG4 for å gi tilsvarende frie syrer med formel VIII, hvilke kan kobles med forbindelser med formel H_2N-O-PG2 eller IIa, som beskrevet over for å gi, etter fjerning av PG2 og PG3, tilsvarende forbindelser med formel Ia.

Reaksjonsskjema 2:



Alternativt, som vist i reaksjonsskjema 3, kan forbindelser med formel VII, hvor T2 er 1-4C-alkylen, særlig metylen, og Y1 en egnet utgående gruppe, slik som f.eks. jod, klor eller særlig brom, og PG4 står for en egnet midlertidig beskyttelsesgruppe for karboksylgruppen, for eksempel tert-butyl, reageres med et midlertidig beskyttende amin (et primært eller, særlig, et sekundært ett), slik som f.eks. ftalimid, for å gi ved en i faget kjent nukleofil substitusjonsreaksjon tilsvarende aminoforbindelser, hvilke avbeskyttes ved fjerning av PG4 for å gi tilsvarende frie syrer med formel IX, som kan kobles med forbindeler med formel H_2N-O-PG2 eller IIa som beskrevet over for å gi tilsvarende forbindelser med formel X.

Reaksjonsskjema 3:



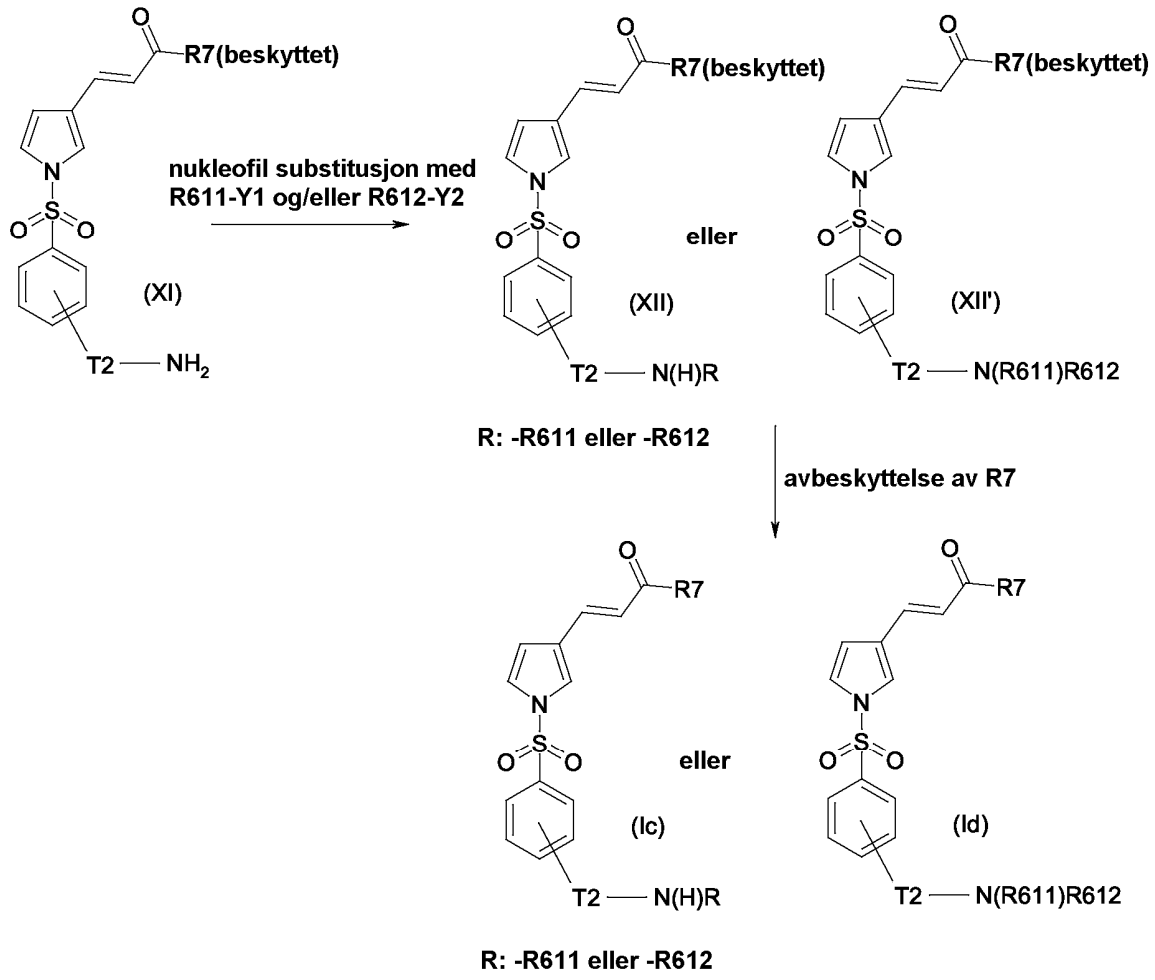
Aminoenheten i forbindelser med formel X kan avbeskyttes på en måte kjent i faget for å gi tilsvarende forbindelser med formel XI, slik som f.eks. når den ftalimidobeskyttende gruppe anvendes, kan denne fjernes på en vanlig måte per se for fagmannen, f.eks. ved hjelp av hydrazin.

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

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

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

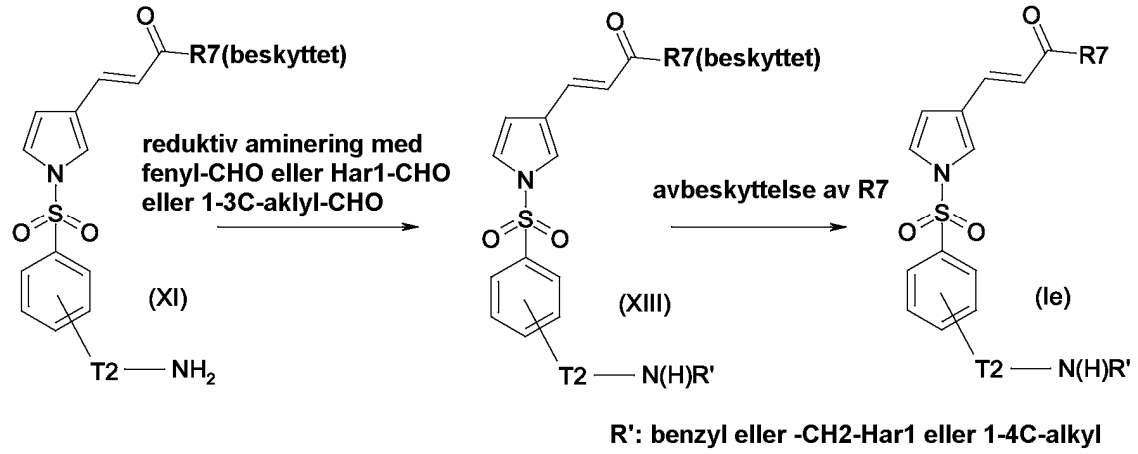
Reaksjonsskjema 4:



Alternativt, som vist i reaksjonsskjema 5, kan forbindelser med formel XI reageres med aldehyder eller ketoner, i en reduktiv amineringsreaksjon, slik som f.eks. forbindelser med formel XI kan reageres med benzaldehyd, eller forbindelser med formel 1-3C-alkyl-CHO eller Har1-CHO, hvor Har1 har betydningene gitt over, for å gi ved en i faget kjent reduktiv amineringsreaksjon tilsvarende forbindelser med formel XIII.

Forbindelser med formel XIII kan avbeskyttes for å gi tilsvarende forbindelser med formel Ie.

Reaksjonsskjema 5:

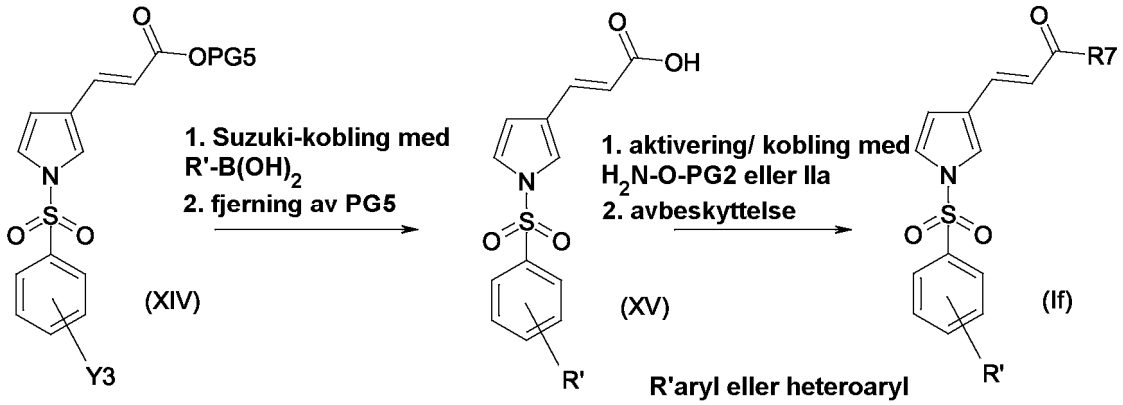


Forbindelser med formel VII kan oppnås ifølge synteseruten vist i reaksjonsskjema 1 og beskrevet over.

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

Forbindelser med formel I, hvor R6 er Aa1 eller Ah1, kan fremstilles som skissert i det følgende reaksjonsskjema 6, og spesifisert nedenfor, eller som beskrevet eksempelvis i de følgende eksemplene, eller analogt eller lignende dertil.

Reaksjonsskjema 6:

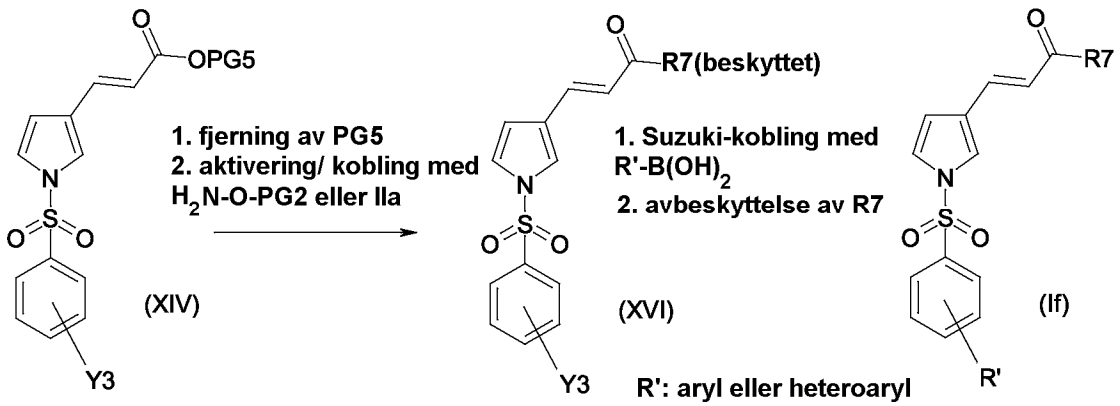


Som vist i reaksjonsskjema 6 kan forbindelser med formel XIV, hvor Y3 er en egnet utgående gruppe, slik som f.eks. jod eller brom, og PG5 står for en egnet midlertidig beskyttelsesgruppe for karboksyl-gruppen, for eksempel tert-butyl, reageres med borsyrer med formel R'-$B(OH)_2$, hvor R' er den terminale aryl- eller heteroarylenheten i de ovennevnte Aa1 eller Ha1-radikalene eller borsyreestere

(f.eks. pinakolestere) derav for å gi ved en i faget kjent Suzuki-reaksjon de tilsvarende CC-koblede forbindelsene, som avbeskyttes ved fjerning av PG5 for å gi tilsvarende frie syrer med formel XV, som kan kobles med forbindelser med formel H_2N-O-PG2 eller IIa, som beskrevet over, for å gi, etter fjerning av PG2 og PG3, tilsvarende forbindelser med formel If.

Alternativt, som vist i reaksjonsskjema 7, kan forbindelser med formel XIV, hvor Y3 er en egnet utgående gruppe, slik som f.eks. jod eller brom, og PG5 står for en passende midlertidig beskyttelsesgruppe for karboksylgruppen, for eksempel tert-butyl, avbeskyttes ved fjerning av PG5, og den frie karboksylsyren kan deretter kobles med forbindelser med formel H_2N-O-PG2 eller IIa, som beskrevet over for å gi tilsvarende forbindelser med formel XVI. Forbindelser med formel XVI reageres med borsyrer med formel R'-$B(OH)_2$, hvor R' er den terminale aryl- eller heteroarylenheten til de ovennevnte Aa1- eller Ha1-radikalene, eller borsyreestere (f.eks. pinakolestere) derav, for å gi ved en i faget kjent Suzuki-reaksjon de tilsvarende CC-koblede forbindelsene, som avbeskyttes ved fjerning av PG2 eller PG3 for å gi tilsvarende forbindelser med formel If.

Reaksjonsskjema 7:



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

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

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

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

Det er videre kjent for fagmannen at hvis det finnes flere reaksjonssentre i en utgangs- eller intermediatforbindelse, kan det være nødvendig å blokkere ett eller flere reaksjonssentre midlertidig med beskyttelsesgrupper for å tillate en reaksjon å gå spesifikt ved det ønskede reaksjonssenteret. En detaljert beskrivelse av anvendelsen av et stort antall beviste bskyttelsesgrupper finnes, for eksempel i "Protective Groups in Organic Synthesis" av T. Greene og P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3. utg.) eller i "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group" av P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000).

Isoleringen og rensingen av substansene ifølge oppfinnelsen utføres på en måte kjent per se, f.eks. ved å destillere av løsningsmidlet i vakuum og omkrystallisere det resulterende residuet fra et egnet løsningsmiddel eller ved å underkaste det ett av flere vanlige rensemetoder, slik som, for eksempel, kolonnekromatografi på egnet bæremateriale.

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

Salter oppnås ved å løse den frie forbindelsen i et egnet løsningsmiddel (f.eks. et keton, slik som aceton, metyletylketon eller metylisobutylketon, en eter, slik som dietyleter, tetrahydrofuran eller dioksan, et klorert hydrokarbon, slik som metylenklorid eller kloroform, eller en lavmolekylær alifatisk alkohol, slik som metanol, etanol eller isopropanol) som inneholder den ønskede syren eller basen, eller til hvilket den ønskede syren eller basen deretter tilsettes. Saltene oppnås ved filtrering, represipitering, presipitering med et ikke-løsningsmiddel for addisjonssaltet eller ved avdamping av løsningsmidlet. Oppnådde salter kan omdannes ved alkalisering eller ved surgjøring til de frie forbindelsene, som i sin tur kan omdannes til salter. På denne måten kan farmakologisk uakseptable salter omdannes til farmakologisk akseptable salter.

Saltene ifølge oppfinnelsen av denne oppfinnelsen kan oppnås som beskrevet eksempelvis heri, eller analogt eller lignende dertil.
Således kan salter, som en mulighet, fremstilles ved fremgangsmåter kjent i faget for å lage syre-addisjonssalter av aminer, f.eks. i nærvær av den relevante organiske eller uorganiske syren i en løsning eller suspensjon omfattende et passende organisk løsningsmiddel (f.eks. en lavere alkohol, slik som f.eks. metanol, etanol eller isopropanol, et keton, slik som f.eks. aceton, eller en eter, slik som f.eks. tert-butylmetyleter (TBME) eller blanding av organiske løsningsmidler (f.eks. aceton/TBME), eller blandinger derav med vann (f.eks. isopropanol/vann eller aceton/vann) eller vann, med eller uten oppvarming.
Videre kan således, som en annen mulighet, salter fremstilles ved fremgangsmåter kjent i faget for å fremstille salter av hydroksamsyrer med baser, f.eks. i nærvær av den relevante organiske eller uorganiske basen i en løsning omfattende et passende organisk løsningsmiddel (f.eks. en lavere alkohol, slik som f.eks. metanol, etanol eller isopropanol, eller blanding av organiske løsningsmidler, eller blandinger derav med vann, eller vann, med eller uten oppvarming.

Saltene isoleres ved krystallisasjon, filtrering eller avdamping av løsningsmidl(et/ene) og, om ønsket, rensing ved vasking eller omrøring med et passende løsningsmiddel eller blanding av løsningsmidler eller omkrystallisering fra et egnet omkrystalliseringsløsningsmiddel eller blanding av løsningsmidler, ved fremgangsmåter kjent for fagmannen.

Noen salter av forbindelsene med formel I kan omdannes til andre salter derav. For eksempel kan noen salter med baser ifølge oppfinnelsen av denne oppfinnelsen, som er tilgjengelige som beskrevet tidligere, således omdannes til de respektive syreaddisjonssaltene ved fremgangsmåter kjent for fagmannen.

Solvatene eller særlig hydratene av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan fremstilles på en måte kjent per se, f.eks. i nærvær av det egnede løsningsmidlet. Hydrater kan oppnås fra vann eller fra blandinger av vann med polare organiske løsningsmidler (for eksempel alkoholer, f.eks. metanol, etanol eller isopropanol eller ketoner, f.eks. aceton).

Passende kan omdannelsene nevnt i denne oppfinnelsen utføres analogt med eller lignende fremgangsmåter som er kjent per se for fagmannen.

Fagmannen vet på grunnlag av sin kunnskap og på grunnlag av de synteserutene som er vist og beskrevet i beskrivelsen av denne oppfinnelsen, hvordan man kan finne andre mulige synteseruter for forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen. Alle disse andre mulige synteserutene er også del av denne oppfinnelsen.

De følgende eksemplene tjener til å illustrere. . Videre kan forbindelser ifølge denne oppfinnelsen, hvis fremstilling ikke er eksplisitt beskrevet, likeledes fremstilles på en analog måte eller på en måte kjent per se for fagmannen, ved bruk av vanlige prosessteknikker.

I eksemplene står MS for massespektroskopi, M for molekylion, TSP for termosprayionisering, ESI for elektrosprayionisering, El for elektronionisering, h for timer, min for minutter. Andre forkortelser anvendt heri har de vanlige betydningene per se for fagmannen.

Eksempler

Sluttprodukter

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

0,231 g (E)-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3yl]-akrylsyre (forbindelse A1) løses i 8 ml diklormetan ved romtemperatur. Deretter tilsettes 50 µl N,N-dimetylformamid (DMF), 0,275 g oksalsyreklorid løst i 2 ml diklormetan tilsettes dråpevis og omrøres i 1,5 time. Til løsningen tilsettes 0,439 g O-(trimetylsilyl)-hydroksylamin og omrøres i 15 minutter. Deretter tilsettes 20 ml vandig saltsyre (1 M styrke) og ekstraheres med etylacetat. Den kombinerte organiske fasen tørkes over natriumsulfat. Etterpå filtreres den og inndampes under vakuum. Råproduktet renses ved silikagelflashkromatografi ved anvendelse

av en gradient av diklormetan og metanol fra 98:2 til 6:4 for å gi 0,050 g av tittelforbindelsen, som et fast hvitt stoff.

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

^{1}H-NMR (DMSO-d6): ^{1}H-NMR (DMSO-d6): 2,37 (s, 3H); 6,12 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H); 6,54 (m, 1H); 7,25 (m, *J* = 16,1 Hz, 2H); 7,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,79 (m, 1H); 7,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 8,96 (bs, utbyttbar); 10,61 (bs, utbyttbar 1H)

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

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

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

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 5,00 (s, 2H); 6,11 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 6,50 (m, 1H); 6,96 (m, 1H); 7,11 (m, 2H); 7,32 (m, *J* = 17 Hz, 5H); 8,90 (s, utbyttbar, 1H); 10,60 (s, utbyttbar, 1H)

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

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

Utbytte: 0,041 g, gråbleke krystaller

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

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

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

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

Utbytte: 0,098 g, blekt røde krystaller

MS (ESI): 336,0 (MH^+, 100 %)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 6,10 (m, *J* = 16,5 Hz 1H); 6,49 (m, 1H); 6,75 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H); 7,24 (m, 2H); 7,64 (m, J_1 = 8,6 Hz, J_2 = 17,7 Hz, 3H); 8,89 (bs, utbyttbar 1H), 10,59 (bs, utbyttbar 1H)

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

0,116 g (2-{(E)-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1-H-pyrrol-3-yl]-allanoylamino}-fenyl)-karbamidsyre-*tert*-butylester (forbindelse A5) løses i 20 ml diklormetan ved omgivelsestemperatur. 2 ml trifluoreddiksyre

(TFA) tilsettes, og løsningen omrøres i 93 timer. Løsningsmidlet inndampes til tørrhet, og 25 ml vann settes til residuet. Vannfasen ekstraheres grundig med etylacetat. Etterpå tørkes de kombinerte organiske fasene over natriumsulfat og filtreres. Filtratet inndampes under vakuum. Deretter krystalliseres residuet fra metanol for å gi 0,050 g av tittelforbindelsen som hvite krystaller.

MS (ESI): 382,0 (MH^+, 100 %)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 2,38 (s, 3H); 4.48 (s, utskiftbar, 2H); 6,55 (m, 3H); 6,71 (m, 1H); 6,90 (m, 1H); 7,40 (m, *J* = 8,1 Hz, 5H); 7,70 (m, 1H); 7,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 9,20 (s, utskiftbar, 1H)

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

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

Utgangsmaterialer: {2-[(E)-3-[1-(fenylmetansulfonyl-1-H-pyrrol-3-yl)-allanoylamino]-fenyl}-karbamidsyre-*tert*-butylester (forbindelse A6) (0,146 g), CH_2Cl_2 (20 ml), TFA (2 ml).

Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 65 timer.

Utbytte: 0,037 g, hvite krystaller

MS (ESI): 382,0 (MH^+)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 4,90 (s, 2H); 5,01 (s, utskiftbar, 1H); 6,58 (m, *J* = 5,7 Hz, 3H); 6,74 (m, *J* = 6,7 Hz, 2H); 6,90 (m, 1H); 7,01 (m, 1H); 7,11 (m, *J* = 5,6, 2H); 7,34 (m, J_1 = 5,7 Hz, J_2 = 6,7 Hz, 5H); 9,25 (s, utskiftbar, 1H)

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

Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av denne forbindelsen er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 5.

Utgangsmaterialer: (2-{(E)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-allanoylamino}-fenyl)-karbamidsyre -*tert*-butylester (forbindelse A7) (0,460 mmol), CH_2Cl_2 (50 ml), TFA (5 ml). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 18 timer.

Utbytte: 0,061 g, hvite krystaller

MS (ESI): 444,0 (MH^+)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 4,90 (bs, utskiftbar, 2H); 6,58 (m, J_1 = 51,4 Hz, J_2 = 7,5 Hz, 3H); 6,71 (m, J_1 = 1,4 Hz, J_2 = 6,6 Hz, 1H); 6,90 (m, J_1 = 1,4 Hz, J_2 = 6,6 Hz, 1H); 7,40 (m, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 7,7 Hz, 6H); 7,78 (m, *J* = 7,7 Hz, 3H); 7,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 8,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 9,23 (s, utskiftbar, 1H)

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

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

Utgangsmaterialer: (2-{(E)-3-[1-(4-dimetylamino-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-allanoylamino}-fenyl)-karbamidsyre-*tert*-butylester (forbindelse A8) (0,141 g), CH_2Cl_2 (10 ml), TFA (1 ml).

Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 20 timer.

Utbytte: 0,109 g, blekt røde krystaller

MS (ESI): 411,0 (MH^+, 100 %)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 3,00 (s, 6H); 3,97 (s, utskiftbar, 2H); 6,79 (m, J = 15,4 Hz, 2H); 6,79 (d, J = 9,2 Hz, 2H); 7,04 (m, J_1 = 2,7 Hz, J_2 = 8,7 Hz, J_3= 15,5 Hz, 3H); 7,40 (m, J_1 = 15,6 Hz, J_2 = 8,6 Hz, 3H) 7,70 (m, J_1 = 2,9 Hz, J_2 = 9,2 Hz, 3H) 9,74 (s, utskiftbar, 1H)

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

81 mg (E)-3-(1-[4-(([2-(1H-indol-2-yl)-etyl]-metyl-amino)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)-N-(tetrahydropyran-2-yloksy)-akrylamid (forbindelse A9) løses i 5 ml metanol. Etter tilsetning av 15 ml 0,1 N saltsyre omrøres blandingen i 21 timer. Deretter inndampes reaksjonsblandingen. Residuet vaskes med etylacetat og tørkes under vakuum ved –50 °C.

Utbytte: 55 mg, fast blekt gult stoff

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

Prosedyre a:

Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av denne forbindelsen er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 9.

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

Prosedyre b:

Ifølge foretrukket prosedyre kan tittelforbindelsen oppnås som følger:

704 mg av forbindelsen, som oppnås ifølge prosedyren beskrevet i eksempel 10, suspenderes i 1,8 ml isopropanol og 1,8 ml vann. Suspensjonen varmes til refluks inntil residuet er løst. 1,9 ml vandig natriumhydroksidløsning (1 mol/l) tilsettes, og løsningen avkjøles til 5 °C. Krystallene filtreres ved sug, og residuet tørkes ved vakuum. Offwhite krystaller (601 mg) av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid oppnås.

1H-NMR (200 MHz, d6-DMSO): δ = 2,13 (s, 6 H, 2 CH_3), 3,46 (s, 2 H, CH_2), 6,15 (d, 1 H, J = 16,1 Hz, C*H*=CH), 6,57 (bs, 1 H, Ar-H), 7,29 (d, 1 H, J = 16,1 Hz, C*H*=CH), 7,37 (m, 1 H, Ar-H), 7,56 (d, 2 H, J = 8,8 Hz, Ar-H), 7,69 (s, 1 H, Ar-H), 7,93 (d, 2 H, J = 8,8 Hz, Ar-H), 8,93 (bs, 1 H, utskiftbar-H), 10,58 (bs, 1 H, utskiftbar-H)

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

Startende fra forbindelse A11 er fremgangsmåten, som kan anvendes for fremstillingen, analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 9. Råproduktet er rent nok til biologisk testing.

MH+ = 413,0

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

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

MH+ = 449,0

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

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

MH+ = 412,1

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

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

MH+ = 378,1

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

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

MH^- = 449,1

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

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

MH+ = 413,1

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

Startende fra forbindelse B6 er fremgangsmåten, som kan anvendes for fremstillingen, analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 9. Råproduktet renses ved vasking med metanol. Et fast stoff oppnås i 69 % utbytte.

Smeltepunkt: 227,0-228,6 °C

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

Startende fra forbindelse A176 er fremgangsmåten, som kan anvendes for fremstillingen, analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 9. Reaksjonsblandingen inndampes delvis, og den resulterende suspensjonen filtreres. Produktet isoleres som fargeløst fast stoff.

Smeltepunkt: 219,3-221,4 °C

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

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

Smeltepunkt: 203,8-211,9 °C

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

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

Smeltepunkt: 244,2-246,5 °C

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

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

Smeltepunkt: 199,7-202,3 °C

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

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

Smeltepunkt: 232,3-240,9 °C

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

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

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

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

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

Smeltepunkt: 181,3-182 °C

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

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

Smeltepunkt: 160,7-166,6 °C

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

Startende fra forbindelse A25 er fremgangsmåten, som kan anvendes for fremstillingen, analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 21. Produktet renses ved vasking av råproduktet med etylacetat.

Smeltepunkt: 171,3-174,7 °C

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

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

Smeltepunkt: 168-170 °C

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

Startende fra forbindelse A27 er fremgangsmåten, som kan anvendes for fremstillingen, analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 9. Reaksjonsblandingen inndampes, og tittelforbindelsen isoleres som en olje.

MH+ = 509,1

Startende fra forbindelse D6 kan de følgende forbindelsene fremstilles via synteseruter som er analoge med synteserutene resulterende i eksempel 18 til 22.

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

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

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

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

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

Salter av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid:

Salter av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med hydrobromsyre:

(E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid; forbindelse med hydrobromsyre:

100 mg av forbindelsen, som oppnås ifølge prosedyren beskrevet i eksempel 24, løses i 7 ml metanol og varmes i 2 minutter. 22 µl av 62 % HBr i vann tilsettes og varmes i 3 minutter, hvoretter suspensjonen avkjøles i et isbad. Suspensjonen omrøres i 3 h ved omgivelsestemperatur. Det faste stoffet filtreres, vaskes med vann og tørkes på høyvakuum natten over. Fårgeløse krystaller (86 mg) oppnås med et smeltepunkt på 184-187 °C.

Salt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med metansulfonsyre

500 mg (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid suspenderes i 2,5 ml aceton og 2,5 ml TBME. 104 µl metansulfonsyre tilsettes og suspensjonen varmes til 45 °C. Etter omrøring i 4 h ved 45 °C avkjøles suspensjonen til romtemperatur. Krystallene filtreres og tørkes i vakuum. Beige krystaller (532 mg) oppnås. Forbindelsen inneholder 1,0 ekv metansulfonsyre.

1H-NMR (200 MHz, d6-DMSO): δ = 2,44 (s, 3 H, CH_3), 6,20 (d, 1 H, J = 15,8 Hz, C*H*=CH), 6,63 (bs, 1 H, Ar-H), 7,25-7,49 (m, 3 H, C*H*=CH, 2 Ar-H), 7,73 (bs, 1 H, Ar-H), 7,87-8,01 (m, 3 H, 3 Ar-H), 8,08 (d, 1 H, J = 8,4 Hz, Ar-H), 8,58 (d, 1 H, J = 4,7 Hz, Ar-H)

Salt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med etansulfonsyre

500 mg (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid suspenderes i 2,5 ml aceton og 2,5 ml TBME. 137 μl etansulfonsyre tilsettes, og suspensjonen varmes til 45 °C. Etter omrøring i 4 h ved 45 °C avkjøles suspensjonen til romtemperatur. Krystallene filtreres og tørkes i vakuum. Beige krystaller (547 mg) oppnås. Forbindelsen inneholder 1,0 ekv etansulfonsyre/mol.
1H-NMR (200 MHz, d6-DMSO): δ = 1,10 (t, 3 H, J = 6,9 Hz, CH_3), 2,52 (q, 2 H, J = 6,9 Hz, CH_2), 6,20 (d, 1 H, J = 15,8 Hz, C*H*=CH), 6,63 (bs, 1 H, Ar-H), 7,25-7,49 (m, 3 H, C*H*=CH, 2 Ar-H), 7,73 (bs, 1 H, Ar-H), 7,87-8,01 (m, 3 H, 3 Ar-H), 8,08 (d, 1 H, J = 8,4 Hz, Ar-H), 8,58 (d, 1 H, J = 4,7 Hz, Ar-H)

Salt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med benzensulfonsyre

500 mg (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid suspenderes i 2,5 ml aceton og 2,5 ml TBME. 281 mg benzensulfonsyre tilsettes, og suspensjonen varmes til 45 °C. Etter omrøring i 4 h ved 45 °C avkjøles suspensjonen til romtemperatur. Krystallene filtreres og tørkes i vakuum. Beige krystaller (595 mg) oppnås. Forbindelsen inneholder 1,0 ekv benzensulfonsyre/mol.
1H-NMR (200 MHz, d6-DMSO): δ = 6,19 (d, 1 H, J = 16,2 Hz, C*H*=CH), 6,63 (bs, 1 H, Ar-H), 7,25-7,48 (m, 6 H, C*H*=CH, 5 Ar-H), 7,56-7,66 (m, 2 H, 2 Ar-H), 7,78 (bs, 1 H, Ar-H), 7,88-8,00 (m, 3 H, 3 Ar-H), 8,08 (d, 1 H, J = 8,1 Hz, Ar-H), 8,58 (d, 1 H, J = 5,2 Hz, Ar-H)

Salt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med naftalen-2-sulfonsyre

500 mg (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid suspenderes i 2,5 ml aceton og 2,5 ml TBME. 476 mg naftalen-2-sulfonsyre tilsettes, og suspensjonen varmes til 45 °C. Etter omrøring i 4 h ved 45 °C avkjøles suspensjonen til romtemperatur. Krystallene filtreres og tørkes i vakuum. Beige krystaller (712 mg) oppnås. Forbindelsen inneholder 1,0 ekv naftalen-2-sulfonsyre/mol.
1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 6,18 (d, 1 H, J = 15,7 Hz, C*H*=CH), 6,62 (bs, 1 H, Ar-H), 7,32 (d, 1 H, J = 15,7 Hz, C*H*=CH), 7,40-7,46 (m, 2 H, 2 Ar-H), 7,49-7,56 (m, 2 H, 2 Ar-H), 7,68-7,76 (m, 2 H, 2 Ar-H), 7,90-8,00 (m, 6 H, 6 Ar-H), 8,08 (d, 1 H, J = 7,9 Hz, Ar-H), 8,15 (s, 1 H, Ar-H), 8,58 (d, 1 H, J = 4,6 Hz, Ar-H)

Salt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med p-toluensulfonsyre

500 mg (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid suspenderes i 2,5 ml aceton og 2,5 ml TBME. 311 mg p-toluensulfonsyre tilsettes, og suspensjonen varmes til 45 °C. Etter omrøring i 4 h ved 45 °C avkjøles suspensjonen til romtemperatur. Krystallene filtreres og tørkes i vakuum. Beige krystaller (710 mg) oppnås. Forbindelsen inneholder 1,0 ekv p-toluensulfonsyre/mol.
1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 2,30 (s, 3 H, CH_3), 6,19 (d, 1 H, J = 15,7 Hz, C*H*=CH), 6,63 (bs, 1 H, Ar-H), 7,13 (d, 2 H, J = 8,6 Hz, 2 Ar-H), 7,32 (d, 1 H, J = 15,7 Hz, C*H*=CH), 7,40-7,46 (m, 2 H, 2 Ar-

H), 7,49 (d, 2 H, J = 8,6 Hz, 2 Ar-H), 7,74 (bs, 1 H, Ar-H), 7,90-8,00 (m, 3 H, 3 Ar-H), 8,08 (d, 1 H, J = 7,9 Hz, Ar-H), 8,58 (d, 1 H, J = 4,6 Hz, Ar-H)

Salter av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid:

(E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid; Na-salt:
1500 mg av forbindelsen, som oppnås ifølge prosedyren beskrevet i eksempel 10, suspenderes i 25 ml vann med pH 11 (justert med NaOH). Suspensjonen sonikeres først i 10 sekunder og varmes deretter inntil substansen er i løsning. Reaksjonen avkjøles umiddelbart i et isbad. Det faste presipitatet filtreres og tørkes natten over i vakuum.
Fargeløse krystaller (800 mg) oppnås med et smeltepunkt på 193-200 °C.

Salter av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med metansulfonsyre:
(E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid; forbindelse med omtrent 0,3 ekvivalent metansulfonsyre med hensyn til den frie basen:
45 mg metansulfonsyre blandes med 3 ml vann. Denne løsningen settes til 150 mg (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid; Na-salt. Suspensjonen sonikeres i 10 sekunder og varmes deretter inntil residuet er i løsning. Løsningen avkjøles i et isbad inntil produktet presipiterer. Det faste stoffet filtreres og tørkes natten over i vakuum. Fargleøse krystaller (65 mg) oppnås med et smeltepunkt på 206-209 °C. Denne batchen inneholder 0,27 ekv metansulfonsyre/mol.

Salter av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med omtrent 0,3 ekvivalent metansulfonsyre med hensyn til den frie basen:

(E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid; forbindelse med omtrent 1,05 ekvivalent metansulfonsyre med hensyn til den frie basen:
275 mg metansulfonsyre blandes med 3 ml metanol. Denne løsningen settes til 200 mg av forbindelsen, som er oppnådd ifølge prosedyren beskrevet i eksempel 10. Suspensjonen sonikeres i 10 sekunder og varmes etterpå inntil residuet er løst. Løsningen avkjøles i et isbad inntil produktet presipiterer. Krystallene filtreres ved sug. Produktet omkrystalliseres fra 3 ml metanol med 37 µl metansulfonsyre. Produktet filtreres og tørkes i vakuum. Fargeløse krystaller (150 mg) med et smeltepunkt på 215-222 °C oppnås. Forbindelsen inneholder 1,05 ekv metansulfonsyre/mol.

(E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid; forbindelse med omtrent 1,03 ekvivalent metansulfonsyre med hensyn til den frie basen:
275 mg metansulfonsyre blandes med 3 ml ispropanol. Denne løsningen settes til 200 mg av forbindelsen, som er oppnådd ifølge prosedyren beskrevet i eksempel 10. Suspensjonen sonikeres i 10 sekunder og varmes deretter. Blandingen avkjøles i et isbad inntil produktet presipiterer. Krystallene filtreres. Residuet behandles igjen med 3 ml isopropanol og 37 µl metansulfonsyre ved hevede temperaturer. Presipitatet filtreres og tørkes i vakuum. Fargeløse krystaller (200 mg) med et smeltepunkt på 217-200 °C oppnås. Forbindelsen inneholder 1,03 ekv metansulfonsyre/mol.

(E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid; forbindelse med omtrent 0,99 ekvivalent metansulfonsyre med hensyn til den frie basen:

275 mg metansulfonsyre blandes med 2 ml ispropanol og 600 µl vann. Denne løsningen settes til 200 mg av forbindelsen, som er oppnådd ifølge prosedyren beskrevet i eksempel 10. Suspensjonen sonikeres i 10 sekunder og varmes deretter inntil residuet er i løsning. Løsningen avkjøles i et isbad inntil produktet presipiterer. Presipitatet filtreres og vaskes med 2 ml isopropanol og 600 µl vann. Fargeløse krystaller (190 mg) med et smeltepunkt på 218-222 °C oppnås. Forbindelsen inneholder 0,99 ekv metansulfonsyre/mol.

Ifølge dataene indikert over viser salter av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med omtrent en, eller mer presist, fra omtrent 1,0 til omtrent 1,1 ekvivalent metansulfonsyre med hensyn til den frie basen, således et smeltepunkt i området fra omtrent 215 til omtrent 222 °C.

Salter av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med metansulfonsyre:

Ifølge foretrukket prosedyre kan tittelforbindelsen oppnås som følger:

10 g av forbindelsen, som oppnås ifølge prosedyre b beskrevet i eksempel 10, suspenderes i 180 ml aceton og 20 ml vann. Suspensjonen varmes til refluks og 3,7 ml metansulfonsyre tilsettes. Etter avkjøling til romtemperatur filtreres suspensjonen, vaskes med aceton (3 x 20 ml) og tørkes. 10,9 g oppnås som et beige fast stoff. Forbindelsen inneholder 1,0 ekv metansulfonsyre.

1H-NMR (200 MHz, d6-DMSO): δ = 2,33 (s, 3 H, CH_3), 2,74 (s, 6 H, 2 CH_3), 4,38 (bs, 2 H, CH_2), 6,18 (d, 1 H, J = 15,5 Hz, C*H*=CH), 6,61 (bs, 1 H, Ar-H), 7,29 (d, 1 H, J = 15,5 Hz, C*H*=CH), 7,41 (m, 1 H, Ar-H), 7,71 (bs, 1 H, Ar-H), 7,78 (d, 2 H, J = 9,1 Hz, Ar-H), 8,10 (d, 2 H, J = 9,1 Hz, Ar-H), 8,92 (bs, 1 H, utskiftbar-H), 9,76 (bs, 1 H, utskiftbar-H), 10,62 (bs, 1 H, utskiftbar-H)

Salter av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med fosforsyre:

(E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid; forbindelse med fosforsyre:

35 µl fosforsyre blandes med 3 ml vann. Løsningen settes til 150 mg (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid; Na-salt.

Den resulterende suspensjonen sonikeres i 10 sekunder og varmes deretter inntil residuet er i løsning. Løsningen avkjøles i et isbad inntil produktet presipiterer. Det resulterende faste stoffet filtreres og tørkes natten over. Fargeløse krystaller (159 mg) med et smeltepunkt på 176-180 °C oppnås.

Salter av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med maleinsyre:

(E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid; forbindelse med omtrent 0,7 ekvivalent (Z)-but-2-endisyre med hensyn til den frie basen:

200 mg av forbindelsen, som oppnås ifølge prosedyren beskrevet i eksempel 10, og 332 mg maleinsyre suspenderes i 3 ml vann. Suspensjonen varmes inntil hele residuet er løst. Løsningen avkjøles i et isbad inntil produktet presipiterer. Krystallene filtreres ved sug, og residuet (140 mg) tørkes i vakuum. Fargeløse krystaller med et smeltepunkt på 166-188 °C oppnås. Forbindelsen inneholder 0,7 ekv maleinsyre/mol.

(E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid; forbindelse med omtrent 0,5 ekvivalent (Z)-but-2-endisyre med hensyn til den frie basen:

200 mg av forbindelsen, som oppnås ifølge prosedyren beskrevet i eksempel 10, og 332 mg maleinsyre suspenderes i 3 ml isopropanol. Suspensjonen varmes. Den varme suspensjonen avkjøles i et isbad. Krystallene filtreres ved sug og residuet (215 mg) tørkes i vakuum. Fargeløse krystaller med et smeltepunkt på 194-205 °C oppnås. Forbindelsen inneholder 0,5 ekv maleinsyre/mol.

Salter av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med malonsyre:

(E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid; forbindelse med omtrent 1 ekvivalent malonsyre med hensyn til den frie basen:

200 mg av forbindelsen, som oppnås ifølge prosedyren beskrevet i eksempel 10, og 300 mg malonsyre suspenderes i 3 ml vann. Suspensjonen varmes inntil residuet er løst. Løsningen avkjøles i et isbad. Krystallene filtreres ved sug, og residuet (155 mg) tørkes i vakuum. Fargeløse krystaller med et smeltepunkt på 170-192 °C oppnås. Forbindelsen inneholder 1 ekv malonsyre/mol.

Salter av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med oksalsyre:

(E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid; forbindelse med oksalsyre:

200 mg av forbindelsen, som oppnås ifølge prosedyren beskrevet i eksempel 10, og 257 mg oksalsyre suspenderes i 3 ml vann. Suspensjonen varmes inntil residuet er løst. Løsningen avkjøles i et isbad. Krystallene filtreres ved sug og residuet (115 mg) tørkes i vakuum. Fargeløse krystaller med et smeltepunkt på 122-144 °C oppnås.

Salt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med etansulfonsyre:

500 mg av forbindelsen, som oppnås ifølge prosedyren b beskrevet i eksempel 10, suspenderes i 2,5 ml aceton og 2,5 ml TBME. 140 µl etansulfonsyre tilsettes, og suspensjonen omrøres i 1 h. Suspensjonen filtreres, filterkaken suspenderes i 5 ml aceton og omrøres i 5 h. Suspensjonen filtreres og tørkes. Fiolette krystaller (400 mg) oppnås. Forbindelsen inneholder 1,0 ekv etansulfonsyre/mol.

1H-NMR (200 MHz, d6-DMSO): δ = 1,06 (t, 3 H, J = 7,2 Hz, CH_3), 2,39 (q, 2 H, J = 7,2 Hz, CH_2), 2,73 (s, 6 H, 2 CH_3), 4,38 (bs, 2 H, CH_2), 6,18 (d, 1 H, J = 15,0 Hz, C*H*=CH), 6,61 (bs, 1 H, Ar-H), 7,29 (d, 1 H, J = 15,0 Hz, C*H*=CH), 7,40 (m, 1 H, Ar-H), 7,71 (bs, 1 H, Ar-H), 7,78 (d, 2 H, J = 8,7 Hz, Ar-H), 8,10 (d, 2 H, J = 8,7 Hz, Ar-H), 9,13 (bs, 1 H, utskiftbar-H), 10,62 (bs, 1 H, utskiftbar-H)

Salt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med benzensulfonsyre

500 mg av forbindelsen, som oppnås ifølge prosedyren b beskrevet i eksempel 10, suspenderes i 2,5 ml aceton og 2,5 ml TBME. 301 mg benzensulfonsyre i 1,0 ml aceton tilsettes og suspensjonen omrøres i 1 h. Suspensjonen filtreres og tørkes. Fiolette krystaller (647 mg) oppnås. Forbindelsen inneholder 1,0 ekv benzensulfonsyre/mol.

1H-NMR (200 MHz, d6-DMSO): δ = 2,73 (s, 3 H, CH_3), 2,74 (s, 3 H, CH_3), 4,38 (d, 2 H, J = 4,7 Hz, CH_2), 6,17 (d, 1 H, J = 15,3 Hz, C*H*=CH), 6,60 (bs, 1 H, Ar-H), 7,22 – 7,37 (m, 4 H, 3 Ar-H, C*H*=CH), 7,40 (t, 1 H, J = 2,7 Hz, Ar-H), 7,59 – 7,65 (m, 2 H, Ar-H), 7,71 (bs, 1 H, Ar-H), 7,76 (d, 2 H, J = 8,6 Hz, Ar-H), 8,10 (d, 2 H, J = 8,6 Hz, Ar-H), 9,69 (bs, 1 H, utskiftbar-H), 10,61 (bs, 1 H, utskiftbar-H)

Salt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med naftalen-2-sulfonsyre

500 mg av forbindelsen, som oppnås ifølge prosedyren b beskrevet i eksempel 10, suspenderes i 2,5 ml aceton og 2,5 ml TBME. 521 mg naftalen-2-sulfonsyre i 10 ml aceton tilsettes, og suspensjonen omrøres i 1 h. Suspensjonen filtreres og tørkes. Fiolette krystaller (580 mg) oppnås. Forbindelsen inneholder 1,0 ekv naftalen-2-sulfonsyre/mol.

1H-NMR (200 MHz, d6-DMSO): δ = 2,72 (s, 3 H, CH_3), 2,74 (s, 3 H, CH_3), 4,38 (d, 2 H, J = 4,5 Hz, CH_2), 6,17 (d, 1 H, J = 16,2 Hz, C*H*=CH), 6,60 (bs, 1 H, Ar-H), 7,29 (d, 1 H, J = 15,0 Hz, C*H*=CH), 7,40 (m, 1 H, Ar-H), 7,52 (m, 2 H, Ar-H), 7,67 – 8,00 (m, 7 H, Ar-H), 8,05 – 8,17 (m, 3 H, Ar-H), 9,72 (bs, 1 H, utskiftbar-H), 10,61 (bs, 1 H, utskiftbar-H)

Salt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med p-toluensulfonsyre

500 mg av forbindelsen, som oppnås ifølge prosedyren b beskrevet i eksempel 10, suspenderes i 2,5 ml 2-propanol og 2,5 ml vann. Suspensjonen varmes til 80 °C inntil residuet er i løsning. 327 mg p-toluensulfonsyre tilsettes, og løsningen avkjøles til romtemperatur. Presipitatet filtreres og tørkes i vakuum. Beige krystaller (628 mg) oppnås. Forbindelsen inneholder 1,0 ekv p-toluensulfonsyre/mol.

1H-NMR (200 MHz, d6-DMSO): δ = 2,28 (s, 3 H, Ar-CH_3), 2,73 (s, 6 H, 2 CH_3), 4,38 (s, 2 H, CH_2), 6,17 (d, 1 H, J = 15,7 Hz, C*H*=CH), 6,60 (bs, 1 H, Ar-H), 7,11 (d, 2 H, J = 7,9 Hz, Ar-H), 7,29 (d, 1 H , J = 15,7 Hz, C*H*=CH), 7,41 (t, 1 H, J = 2,7 Hz, Ar-H), 7,48 (d, 2 H, J = 7,9 Hz, Ar-H), 7,71 (s, 1 H, Ar-H), 7,77 (d, 2 H, J = 8,3 Hz, Ar-H), 8,10 (d, 2 H, J = 8,3 Hz, Ar-H), 9,69 (bs, 1 H, utskiftbar-H), 10,61 (bs, 1 H, utskiftbar-H)

Salt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med palmitinsyre:

500 mg av forbindelsen, som oppnås ifølge prosedyren b beskrevet i eksempel 10, suspenderes i 2,5 ml 2-propanol og 2,5 ml vann. Suspensjonen varmes til 80 °C inntil residuet er i løsning. 441 mg palmitin tilsettes, og løsningen avkjøles til romtemperatur. Presipitatet filtreres og tørkes. Beige krystaller (422 mg) oppnås. Forbindelsen inneholder 1,0 ekv palmitinsyre/mol.

1H-NMR (200 MHz, d6-DMSO): δ = 0,85 (m, 3 H, CH_3), 1,24 (bs, 24 H, 12 CH_2), 1,48 (m, 2 H, CH_2), 2,14 (s, 6 H, 2 CH_3), 2,18 (t, 2 H, J = 7,8 Hz, CH_2CO_2), 3,48 (s, 2 H, CH_2), 6,15 (d, 1 H, J = 15,5 Hz, C*H*=CH), 6,57 (bs, 1 H, Ar-H), 7,29 (d, 1 H, J = 15,5 Hz, C*H*=CH), 7,37 (m, 1 H, Ar-H), 7,57 (d, 2 H, J = 8,2 Hz. Ar-H), 7,69 (bs, 1 H, Ar-H), 7,93 (d, 2 H, J = 8,2 Hz, Ar-H), 10,58 (bs, 1 H, utskiftbar-H)

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

(E)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid, Na-salt:

300 mg av forbindelsen, som oppnås ifølge prosedyren beskrevet i eksempel 3, løses i 7 ml metanol og 15 ml vann. pH justers til pH 11 med natriumhydroksidløsning. Suspensjonen varmes til 80 °C. Deretter avkjøles suspensjonen i et isbad. Suspensjonen omrøres i 1 h ved omgivelsestemperatur. Det faste stoffet filtreres og vaskes med vann. Presipitatet tørkes over natten i vakuum. Gule krystaller (160 mg) oppnås med et smeltepunkt på 145-150 °C.

Med mindre annet er bemerket, bestemmes de ovennevnte smeltepunktene ved oppvarming av de faste produktene i små glasskar under visuell inspeksjon. Oppvarmingshastigheten er mellom 0,5 og 10 °C/min i et Büchi-smeltepunktsapparat B-540.

Forholdene mellom den frie basen og den respektive syren i saltene ifølge denne oppfinnelsen kan besemmes slik det er kjent for den erfarne personen, f.eks. ved titrering eller, hvis mulig, som gjort for de ovennevnte forholdene, ved NMR-målinger, slik som f.eks. forholdene mellom fri base og metansulfonsyre i mesylatsaltene gitt over er bestemt ved sammenligning av 200 MHz eller 400 MHz NMR-spektra av de tilsvarende saltene: Relaksasjonsforsinkelsen i denne målingen er mellom 1 sek og 30 sek. Integralene til de karakteristiske signalene til basen settes i korrelasjon med integralet til metansulfonatsignalet mellom 2,2 og 2,4 ppm under betraktning av integraler av signaler til 13C-satelitter.

Utgangsmaterialer

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

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

MS (TSP): 290,0 ($M\text{-}H^+$, 100 %)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 2,36 (s, 3H); 6,20 (d, J = 15,9 Hz, 1H); 6,74 (m, J = 3,1 Hz, 1H); 7,41 (m, J_1 = 3,1 Hz, J_2 = 8,2 Hz, J_3 = 16,1 Hz, 4H); 7,78 (m, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 11,80 (bs, utskiftbar, 1H)

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

0,295 g (E)-3-(1-fenylmetansulfonyl-1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre (forbindelse B1), 0,152 g N-hydroksybenzotriazolhydrat ($HOBt\cdot H_2O$) og 561 µl trietylamin løses i 20 ml N,N-dimetylformamid (DMF) ved romtemperatur. Deretter tilsettes det 0,601 g N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimid-hydroklorid ($EDC\cdot HCl$) og omrøres i 1 time ved romtemperatur. Deretter tilsettes 0,152 g O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-hydroksylamin og omrøres i 2 timer. DMF avdampes under høyvakuum. Vann tilsettes og blandingen ekstraheres med etylacetat. Den organiske fasen tørkes over natriumsulfat. Deretter filtreres den og inndampes under vakuum. Råproduktet renses på silikagelflashkromatografi ved anvendelse av en gradient av diklormetan/metanol fra 99:1 til 98:2 for å gi 0,189 g av tittelforbindelsen som et gråblekt fast stoff.

MS (ESI): 390,9 (MH^+, 100 %)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 1,60 (m, 6H); 3,51 (m, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,89 (m, 1H); 5,00 (s, 2H); 6,18 (d, J = 15,3 Hz, 1H); 6,50 (s, 1H); 6,96 (m, J =5,2 Hz, 1H); 7,10 (m, J_1 = 7,3 Hz, J_2 = 7,9 Hz, 2H); 7,30 (m, J_1 = 5,1 Hz, J_2 = 7,3 Hz, J_3= 8,1 Hz, J_4 = 8,1 Hz, J_5 = 15,2 Hz, 5H); 10,60 (s, utskiftbar, 1H); 11,08 (bs, utskiftbar, 1H)

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

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

Utgangsmaterialer: (E)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre (forbindelse B2) (0,300 g), $HOBt\cdot H_2O$ (0,130 g), trietylamin (668 µl), DMF (20 ml), $EDC\cdot HCl$ (0,508 g), O-(tetrahydro-2H-pyran-yl)hydroksylamin (0,089 g). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 1 time; romtemperatur, 18 timer.

Utbytte: 0,345 g, gråblekt fast stoff

MS (ESI): 452,8 (MH^+); 369,0 ($MH^+ - C_5H_9O$, 100 %)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 1,61 (m, 6); 3,50 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,87 (m, 1H); 6,21 (d, J = 14,7 Hz, 1H); 6,60 (s, 1H); 7,48 (m, J = 6,9 Hz, 5H); 7,72 (m, J_1 =7,0 Hz, J_2 = 14,7 Hz, 3H); 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 11,06 (bs, utskiftbar, 1H)

A4 (E)-3-[1-(4-dimetylamino-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid

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

Utgangsmaterialer: (E)-3-[1-(4-dimetylamino-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre (forbindelse B3) (0,150 g), $HOBt \cdot H_2O$ (0,072 g), trietylamin (259 μl), DMF (10 ml), EDC·HCl (0,269 g), O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroksylamin (0,049 g). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 1 time; romtemperatur, 17 timer.

Utbytte: 0,187 g, blekt rødt fast stoff

MS (ESI): 419,2 (MH^+); 336,0 ($MH^+ - C_5H_9O$, 100 %)

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

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

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

Utgangsmaterialer: (E)-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3yl]-akrylsyre (forbindelse A1) (0,400 g), $HOBt \cdot H_2O$ (0,285 g), trietylamin (652 μl), DMF (25 ml), EDC·HCl (0,698 g), N-BOC-1,2,-fenylendiamin (0,286 g). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 1 time; romtemperatur, 2 timer.

Utbytte: 0,609 g, gråblekt fast stoff

MS (ESI): 481,7 (MH^+, 100 %)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 1,40 (m, 9H); 2,39 (s, 3H); 6,61 (m, J_1 = 1,7 Hz, J_2 = 2,2 Hz, J_3 = 5,0 Hz, 2H); 7,09 (m, J_1 = 1,8 Hz, J_2 = 2,3 Hz, 2H); 7,37 (m, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 5,0 Hz, J_3 = 8,0 Hz, 4H); 7,64 (m, 1H); 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 8,41 (s, utskiftbar, 1H); 9,57 (s, utskiftbar, 1H)

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

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

Utgangsmaterialer: (E)-3-(1-fenylmetansulfonyl-1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre (forbindelse B1) (0,180 g), $HOBt \cdot H_2O$ (0,090 g), trietylamin (295 μl), DMF (10 ml), EDC·HCl (0,315 g), N-BOC-1,2,-fenylendiamin (0,081 g). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 1 time; romtemperatur, 17 timer.

Utbytte: 0,218 g, gråblekt fast stoff

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

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

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

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

Utgangsmaterialer: (E)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre (forbindelse B2) (0,300 g), HOBt·H_2O (0,130 g), trietylamin (668 µl), DMF (20 ml), EDC·HCl (0,508 g), N-BOC-1,2,-fenylendiamin (0,176 g). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 1 time; romtemperatur, 17 timer.

Utbytte: 0,285 g, gråblekt fast stoff

MS (ESI): 543,8 (MH^+); 487,9 (MH^+ -C_4H_8); 336,1 (MH^+ -$C_{11}H_{14}N_2O_2$, 100 %)

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

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

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

Utgangsmaterialer: (E)-3-[1-(4-dimetylamino-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre (forbindelse B3) (0,150 g), HOBt·H_2O (0,072 g), trietylamin (259 µl), DMF (10 ml), EDC·HCl (0,269 g), N-BOC-1,2-fenylendiamin (0,049 g). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 1 time; romtemperatur, 21 timer.

Utbytte: 0,142 g, blekt rødt fast stoff

MS (ESI): 510,9 (MH^+, 100 %)

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

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

825 mg (E)-3-(1-[4-(([2-(1H-indol-2-yl)-etyl]-metyl-amino)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre (forbindelse B4), 165 mg HOBt·H_2O og 1,24 ml trietylamin løses i 70 ml DMF ved romtemperatur. Etterpå tilsettes det 726 mg EDC:HCl og omrøres i 1 time. Deretter tilsettes 140 mg O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-hydroksylamin og omrøres i 18 timer. DMF inndampes under høyvakuum. Deretter tilsettes vann til residuet og ekstraheres med etylacetat. Den organiske fasen tørkes over natriumsulfat og inndampes under vakuum. Deretter inndampes blandingen, og råproduktet renses ved silikagelflash-kromatografi ved anvendelse av en gradient av diklormetan og metanol 98:2 – 9:1.

Utbytte: 289 mg, blekt rødt fast stoff

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

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

Utgangsmaterialer: (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre (forbindelse B5) (1,78 g), HOBt·H_2O (366 mg), trietylamin (2,1 ml), DMF (80 ml), EDC·HCl (1,54 g), O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-hydroksylamin (306 mg). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 1 time; romtemperatur, 48 timer.

Resultat 835 mg, fast blekt gult stoff

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

En blanding av forbindelse B6, natriumtriacetoksyborhydrid, metanol og 3-pyidinkarboksaldehyd omrøres ved omgivelsestemperatur natten over. Reaksjonsblandingen inndampes og fordeles mellom diklormetan og vann. Råproduktet renses ved silikagelflashkromatografi. En nesten fargeløs olje oppnås.

Startende fra forbindelse B6 og den passende aldehydet kan følgende forbindelser A12 til A16 oppnås i henhold til forbindelse A11.

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

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

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

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

A16 (E)-3-[1-(4-{[(pyridin-4-ylmetyl)-amino]-metyl}-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid

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

Startende fra forbindelse B7 kan tittelforbindelsen oppnås ifølge forbindelse A2.

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

Startende fra forbindelse B8 kan tittelforbindelsen oppnås ifølge forbindelse A2.

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

Startende fra forbindelse B7 kan tittelforbindelsen oppnås ifølge forbindelse A5.

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

Startende fra forbindelse B9 kan tittelforbindelsen oppnås ifølge forbindelse A5.

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

Startende fra forbindelse B8 kan tittelforbindelsen oppnås ifølge forbindelse A5.

A22 (E)-3-(1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid

Startende fra forbindelse B10 kan tittelforbindelsen oppnås ifølge forbindelse A2.

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

Startende fra forbindelse B11 kan tittelforbindelsen oppnås ifølge forbindelse A2.

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

Startende fra forbindelse B12 kan tittelforbindelsen oppnås ifølge forbindelse A2.

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

Startende fra forbindelse B11 kan tittelforbindelsen oppnås ifølge forbindelse A5.

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

Startende fra forbindelse B13 kan tittelforbindelsen oppnås ifølge forbindelse A2.

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

(E)-3-{1-[4-({[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-[2-(1H-indol-3-yl)-etyl]-amino}-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-N-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid (forbindelse B 14) (120 mg, 0,169 mmol) løses i THF (20 ml). Deretter tilsettes tetrabutylammoniumfluorid (203 μl, 0,203, 1 M i THF) og trietylamin (47 μl, 0,338 mmol), og blandingen omrøres i 17 timer. Etter tilsetning av vann

(50 ml) og ekstraksjon med etylacetat tørkes den organiske fasen over natriumsulfat, filtreres og inndampes. Råproduktet renses ved silikagelflashkromatografi ved bruk av diklormetan-metanoleluent.

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

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

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

Utbytte: 0,660 g, gråbleke krystaller

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

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 5,00 (s, 2H); 6,21 (d, J = 15,9 Hz, 1H); 6,72 (m, J_1 =1,9 Hz, J_2 = 3,4 Hz, 1H); 7,01 (m, J = 5,3, 1H); 7,10 (m, J = 1,6 Hz, 2H); 7,31 (m, 7,41 (m, J_1 = 1,6 Hz, J_2 = 1,9 Hz, J_3= 3,4 Hz, J_4 = 5,3 Hz, J_5 = 16,1 Hz, 4H)

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

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

Utgangsmaterialer: (E)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre-*tert*-butylester (forbindelse C3) (1,05 g), CH_2Cl_2 (100 ml), TFA (10 ml). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 21 timer.

Utbytte: 0,710 g, fast blekt gult stoff

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

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 6,29 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 6,81 (m, J_1= 1,2 Hz, J_2 = 1,8 Hz, J_3 = 3,0 Hz, 1H); 7,49 (m, J_1 = 3 Hz, J_2 = 7,7 Hz, J_0 = 16,0 Hz, 5H); 7,75 (m, J_1 =1,3 Hz, J_2 = 1,8 Hz, J_3 = 7,7 Hz, 2H); 7,85 (s, 1H); 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 12,17 (bs, utskiftbar, 1H)

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

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

Utgangsmaterialer: (E)-3-[1-(4-dimetylamino-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre-*tert*-butylester (forbindelse C4) (0,801 g), CH_2Cl_2 (100 ml), TFA (10 ml). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 16 timer.

Utbytte: 0,550 g, blekt rødt fast stoff

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

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 2,98 (s, 6H); 6,16 (d, J = 15,8 Hz, 1H); 6,68 (m, J = 3,2 Hz, 1H); 6,75 (m, J = 9,2 Hz, 2H); 7,29 (m, J = 2,9 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 15,9 Hz, 1H); 7,70 (m, J = 9,1 Hz, 3H); 12,11 (bs, utskiftbar, 1H)

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

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

Utbytte: 1,32 g, blekbrunt fast stoff

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

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

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

Utbytte: 3,21 g (med 3 TFA-salt), blekbrunt fast stoff

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

Til en blanding av 1 g av forbindelse C7 og 50 ml etanol tilsettes 0,57 ml hydrazinhydrat (80 %). Blandingen reflukseres i 2,5 h. Deretter avkjøles reaksjonsblandingen til omgivelsestemperatur, og den resulterende hvite suspensjonen filtreres. Produktet i filtratet renses ved silikagelflashkromatografi.

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

Startende fra forbindelse C8 kan tittelforbindelsen oppnås ifølge forbindelse A1.

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

Startende fra forbindelse C9 kan tittelforbindelsen oppnås ifølge forbindelse A1.

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

Startende fra forbindelse C10 kan tittelforbindelsen oppnås ifølge forbindelse A1.

B10 (E)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre

Startende fra forbindelse C11 kan tittelforbindelsen oppnås ifølge forbindelse A1.

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

Startende fra forbindelse C12 kan tittelforbindelsen oppnås ifølge forbindelse A1.

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

Startende fra forbindelse C13 kan tittelforbindelsen oppnås ifølge forbindelse A1.

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

Startende fra forbindelse C14 kan tittelforbindelsen oppnås ifølge forbindelse A1.

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

(E)-3-{1-[4-({[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy-etyl]-[2-(1H-indol-3-yl)-etyl]-amino}-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-akrylsyre (forbindelse C15) (1,15 g, 1,16 mmol), HOBt·H_2O (171 mg, 1,16 mmol) og trietylamin (2 ml) løses i DMF (100 ml) ved romtemperatur. Etter tilsetning av EDC·HCl (786 mg, 3,48 mmol) omrøres blandingen i 1,5 time. Deretter tilsettes O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-hydroksylamin (136 mg, 1,16 mmol) og omrøres i 17 timer. Etter inndamping og tilsetning av 200 ml vann ekstraheres blandingen med etylacetat. Den organiske fasen tørkes over natriumsulfat. Deretter filtreres den og inndampes. Råproduktet renses ved en silikagelflashkromatografi ved bruk av diklormetan-metanoleluent.

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

0,230 g av natriumhydrid (60 %) suspenderes i 6 ml tetrahydrofuran under nitrogen ved –30 °C. 1,01 g (E)-3-(1H-pyrrol-3-yl)akrylsyre-*tert*-butylester (forbindelse D1) settes til suspensjonen og varmes sakte til romtemperatur og omrøres i 30 minutter. Etterpå avkjøles den igjen til –30 °C, og 1,19 g p-toluensulfonylklorid tilsettes og omrøres i 2,5 timer. Suspensjonen varmes sakte til romtemperatur, og 40 ml av mettet vandig natriumkloridløsning tilsettes. Blandingen ekstraheres med etylacetat. Den kombinerte organiske fasen tørkes over natriumsulfat (Na_2SO_4). Etterpå filtreres den og inndampes under vakuum. Råproduktet renses ved silikagelflashkromatografi ved anvendelse av en gradient av heksan-etylacetat fra 9:1 til 1:1 for å gi 1,60 g av tittelforbindelsen som et blekt gult fast stoff.

MS (ESI): 347,6 (MH^+); 291,9 (MH^+ -C_4H_9, 100 %)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 1,43 (s, 9H); 2,37 (s, 3H); 6,21 (d, J = 15,9 Hz, 1H); 6,74 (m, J = 3,1 Hz, 1H); 7,40 (m, J_1 = 15,9 Hz, J_2 = 12,7 Hz, J_3 = 3,2 Hz, 4H); 7,82 (m, J = 12,6 Hz, 3H)

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

Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av denne forbindelsen er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse C1 med unntak av at produktet renses ved silikagelflashkromatografi ved bruk av en gradient av heksan/etylacetat fra 8:1 til 5:1.

Utgangsmaterialer: natriumhydrid 60 % (0,240 g), (E)-3-(1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre-*tert*-butylester (forbindelse D1) (0,01 g), α-toluensulfonylklorid (1,19 g). Reaksjonsbetingelser: -30 °C, 30 min; -30 °C, 2,5 timer.

Utbytte: 1,45 g, fast blekt gult stoff

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

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 1,47 (s, 9H); 5,00 (s, 2H); 6,21 (d, J = 15,8 Hz, 1H); 6,72 (m, J_1 =1,8 Hz, J_2 = 3,3 Hz, 1H); 6,98 (m, J = 5,3, 1H); 7,09 (m, J_1 = 2,1 Hz, J_2 = 7,8 Hz, 2H); 7,31 (m, J_1 = 1,9 Hz, J_2= 3,5 Hz, J_3 = 5,4 Hz, J_4 = 7,7 Hz, J_5 = 15,7 Hz, 5H)

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

Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av denne forbindelsen er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse C2 med unntak av at produktet renses ved silikagelflashkromatografi ved bruk av en gradient av petroleumseter/dietyleter fra 7:1 til 1:1.

Utgangsmaterialer: natriumhydrid 60 % (0,207 g), (E)-3-(1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre-*tert*-butylester (forbindelse D1) (0,531 g), 4-bifenylsulfonylklorid (0,834 g). Reaksjonsbetingelser: -30 °C, 10 min; -30 °C, 30 min.

Utbytte: 1,05 g, fast blekt gult stoff

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

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 1,45 (s, 9H); 6,26 (d, J = 15,9 Hz, 1H); 6,80 (m, J = 1,7 Hz, 1H); 7,47 (m, J = 15,7 Hz, 5H); 7,72 (m, J = 1,8 Hz, 2H); 7,87 (m, 1H), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H)

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

Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av denne forbindelsen er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse C2 med unntak av at produktet renses ved silikagelflashkromatografi ved bruk av en gradient av petroleumseter/dietyleter fra 7:1 til 1:1.

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

Utbytte: 0,160 g, blekt rødt fast stoff

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

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 1,42 (s, 9H); 3,00 (s, 6H); 6,19 (d, J = 15,8 Hz, 1H); 6,72 (m, J = 9,2 Hz, 3H); 7,25 (m, 1H); 7,37 (d, J = 15,8 Hz, 1H); 7,69 (m, J = 9,1 Hz, 3H)

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

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

Utbytte: 1,08 g, fast blekt gult stoff

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

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

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

Utbytte: 2,19 g, fast blekt gult stoff

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

Startende fra forbindelse D3 er fremgangsmåten som kan anvendes for denne fremstillingen analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse B4. Titteltforbindelsen renses ved vasking med toluen.

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

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

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

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

0,18 g (E)-3-[1-(4-brom-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre-tert-butylester (forbindelse D4) og 62 mg 3-pyridylborsyre løses i 10 ml DME. En katalytisk mengde bis-(trifenylfosfin-palladium(II)-klorid og 0,6 ml av en vandig løsning av natriumkarbonat tilsettes, og blandingen varmes til reflukstemperatur natten over. Tittelforbindelsen isoleres ved hjelp av kromatografi.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5,29 g natriumhydrid 60 % suspenderes i 100 ml tetrahydrofuran under nitrogen ved–30 °C. 27,81 g *tert*-butyldifosfonacetat settes til suspensjonen og varmes sakte til romtemperatur og omrøres i 30 minutter. Etterpå avkjøles blandingen igjen ved –30 °C, og den tilsettes 5,24 g 1H-pyrrol-3-karbaldehyd (forbindelse E1) og omrøres ved –30 °C i 30 minutter. Suspensjonen varmes sakte til romtemperatur, og 200 ml vandig ammonikkløsning tilsettes. Deretter ekstraheres den med etylacetat. Den kombinerte organiske fasen tørkes over Na_2SO_4, filtreres og inndampes under vakuum. Råproduktet renses ved silikagelflashkromatografi ved anvendelse av en gradient av n-heksan-etylacetat fra 2:1 til 1:1 for å gi 9,68 g av tittelforbindelsen som et blekt gult fast stoff.

MS (EI): 193,1 (M^+); 137,1 (M^+ -C_4H_8, 100 %)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 1,45 (s, 9H); 5,96 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 6,40 (m, 1H); 6,78 (m, 1H); 7,19 (m, 1H) ; 7,47 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 11,11 (bs, utskiftbar, 1H)

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

4,25 g av natriumhydrid (60 % styrke) suspenderes i 300 ml THF under nitrogen ved –30 °C. 9,78 g (E)-3-(1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre-*tert*-butylester (forbindelse D1) settes til suspensjonen og varmes sakte til romtemperatur i løpet av 55 min. Deretter avkjøles den igjen til –30 °C, og den tilsettes 13,98 g 4-(brommetyl)-benzensulfonylklorid og omrøres i 45 min. Deretter varmes den til romtemperatur og omrøres i 2 timer. Etter avkjøling til 0-5 °C tilsettes vann. Deretter ekstraheres blandingen med etylacetat, og den organiske fasen tørkes over natriumsulfat. Den organiske fasen inndampes under vakuum. Råproduktet renses ved silikagelflashkromatografi ved bruk av en gradient av heksan og etylacetat fra 9:1 - 7:1.

Utbytte: 17,21 g, fast blekt gult stoff

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

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

D4 (E)-3-[1-(4-brom-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3yl]-akrylsyre-tert-butylester

Startende fra forbindelse D1 og 4-brom-benzensulfonylklorid kan tittelforbindelsen oppnås analogt med slik beskrevet for forbindelse D2.

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

[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-[2-(1H-indol-3yl)-etyl]-amin (forbindelse E2) (830 mg, 2,60 mmol) løses i etanol (200 ml). (E)-3-[1-(4-brommetyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3yl]-akrylsyre-tert-butylester (forbindelse D4) (1,01 g, 2,37 mmol) tilsettes, og blandingen omrøres i 43 timer og inndampes. Residuet renses ved silikagelflashkromatografi ved anvendelse av petroleumseter-etereluent.

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

Startende fra forbindelse D1og 3-brom-benzensulfonylklorid kan tittelforbindelsen oppnås analogt som beskrevet for forbindelse D4.

E1 1H-pyrrol-3-karbaldehyd

4,70 g dimetyl-(1H-pyrrol-3-ylmetylen)-ammoniumklorid (forbindelse F1) løses i 500 ml 5,0 % vandig natriumhydroksidløsning og omrøres i 4 timer ved omgivelsestemperatur. Deretter ekstraheres reaksjonsblandingen grundig med CH_2Cl_2. Den kombinerte organiske fasen tørkes over Na_2SO_4. Deretter filtreres den og inndampes under vakuum. Råproduktet renses ved silkagelflashkromatografi ved anvendelse av petroleumseter/dietyleter 1:1 eluent for å gi 3,01 g av tittelforbindelsen som et blekt gult fast stoff.

MS (EI):95,1 (M^+, 100 %)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 6,42 (dd, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 6,5 Hz, 1H) ; 6,90 (m, 1H), 7,69 (dd, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 6,4 Hz, 1H) ; 9,68 (s, 1H) ; 11,59 (bs, utskiftbar, 1H)

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

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

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

10,60 g (klormetylen)dimetylammoniumklorid og 6,25 g N-(triisopropylsilyl)-pyrrol suspenderes i 200 ml CH_2Cl_2 under nitrogen ved 0-5 °C. Suspensjonen varmes til 60 °C og omrøres i 30 minutter. Deretter avkjøles blandingen til omgivelsestemperatur. Suspensjonen filtreres og vaskes med dietyleter for å gi 5,67 g av tittelforbindelsen som et grått fast stoff.

MS (ESI): 123,3 (MH^+, 100 %)

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 3,55 (s, 3H) ; 3,63 (s, 3H) ; 6,82 (m, J_1 = 1,4 Hz, J_2 = 1,5Hz , J_3 = J_4 = 4,8 Hz, 1H); 7,22 (dd, J_1 = 4,7 Hz, J_2 = 4,9, 1H), 8,00 (dd, J_1 = 1,6 Hz, J_2 = 1,7 Hz, 1H) ; 8,78 (s, 1H) ; 12,94 (bs, utskiftbar, 1H)

Kommersiell anvendbarhet

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen har verdifulle farmakologiske egenskaper ved å hemme histondeacetylaseaktivitet og -funksjon.

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

Hemming av histondeacetylase av forbindelser ifølge denne oppfinnelsen betyr hemming av aktiviteten og funksjonen til ett eller flere HDAC-isoenzymer, i særdeleshet isoenzymer valgt fra de hittil kjente histondeacetylasene, nemlig HDAC 1, 2, 3 og 8 (klasse I) og HDAC 4, 5, 6, 7, 10 (klasse II), HDAC 11, samt den NAD+-avhengige klassen III (Sir2-homologer). I noen foretrukne utførelsesformer er hemmingen minst omtrent 50 %, mer foretrukket minst 75 % og enda mer foretrukket over 90 %. Fortrinnsvis er denne hemmingen spesifikk for en spesifikk histondeacetylaseklasse (f.eks. HDAC klasse I-enzymer), et utvalg av isoenzymer med høyest patofysiologisk relevans (f.eks. HDAC1-, 2-, 3-enzymer) eller et enkelt isoenzym (f.eks. HDAC 1-enzymet). Uttrykket histondeacetylaseinhibitor brukes for å identifisere en forbindelse som er i stand til å interagere med en histondeacetylase og hemme dens aktivitet, spesielt dens enzymatiske aktivitet. I denne sammenhengen definerer "hodegruppe" residuene innen en histondeacetylaseinhibitor ansvarlig for å interagere med det aktive setet på enzymet, f.eks. Zn^{2+}-ionet.

Hemmingen av histondeacetylaser bestemmes i biokjemiske assay med forskjellige formater og kilder til enzymatisk aktivitet. HDAC-aktivitet anvendes enten avledet fra nukleære eller cellulære ekstrakter eller ved heterolog ekspressjon av definert HDAC-isoenzymer i E.coli, insektceller eller pattedyrceller. Ettersom HDAC-isoenzymer er aktive i multiproteinkomplekser og danner homo- og heterodimerer, er nukleære ekstrakter avledet fra humane kreftceller, for eksempel den humane cervikale karsinomcellelinjen HeLa, foretrukne. Disse nukleære ekstraktene inneholder klasse I- og klasse II-enzymer, men er anriket i klasse 1-enzymer. For ekspresjon av rekombinante HDAC-isoenzymer er ekspresjonssystemer i pattedyr, som HEK293-celler, fortrukne. HDAC-isoenzymet uttrykkes som et fusjonsprotein med en affinitetsende, slik som FLAG-epitopen. Ved affinitetskromatografi renses det merkede proteinet alene eller i kompleks med endogene proteiner (f.eks. andre HDAC-isoenzymer og koaktivatorer / plattformproteiner).

De biokjemiske assayene er godt beskrevt og velkjente for fagpersoner. Som substrater anvendes histonproteiner, peptider avledet fra histonproteiner eller andre HDAC-substater, samt acetylert lysinmimetika. Et foretrukket promiskuøst HDAC-substrat er tripeptidet Ac-NH-GGK(Ac), koblet med fluorfor 7-aminometylkumarin (AMC).

Oppfinnelsen vedrører videre anvendelsen av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen for å hemme histondeacetylaseaktivitet i celler og vev, som forårsaker hyperacetylering av substratproteiner og som funksjonell konsekvens for eksempel induksjonen eller undertrykkelsen av genekspresjonen, induksjonen av proteindegradering, cellesyklusstans, induksjon av differensiering og/eller induksjon av apoptosis.

Cellulær aktivitet av en histondeacetylaseinhibitor betyr enhver cellulær effekt forbundet med histondeacetylasehemming, spesielt proteinhyperacetylering, transkripsjonell undertrykkelse og aktivering, induksjon av apoptose, differensiering og/eller cytotoksisitet.

Uttrykket “induksjon av apoptose” og analoge uttrykk brukes for å identifisere en forbindelse som utfører programmert celledød i celler i brakt i kontakt med den forbindelsen. Apoptose er definert ved komplekse biokjemiske hendelser innenfor den kontaktede cellen, slik som aktivering av cysteinspesifikke proteinsaser ("caspaser") og fragmenteringen av kromatin. Induksjon av apoptose i celler brakt i kontakt med forbindelsen er ikke nødvendigvis forbundet med hemming av cellerproliferasjon eller celledifferensiering. Fortrinnsvis er hemmingen av proliferasjon, induksjon av differensiering og/eller induksjon av apoptose, spesifikk for celler med aberrant cellevekst. “Cytotoksisitet” betyr generelt stans av proliferasjon og/eller induksjon av apoptopisk celledød in vitro i pattedyrceller, særlig i humane kreftceller.
"Induksjon av differensiering" er definert som en prosess med celleomprogrammering som fører til en reversibel elelr irreversibel cellesyklusstans i G0 og reekspresjon av et delsett av gener typisk for en viss spesialiserte normale celletype eller vev (f.eks. reekpresjon av melkefettproteiner og fett i pattedyrkarsinomceller.

Assays for kvantifiseringen av celleproliferasjon, apoptose eller differensiering er velkjente for eksperter og teknikkens stand. For eksempel kvantifiseres metabolsk aktivitet forbundet med celleproliferasjon ved anvendelse av Alamar Blue / Resazurin-assay (O'Brian et al. Eur j Biochem 267, 5421-5426, 2000), og induksjon av apoptose kvantifiseres ved måling av kromatinfragmentering med celledøddetekterings-ELISA kommersialisert av Roche. Eksempler for cellelulære assay for bestemmelsen av hyperacetylering av HDAC-substrater er gitt ved måling av kjernehistonacetylering ved bruk av spesifikke antistoffer ved "Western blotting" reportergenassay ved anvendelse av respektive responspromotorer eller promotorelementer (f.eks. p21-promotoren eller sp1-stedet som responsivt element) eller til slutt ved bildeanalyse igjen ved anvendelse av acetyleringsspesifikke antistoffer for kjernehistonproteiner.

Forbindelser ifølge denne oppfinnelsen kan være kommersielt anvendelige på grunn av deres HDAC-hemmende, antiproliferative og/eller apoptoseinduserende aktivitet, som kan være gunstig i terapien av sykdommer som reagerer på dette, slik som f.eks. enhver av sykdommene nevnt heri.

Heri beskrives en fremgangsmåte for å hemme, behandle, bedre eller forebygge cellulær neoplasi ved administrasjon av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen til et pattedyr, spesielt et menneske som trenger slik behandling. En “neoplasi” er definert ved celler som viser aberrant celleproliferasjon og/eller -overlevelse og/eller en blokkering i differensiering. Uttrykket neoplasi omfatter "godartet neoplasi", som er beskrevet ved hyperproliferasjon av celler, ute av stand til å danne en aggressiv, metastaserende tumor in-vivo, og, i kontrast, "ondartet neoplasi", som er beskrevet ved celler med multiple cellulære og biokjemiske abnormaliteter, i stand til å danne en systemisk sykdom, for eksempel som danner tumormetastase i fjerntliggende organer.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes fortrinnsvis for behandlingen av ondartet neoplasi, også beskrevet som kreft, karakterisert ved at tumorceller til slutt metastaserer inn i distinkte organer eller vev. Eksempler på ondartet neoplasi behandlet med N-sulfonylpyrrolderivater av foreliggende oppfinnelse inkluderer faste og hematologiske tumorer. Faste tumorer er eksemplifisert ved tumorer i brystet, blæren, skjelettet, hjernen, det sentrale og perifere nervesystemet, kolon, endokrinkjertler (f.eks. skjoldbruskkjertelen og adrenalkorteksen), spiserøret, endometrium, kjønnsceller, hode og hals, nyre, lever, lunge, larynks og hypofarynks, mesoteliom, eggstokker, pankreas, prostata, rektum, urinveiene, tynntarmen, bløtvev, testiklene, magen, huden, urinlederen, vagina og vulva. Ondartet neoplasi inkluderer nedarvet kreft, eksemplifisert ved retinoblastom og Wilms tumor. I tillegg inkluderer ondartet neoplasi primære tumorer i nevnte organer og tilsvarende sekundære tumorer i fjerntliggende organer ("tumormetastaser"). Hematologiske tumorer er eksemplifisert ved aggressive og indolente former av levkemi og lymfom, nemlig ikke-Hodgkins sykdom, kronisk og akutt myeloisk levkemi (CML / AML), akutt lymfoblastisk levkemi (ALL), Hodgkins sykdom, multippelt myelom og T-cellelymfom. Også omfattet er myelodysplastisk syndrom, plasmacelleneoplasi, paraneoplastiske syndromer, kreft med ukjent primærsted, samt ondartede AIDS-relaterte sykdommer.

Det skal bemerkes at en kreftsykdom samt ondartet neoplasi ikke nødvendigvis krever dannelse av metastaser i fjerntliggende organer. Visse tumorer har ødeleggende effekter på primærorganet selv, gjennom deres aggressive vekstegenskaper. Disse kan føre til ødeleggelse av vevet og organ-strukturen som til slutt fører til svikt i den bestemte organfunksjonen.

Neoplastisk celleproliferasjon kan også påvirke normal celleatferd og organfunksjon. For eksempel induseres dannelsen av nye blodkar, en prosess beskrevet som neovaskularisering, av tumorer eller tumormetastaser. Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan anvendes kommersielt for behandling av patofysiologisk relevante prosesser forårsaket av godartet eller neoplastisk celleproliferasjon, slik som, men ikke begrenset til, neovaskularisering ved ikke-fysiologisk proliferasjon av vaskulære endotelceller.

Legemiddelresistens er av spesiell betydning for den hyppige svikten til standardkreftterapeutika. Denne legemiddelresistensen forårsakes av forskjellige cellulære og molekylære mekanismer, som overekspresjon av legemiddelutstrømningspumper, mutasjon i det cellulære målproteinet eller fusjonsproteiner dannet ved kromosomale translokasjoner. Den kommersielle anvendbarheten til forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er ikke begrenset til førstelinjebehandling av pasienter. Pasienter med resistens mot kreftkjemoterapeutika eller målspesifikke antikreftlegemidler kan også være mottakelige for behandling med disse forbindelsene, f.eks. andre- eller tredjelinje behandlingssykluser. Et iøyenfallende eksempel er gitt ved akutt promyelocytt levkemipasienter med PML-RARα fusjonsprotein, resistent mot standardterapi med retinoider. Disse pasientene kan resensibiliseres for retinoider ved behandling med HDAC-hemmende legemidler som forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.

Heri beskrives videre en fremgangsmåte for behandling av pattedyr, særlig et menneske, som bærer en sykdom forskjellig fra cellulær neoplasi, sensitiv for histondeacetylasehemmende terapi omfattende administrasjon til nevnte pattedyr av en farmakologisk aktiv og terapeutisk effektiv og tolererbar mengde av en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen. Disse ikke-ondartede sykdommene inkluderer
(i) artropatier og osteopatologiske tilstander eller sykdommer slik som revmatoid artritt, osteoartritt, gikt, polyartritt og psoreatisk artritt,
(ii) autoimmune sykdommer som systemisk lupus erytematosus og transplantatavstøting,
(iii) hyperproliferative sykdommer slik som glattmuskelcelleproliferasjon inklusive vaskulære proliferative lidelser, aterosklerose og restenose,
(iv) akutte og kroniske inflammatoriske tilstander eller sykdommer og dermale tilstander slik som ulcerøs kolitt, Chrons sykdom, allerigisk rhinitt, allergisk dermatitt, cystisk fibrose, kronisk obstruktiv bronkitt og astma,
(v) endometriose, uterinfibroider, endometriell hyperplasi og godartet prostatahyperplasi,
(vi) hjertedysfunksjon
(vii) hemming av immundempende tilstander som HIV-infeksjoner,
(viii) nevropatologiske lidelser som Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom eller polyglutaminrelaterte lidelser,
(ix) patologiske tilstander mottakelig for behandling ved potensiering av endogen genekspresjon, samt forsterking av transgen ekspresjon i genterapi.

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan være kommersielt anvendbare for behandling, forebygging eller bedring av sykdommer med godartet og ondartet atferd som beskrevet heri, slik som, for eksempel (hyper)proliferative sykdommer og/eller lidelser som reagerer på induksjon av apoptose og/eller lidelser som reagerer på celledifferensiering, f.eks. godartet eller ondartet neoplasi, særlig kreft, slik som f.eks. enhver av kreftsykdommene beskrevet over.

I sammenheng med deres egenskaper, funksjoner og anvendbarhet nevnt heri, forventes forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse å utmerke seg ved verdifulle og ønskede virkninger

relatert deretil, slik som f.eks. lav toksisitet, overlegen biotilgjengelighet generelt (slik som f.eks. god enteral absorpsjon), overlegent terapeutisk vindu, fravær av betydelige bivirkninger og/eller videre fordelaktige virkninger forbundet med deres terapeutiske og farmasøytiske egnethet.

Krystallinske forbindelser ifølge denne oppfinnelsen, f.eks. krystallinske salter ifølge denne oppfinnelsen, forventes å ha ønskede fysikokjemiske egenskaper og slike egenskaper kan fordelaktig påvirke stabiliteten, samt den kjemiske og farmasøytiske prosesseringen, formuleringen og mekaniske håndteringen i en kommersiell skala. Disse krystallinske forbindelsene kan således være særlig velegnet for fremstillingen av kommersielt levedyktige og farmasøytisk akseptable legemiddel-sammensetninger eller doseringsformer.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også forbindelser ifølge denne oppfinnelsen i en farmasøytisk akseptabel form.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser ifølge denne oppfinnelsen i faste eller flytende farmasøytisk akseptable doseringsformer, særlig faste orale doseringsformer, slik som tabletter og kapsler, samt suppositorer og andre farmasøytiske doseringsformer.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse ir behandlingen av pattedyr, inklusive mennesker, som lider av en av de ovennevnte tilstandene, sykdommene eller lidelsene. Anvendelsen er karakterisert ved at en farmakologisk aktiv og terapeutisk effektiv og tolererbar mengd av en eller flere av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen, som fungerer ved å inhibere histondeacetylase og, generelt, ved å modulere proteinacetylering, induserer forskjellige cellulære virkninger, særlig induksjon eller undertrykkelse av genekspresjon, stans av celleproliferasjon, indusering av celledifferensiering og/eller indusering av apoptose, administreres til individet som trenger slik behandling.

Oppfinnelsen omfatter videre en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i behandling av sykdommer og/eller lidelser som reagerer på eller sensitive for hemminge av histondeacetylaser, særlig slike sykdommer som nevnt over, slik som f.eks. cellulær neoplasi eller sykdommer forskjellige fra cellulær neoplasi som indikert over i pattedyr, inklusive mennesker, som lider derav omfattende å administrere til nevnte pattedyr som trenger det, en farmakologisk aktiv og terapeutisk effektiv og tolererbar mengde av en eller flere av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.

Heri beskrives videre en terapeutisk fremgangsmåte nyttig for å modulere proteinacetylering, genekspresjon, celleproliferasjon, celledifferensiering og/eller apoptose in vivo i sykdommer nevnt over, spesielt kreft, omfattende administrering til et individ som trenger slik terapi, en farmakologisk aktiv og terapeutisk effektiv og tolererbar mengde av en eller flere av forbindelsne ifølge denne oppfinnelsen, som fungerer ved å hemme histondeacetylase.

Heri beskrives videre en fremgangsmåte for regulering av endogen eller heterogen promotoraktivitet ved å bringe en celle i kontakt med en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen.

Heri beskrives videre en fremgangsmåte for behandling av sykdommer, særlig de sykdommene som er nevnt over, i pattedyr, inklusive mennesker, som lider derav omfattende å administrere til nevnte pattedyr som trenger det en effektiv og tolererbar mengde av en eller flere av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, eventuelt, samtidig, sekvensielt eller separat med ett eller flere ytterligere terapeutiske midler, slik som f.eks. dem nevnt nedenfor.

Oppfinnelsen vedrører videre anvendelsen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse i produksjonen av farmasøytiske sammensetninger, som anvendes i behandlingen og/eller profylaksen av sykdommene, lidelsene og/eller tilstandene som nevnt heri.

Oppfinnelsen vedrører videre anvendelsen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse for produksjonen av farmasøytiske sammensetninger som anvendes i behandlingen og/eller profylaksen av sykdommer og/eller lidelser som reagerer på eller sensitive for hemmingen av histondeacetylaser, særlig sykdommene nevnt over, slik som f.eks. cellulær neoplasi eller sykdommer forskjellig fra cellulær neoplasi, som indikert over.

Oppfinnelsen vedrører videre anvendelsen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse for produksjonen av farmasøytiske sammensetninger med histondeacetylaseinhiberende aktivitet.

Oppfinnelsen vedrører videre anvendelsen av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse for produksjonen av farmasøytiske sammensetninger for hemming eller behandling av cellulær neoplasi, slik som f.eks. godartet eller ondartet neoplasi, f.eks. kreft.

Oppfinnelsen vedrører videre anvendelsen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse for produksjonen av farmasøytiske sammesetninger som kan anvendes for behandling, forebygging eller bedring av sykdommer som reagerer på stans av aberrant cellevekst, slik som f.eks. (hyper)proliferative sykdommer med godartet eller ondartet atferd, slik som f.eks. enhver av sykdommene nevnt heri, særlig kreft, slik som f.eks. enhver av kreftsykdommene beskrevet heri over.

Oppfinnelsen vedrører videre anvendelsen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse for produksjonen av farmasøytiske sammesetninger som kan anvendes i behandling, forebygging eller bedring av lidelser som reagerer på induksjon av apoptose, slik som f.eks. enhver av sykdommene nevnt heri, særlig kreft, slik som f.eks. enhver av kreftsykdommene beskrevet heri over.

Oppfinnelsen vedrører videre anvendelsen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse for produksjonen av farmasøytiske sammesetninger som kan anvendes for behandling, forebygging eller bedring av lidelser som reagerer på induksjon av differensiering, slik som f.eks. enhver av sykdommene nevnt heri, særlig kreft, slik som f.eks. enhver av kreftsykdommene beskrevet heri over.

Oppfinnelsen vedrører videre anvendelsen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse for produksjonen av farmasøytiske sammensetninger som kan anvendes for behandling, forebygging eller bedring av godartet eller ondartet neoplasi, særlig kreft, slik som f.eks. enhver av kreftsykdommende beskrevet heri over.

Oppfinnelsen vedrører videre anvendelsen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse for produksjonen av farmasøytiske sammensetninger for behandlingen av en sykdom forskjellig fra cellulær neoplasi og sensitiv for histondeacetylaseinhibitorterapi, slik som de ikke-ondartede sykdommene nevnt tidligere.

Oppfinnelsen vedrører videre anvendelsen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse for produksjonen av farmasøytiske sammensetninger for hemming av histondeacetylaseaktivitet i behandlingen av sykdommer mottakelige for nevnte hemming eller for de funksjonelle konsekvensene derav.

Heri beskrives videre en fremgangsmåte for behandling, forebygging eller bedring av sykdommer, lidelser og/eller tilstander nevnt heri i et pattedyr, spesielt en human pasient, omfattende å administrere en farmakologisk aktiv og terapeutisk effektiv og tolererbar mengde av en eller flere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse til nevnte pattedyr som trenger det.

Oppfinnelsen vedører videre forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen for anvendelse i behandlingen og/eller profylaksen av sykdommer, særlig de nevnte sykdommene.

Oppfinnelsen vedrører videre farmasøytiske sammensetninger omfattende en eller flere av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmidel.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre farmasøytiske sammensetninger omfattende en eller flere av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen og farmasøytisk akseptable hjelpestoffer og/eller eksipienser.

Oppfinnelsen vedrører videre en kombinasjon omfattende en eller flere av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel, eksipiens og/eller bærer, f.eks. for behandling, forebygging eller bedring av (hyper)proliferative sykdommer med en godartet eller ondartet atferd og/eller lidelser som reagerer på induksjon av apoptose, slik som for eksempel godartet eller ondartet neoplasi, f.eks. kreft, slik som f.eks. enhver av kreftsykdommene beskrevet heri over.

Oppfinnelsen vedrører videre farmasøytiske sammensetninger ifølge denne oppfinnelsen som har histondeacetylasehemmende aktivitet.

Oppfinnelsen vedrører videre farmasøytiske sammensetninger ifølge denne oppfinnelsen som har apoptoseinduserende aktivitet.

Oppfinnelsen vedrører videre farmasøytiske sammensetninger ifølge denne oppfinnelsen som har antiproliferativ aktivitet.

Oppfinnelsen vedrører videre farmasøytiske sammensetninger ifølge denne oppfinnelsen som har celledifferensieringsinduserende aktivitet.

Oppfinnelsen vedrører videre anvendelsen av en farmasøytisk sammensetning omfattende en eller flere av forbindelsene ifølge denne oppfinelsen og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel for fremstilling av et farmasøytisk produkt, slik som f. eks. en kommersiell pakning for anvendelse i behandlingen og/eller profylaksen av sykdommene som nevnt.

Oppfinnelsen vedrører i tillegg en produksjonsartikkel, som omfatter pakningsmaterial og et farmasøytisk middel inneholdt i nevnte pakningsmaterial, hvori det farmasøytiske midlet er terapeutisk effektivt for å hemme effektene til histondeacetylaser, bedre symptomene på en histondeacetylase-mediert lidelse, og hvori pakningsmaterialet omfatter en etikett eller pakningsinnlegg, som indikerer at det farmasøytiske midlet er nyttig for forebygging eller behandling av histondeacetylasemedierte lidelser, og hvori nevnte farmasøytiske middel omfatter en eller flere forbindelser ifølge oppfinnelsen. Pakningsmaterialet, etiketten og pakningsinnlegget er ellers parallelt med eller ligner det som generelt anses som standard pakningsmaterial, etiketter og pakningsinnlegg for farmasøytiske produkter med beslektet nytteeffekt.

De farmasøytiske sammensetningene ifølge denne oppfinnelsen fremstilles ved prosesser som er kjent per se for fagmannen. Som farmasøytiske sammensetninger anvendes forbindelsene av oppfinnelsen (= aktive forbindelser) enten som sådan, eller fortrinnsvis i kombinasjon med egnede farmasøytiske hjelpestoffer og/eller eksipienser, f.eks. i form av tabletter, belagte tabletter, kaspler, småkapsler, stikkpiller, plastre (f.eks. som TTS), emulsjoner, suspensjoner, geler eller løsninger, innholdet av den aktive forbindelsen er fortrinnsvis mellom 0,1 og 95 %, og hvor, ved det passende valget av hjelpe-stoffer og/eller eksipienser, en farmasøytisk administrasjonsform (f.eks. en forsinket frigivelsesform eller en enterisk form) nøyaktig egnet for den aktive forbindelsen og/eller for den ønskede virkningsinntreden kan oppnås.

Fagmannen er velkjent med hjelpestoffer, vehikler, eksipienser, fortynningsmidler, bærere eller adjuvantia som er egnet for de ønskede farmasøytiske formuleringene, preparatene eller sammen-setningene på grunn av hans/hennes fagkunnskap. I tillegg til løsningsmidler, geldannere, salvebaser og andre aktive forbindelseseksipienser kan for eksempel antioksidanter, desintegrasjonsmidler, emulgatorer, konserveringsmidler, oppløsningsmidler, fargestoffer, kompleksdannere eller gjennomtrengingsfremmere anvendes.

Avhengig av den bestemte sykdommen som skal behandles eller forebygges, kan eventuelt ytterligere terapeutisk aktive midler, som normalt administreres for å behandle eller forebygge den sykdommen,

koadministreres med forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse. Som brukt heri er ytterligere terapeutiske midler som normalt administreres for å behandle eller forebygge en bestemt sykdom, kjent som passende for sykdommen som behandles.

For eksempel kan forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kombineres med standard terapeutiske midler eller stråling anvendt i behandlingen av sykdommene som nevnt tidligere.
I en særlig utførelsesform kan forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kombineres med ett eller flere kjente antikreftmidler i faget, slik som f.eks. med ett eller flere kjente kjemoterapeutiske og/eller målspesifikke antikreftmidler, f.eks. med ett eller flere av dem beskrevet under og/eller stråling.

Eksempler på kjente kjemoterapeutiske antikreftmidler hyppig anvendt i kombinasjonsterapi omfatter, men er ikke begrenset til, (i) alkylerings-/karbamyleringsmidler, slik som Cyklofosfamid (Endoxan®), Ifosfamid (Holoxan®), Tiotepa (Thiotepa Lederle®), Melfalan (Alkeran®) eller kloretylnitrosourea (BCNU); (ii) platinadrivater som cisplatin (Platinex® BMS), oksaliplatin, satraplatin eller karboplatin (Cabroplat® BMS); (iii) antimitosemidler / tubulininhibitorer slik som vincaalkaloider (vinkristin, vinblastin, vinorelbin), taxaner, slik som Paklitaxel (Taxol®), docetaxel (Taxotere®) og analoger, samt nye formuleringer og konjugater derav, epotiloner, slik som Epotilon B (patupilon®), Azaepotilon (Ixabepilone®) eller ZK-EPO, en fullstendig syntetisk epotilon B-analog; (iv) topoisomeraseinhibitorer, slik som antracykliner (eksemplifisert ved Doksorubicin / Adriblastin®), epipodofyllotoksiner (eksemplifisert ved Etoposid / Etopophos®) og camptothecin og camptothecinanaloger (eksemplifisert ved Irinotecan / Camptosar® eller Topotekan / Hycamtin®); (v) pyrimidinantagonister, slik som 5-fluoruracil (5-FU), Kapecitabin (Xeloda®), Arabinosylcytosin / Cytarabin (Alexan®) eller Gemcitabin (Gemzar®); (vi) purinantagonister, slik som 6-merkaptopurin (Puri-Nethol®), 6-tioguanin eller fludarabin (Fludara®) og endelig (vii) folsyreantagonister, slik som metotreksat (Farmitrexat®) eller premetrexed (Alimta®).

Eksempler på målspesifikke antikreftlegemiddelklasser anvendt i eksperimentell eller standard kreftterapi omfatter, men er ikke begrenset til, (i) kinaseinhibitorer slik som f.eks. Imatinib (Glivec®), ZD-1839 / Gefitinib (Iressa®), Bay43-9006 (Sorafenib, Nexavar®), SU11248 / Sunitinib (Sutent®) eller OSI-774 / Erlotinib (Tarceva®), Dasatinib (Sprycel®), Lapatinib (Tykerb®), eller, se også nedenfor, Vatalanib, Vandetanib (Zactima®) eller Pazopanib; (ii) proteasominhibitorer slik som PS-341 / Bortezumib (Velcade®); (iii) varmesjokkprotein 90-inhibitorer som 17-allylaminogeldanamycin (17-AAG); (iv) vaskulære målrettede midler (VTA-er) som combretastin A4-fosfat eller AVE8062 / AC7700 og antiangiogene legemidler som VEGF-antistoffer, slik som Bevacizumab (Avastin®), eller KDR-tyrosinkinaseinhibitorer slik som PTK787 / ZK222584 (Vatalanib) eller Vandetanib (Zactima®) eller Pazopanib; (v) monoklonale antistoffer slik som Trastuzumab (Herceptin®) eller Rituximab (MabThera / Rituxan®) eller Alemtuzumab (Campath®) eller Tositumomab (Bexxar®) eller C225/ Cetuximab (Erbitux®) eller Avastin (se over) eller Panitumumab, samt mutanter og konjugater av monoklonale antistoffer, f.eks. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) eller Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), og

antistoffragmenter; (vi) oligonukleotidbaserte terapeutika som G-3139 / Oblimersen (Genasense®); (vii) toll-lignende reseptor / TLR 9-agonister som Promune®, TLR 7-agonister som Imiquimod (Aldara®) eller Isatoribin og analoger derav, eller TLR 7/8-agonister som Resiquimod, samt immunostimulerende RNA som TLR 7/8-agonister; (viii) proteaseinhibitorer (ix) hormonterapeutika slik som antiøstrogener (f.eks. Tamoksifen eller Raloxifen), antiandrogener (f.eks. Flutamid eller Casodex), LHRH-analoger (f.eks. Leuprolid, Goserelin eller Triptorelin) og aromataseinhibitorer.

Andre kjente målspesifikke antikreftmidler som kan anvendes for kombinasjonsterapi omfatter bleomycin, retinoider slik som all-trans retinsyre (ATRA), DNA metyltransferaseinhibitorer slik som 2-deoksycytidinderivatet Decitabin (Docagen®) og 5-Azacytidin, alanosin, cytokiner slik som interleukin-2, interferoner slik som interferon α2 eller interferon-γ, dødsreseptoragonister slik som TRAIL, DR4/5-agonistiske antistoffer, FasL og TNF-R-agonister (f.eks. TRAIL-reseptoragonister slik som mapatumumab eller lexatumumab), og endelig histondeacetylaseinhibitorer forskjellig fra forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen, slik som SAHA, PXD101, MS275, MGCD0103, Depsipeptid / FK228, NVP-LBH589, NVP-LAQ824, valproinsyre (VPA) og butyrater.

Som typiske antikreftmidler for anvendelse i kombinasjon med forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen i koterapier nevnt heri, kan ethvert av de følgende legemidlene nevnes, uten å være begrenset dertil, 5 FU, actinomycin D, ABARELIX, ABCIXIMAB, ACLARUBICIN, ADAPALEN, ALEMTUZUMAB, ALTRETAMIN, AMINOGLUTETIMID, AMIPRILOSE, AMRUBICIN, ANASTROZOL, ANCITABIN, ARTEMISININ, AZATIOPRIN, BASILIXIMAB, BENDAMUSTIN, BEVACIZUMAB, BEXXAR, BIKALUTAMID, BLEOMYCIN, BORTEZOMIB, BROXURIDIN, BUSULFAN, CAMPATH, KAPECITABIN, KARBOPLATIN, CARBOQUON, CARMUSTIN, CETRORELIX, KLORAMBUCIL, KLORMETIN, CISPLATIN, CLADRIBIN, KLOMIFEN, CYKLOFOSFAMID, DACARBAZIN, DACLIZUMAB, DAKTINOMYCIN, DASATINIB, DAUNORUBICIN, DECITABIN, DESLORELIN, DEXRAZOXAN, DOCETAXEL, DOXIFLURIDIN, DOKSORUBICIN, DROLOXIFEN, DROSTANOLON, EDELFOSIN, EFLORNITHIN, EMITEFUR, EPIRUBICIN, EPITIOSTANOL, EPTAPLATIN, ERBITUX, ERLOTINIB, ESTRAMUSTIN, ETOPOSID, EKSEMESTAN, FADROZOL, FINASTERID, FLOXURIDIN, FLUCYTOSIN, FLUDARABIN, FLUOROURACIL, FLUTAMID, FORMESTAN, FOSCARNET, FOSFESTROL, FOTEMUSTIN, FULVESTRANT, GEFITINIB, GENASENS, GEMCITABIN, GLIVEC, GOSERELIN, GUSPERIMUS, HERCEPTIN, IDARUBICIN, IDOXURIDIN, IFOSFAMID, IMATINIB, IMPROSULFAN, INFLIXIMAB, IRINOTECAN, IXABEPILON, LANREOTID, LAPATINIB, LETROZOL, LEUPRORELIN, LOBAPLATIN, LOMUSTIN, LUPROLID, MELFALAN, MERKAPTOPURIN, METOTREKSAT, METUREDEPA, MIBOPLATIN, MIFEPRISTON, MILTEFOSIN, MIRIMOSTIM, MITO-GUAZON, MITOLACTOL, MITOMYCIN, MITOKSANTRON, MIZORIBIN, MOTEXAFIN, MYLOTARG, NARTOGRASTIM, NEBAZUMAB, NEDAPLATIN, NILUTAMID, NIMUSTIN, OKTREOTID, ORMELOXIFEN, OKSALIPLATIN, PAKLITAXEL, PALIVIZUMAB, PANITUMUMAB, PATUPILON, PAZOPANIB, PEGASPARGASE, PEGFILGRASTIM, PEMETREXED, PENTETREOTID, PENTOSTATIN, PERFOSFAMID, PIPOSULFAN, PIRARUBICIN, PLICAMYCIN, PREDNIMUSTIN, PROCARBAZIN, PROPAGERMANIUM, PROSPIDIUM KLORID, RALOXIFEN, RALTITREXED,

RANIMUSTIN, RANPIRNAS, RASBURIKASE, RAZOXAN, RITUXIMAB, RIFAMPICIN, RITROSULFAN, ROMURTID, RUBOXISTAURIN, SARGRAMOSTIM, SATRAPLATIN, SIROLIMUS, SOBUZOXAN, SORAFENIB, SPIROMUSTIN, STREPTOZOCIN, SUNITINIB, TAMOKSIFEN, TASONERMIN, TEGAFUR, TEMOPORFIN, TEMOZOLOMID, TENIPOSID, TESTOLACTON, THIOTEPA, THYMALFASIN, TIAMIPRIN, TOPOTEKAN, TOREMIFEN, TRAIL, TRASTUZUMAB, TREOSULFAN, TRIAZIQUON, TRIMETREXAT, TRIPTORELIN, TROFOSFAMID, UREDEPA, VALRUBICIN, VATALANIB, VANDETANIB, VERTEPORFIN, VINBLASTIN, VINKRISTIN, VINDESIN, VINORELBIN, VOROZOL og ZEVALIN.

Antikreftmidlene nevnt heri over som kombinasjonspartnere med forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen er ment å omfatte farmasøytisk akseptable derivater derav, slik som f.eks. deres farmasøytisk akseptable salter.

Fagmannen er på basis av sin fagkunnskap oppmerksom på typen, de(n) daglige dosen(e) og administrasjonsformen(e) til de(t) ytterligere terapeutiske midle(t/ne) som koadministreres. Nevnte totale daglige dose(r) kan variere innenfor et vidt område.

Ved utøvelse av foreliggende oppfinnelse og avhengig av detaljene, egenskapene eller formålene med deres anvendelser nevnt over, kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen administreres i kombinasjonsterapi separat, sekvensielt, simultant, samtidig med eller kronologisk forskjøvet (f.eks. som kombinerte enhetsdoseringsformer, som separate enhetsdoseringsformer eller en tilgrensende atskilt enhetsdoseringsform, som faste eller ikke-faste kombinasjoner, som kit-av-deler eller som tilsetninger) med ett eller flere standardterapeutika, spesielt kjente kjemoterapeutiske og/eller målspesifikke antikreftmidler i faget, slik som f.eks. ethvert av dem nevnt over.

Et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse er således en kominasjon eller farmasøytisk sammensetning omfattende en første aktiv ingrediens, som er en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen, en andre aktiv ingrediens, som er et kjent standardterapeutikum i faget, spesielt et kjent kjemoterapeutiske eller målspesifikt antikreftmiddel, slik som ett av dem nevnt over, og eventuelt en farmasøytisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel og/eller eksipiens for sekvensiell, separat, samtidig eller kronologisk forskjøvet anvendelse i terapi i enhver rekkefølge, f.eks. for å behandle, forebygge eller bedre sykdommer mottakelige for HDAC-inhibitorbehandling i en pasient, slik som de nevnte sykdommene eller lidelsene, speseilt kreft.

I denne sammenhengen vedrører foreliggende oppfinnelse videre en kombinasjon omfattende
en første aktiv ingrediens, som er minst en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen, og
en andre aktiv ingrediens, som er minst ett kjent standardterapeutikum i faget, for eksempel et kjent antikreftmiddel i faget, slik som f.eks. ett eller flere av dem nevnt heri over,
for separat, sekvensiell, simultan, samtidig eller kronologisk forskjøvet anvendelse i terapi, slik som f.eks. terapi av enhver av sykdommene nevnt heri.

Uttrykket "kombinasjon" ifølge denne oppfinnelsen kan presenteres som en fast kombinasjon, en ikke-fast kombinasjon eller et kit-av-deler.

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

Et "kit-av-deler" er definert som en kombinasjon hvori nevnte første aktive ingrediens og nevnte andre aktive ingrediens er til stede i mer enn én enhet. Ett eksempel på et "kit-av-deler" er en kombinasjon hvori den nevnte første aktive ingrediensen og den nevnte andre aktive ingrediensen er separat til stede. Komponentene i kittet-av-deler kan administreres separat, sekvensielt, simultant, samtidig eller kronologisk forskjøvet.

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

Typen farmasøytisk formulering av den første og andre aktive ingrediensen i en kombinasjon eller kit-av-deler ifølge denne oppfinnelsen kan være like, dvs. begge ingredienser er formulert i separate tabletter eller kapsler, eller kan være forskjellige, dvs. egnet for forskjellige administrasjonsformer, slik som f.eks. én aktiv ingrediens er formulert som tablett eller kapsel, og den andre er formulert for f.eks. intravenøs administrasjon.

Mengdene av den første og andre aktive ingrediensen i kombinasjonene, sammensetningene eller kittene ifølge denne oppfinnelsen kan sammen omfatte en terapeutisk effektiv mengde for behandlingen, profylaksen eller bedringen av en sykdom mottakelig eller sensitiv for hemmingen av histondeacetylaser, spesielt en av sykdommene nevnt heri, f.eks. godartet eller ondartet neoplasi, særlig kreft, i likhet med enhver av kreftsykdommene nevnt heri.

Et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse er en kombinasjon omfattende, i ikke-fast form, ett eller flere N-sulfonylderivater ifølge denne oppfinnelsen eller saltene derav, og en eller flere kjente standardterapeutikum i faget, spesielt kjente kjemoterapeutiske eller målspesifikke antikreftmidler i faget, slik som de nevnt over, for sekvensiell, separat, samtidig eller kronologisk forskjøvet anvendelse i terapi i enhver rekkefølge, f.eks. for å behandle, forebygge eller bedre sykdommer mottakelige for

HDAC-inhibitorbehandling i en pasient, slik som de nevnte sykdommene eller lidelsene, spesielt kreft. Eventuelt omfatter kombinasjonen instruksjoner for dens anvendelse i terapi.

Et ytterligere apsekt av foreliggende oppfinnelse er et kombinert preparat, slik som f.eks. et kit-av-deler, omfattende et preparatfremstilling av en første aktiv ingrediens, som er en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel; et preparat av en andre aktiv ingrediens, som er et kjent terapeutisk middel i faget, spesielt et antikreftmiddel, slik som f.eks. ett av dem nevnt over, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel; og eventuelt instruksjoner for samtidig, sekvensiell, separat eller kronologisk forskjøvet anvendelse i terapi, f.eks. for å behandle godartet og ondartet neoplasi eller sykdommer forskjellig fra cellulær neoplasi mottakelige eller sensitive for hemming av histondeacetylaser.

Et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse er et kit-av-deler omfattende en doseringsenhet av en første aktiv ingrediens, som er et sulfonylpyrrolderivat nevnt over eller et salt derav, en doseringsenhet av en andre aktiv ingrediens, som er et kjent standardterapeutikum i faget, spesielt et antikreftmiddel, slik som f.eks. ett av dem nevnt over, og eventuelt instruksjoner for samtidig, sekvensiell eller separat anvendelse i terapi, f.eks. for å behandle lidelser mottakelige eller sensitive for hemming av histondeacetylaser, slik som, for eksempel, godartet eller ondartet neoplasi, f.eks. kreft.

Et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse er et farmasøytisk produkt omfattende en eller flere forbindelser ifølge denne oppfinnelsen, eller en eller flere farmasøytiske sammensetninger omfattende nevnte forbindelser; og ett eller flere kjente terapeutiske midler i faget, spesielt kjente antikreftmidler i faget, eller en eller flere farmasøytiske sammensetninger omfattende nevnte terapeutiske midler, slik som f.eks. dem nevnt over, for samtidig, sekvensiell eller separat anvendelse i terapi, f.eks. for å behandle sykdommer, som nevnt over, spesielt kreft. Eventuelt omfatter dette farmasøytiske produktet instruksjoner for anvendelse i nevnte terapi.
I denne forbindelse vedrører foreliggende oppfinnelse videre kombinasjoner, sammensetninger, formuleringer, preparater eller kit ifølge foreliggende oppfinnelse med histondeacetylasehemmende aktivitet.

Et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse er en farmasøytisk sammensetning som en enhets-doseringsform omfattende, i tilsetning, en første aktiv ingrediens, som er et N-sulfonylpyrrolderivat ifølge denne oppfinnelsen eller et salt derav, en andre aktiv ingrediens, som er et kjent standardterapeutikum i faget, spesielt et kjent kjemoterapeutisk eller målspesifikt antikreftmiddel i faget, slik som en av dem nevnt over, og eventuelt en farmakologisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel eller eksipiens.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre en farmasøytisk sammensetning omfattende
en første aktiv ingrediens, som er minst én forbindelse ifølge denne oppfinnelsen, og
en andre aktiv ingrediens, som er minst et kjent antikreftmiddel i faget, slik som f.eks. ett eller flere av dem nevnt heri over, og, eventuelt,

en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel,
for separat, sekvensiell, simultan, samtidig eller kronologisk forskjøvet anvendelse i terapi, slik som f.eks. i terapi av sykdommer mottakelige eller sensitive for hemmingen av histondeacetylaser, særlig (hyper)proliferative sykdommer og/eller lidelser mottakelige for induksjon av apoptose, slik som f.eks. enhver av sykdommene nevnt heri, slik som godartet eller ondartet neoplasi, spesielt kreft, særlig enhver av kreftsykdommene beskrevet over.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre et kombinasjonsprodukt omfattende
a.) minst én forbindelse ifølge denne oppfinnelsen formulert med en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel, og
b.) minst ett kjent antikreftmiddel i faget, slik som f.eks. ett eller flere av dem nevnt heri over, formulert med en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel.

Foreliggende oppfinnelse vedører videre et kit-av-deler omfattende et preparat av en første aktiv ingrediens, som er en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel; et preparat av en andre aktiv ingrediens, som er et kjent antikreftmiddel i faget, slik som ett av dem nevnt over, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel; for simultan, samtidig, sekvensiell, separat eller kronologisk forskjøvet anvendelse i terapi. Eventuelt omfatter kittet instruksjoner for dets anvendelse i terapi, f.eks. for behandling av sykdommer mottakelige eller sensitive for hemming av histondeacetylaser, slik som f.eks. cellulær neoplasi eller sykommer forskjellige fra cellulær neoplasi, som indikert over, særlig kreft, slik som f.eks. enhver av kreftsykdommene beskrevet over.

Foreliggende oppfinnelse vedører videre et kombinert preparat omfattende minst én forbindelse ifølge denne oppfinnelsen og minst ett kjent antikreftmiddel i faget for simultan, samtidig, sekvensiell eller separat administrasjon.

I denne forbindelse vedrører foreliggende oppfinnelse videre kombinasjoner, sammensetninger, formuleringer, preparater eller kit ifølge foreliggende oppfinnelse med histondeacetylaseinhiberende aktivitet.

Også i denne forbindelse vedrører foreliggende oppfinnelse videre kombinasjoner, sammensetninger, formuleringer, preparater eller kit ifølge foreliggende oppfinnelse med anti(hyper)proliferative og/eller apoptoseinduserende aktivitet.

I tillegg vedrører foreliggende oppfinnelse videre anvendelsen av en sammensetning, kombinasjon, formulering, preparat eller kit ifølge denne oppfinnelsen i produksjonen av et farmasøytisk produkt, slik som f.eks. en kommersiell pakning eller et medikament, for behandling, forebygging eller bedring av sykdommer mottakelige eller sensitive for hemmingen av histondeacetylaser, spesielt sykdommene nevnt heri, slik som godartet eller ondartet neoplasi, særlig kreft.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre en kommersiell pakning omfattende én eller flere forbindelser av foreliggende oppfinnelse sammen med instruksjoner for samtidig, sekvensiell eller separat anvendelse, med ett eller flere kjemoterapeutiske og/eller målspesifikke antikreftmidler, slik som f.eks. ethvert av dem nevnt heri.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre en kommersiell pakning bestående hovedsaklig én eller flere forbindelser av foreliggende oppfinnelse som eneste aktive ingrediens sammen med instruksjoner for samtidig, sekvensiell eller separat anvendelse med ett eller flere kjemoterapeutiske og/eller målspesifikke antikreftmidler, slik som f.eks. ethvert av dem nevnt heri.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre en kommersiell pakning omfattende ett eller flere kjemoterapeutiske og/eller målspesifikke antikreftmidler, slik som f.eks. ethvert av dem nevnt heri, sammen med instruksjoner for samtidig, sekvensiell eller separat anvendelse med én eller flere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse.

Videre er også et aspekt ved foreliggende oppfinnelse en en kombinasjon ifølge oppfinnelsen for anvendelse i behandling av sykdommer og/eller lidelser mottakelige eller sensitive for inhiberingen av histondeacetylaser, f.eks. (hyper)proliferative sykdommer og/eller lidelser mottakelige for induksjonen av apoptose, slik som f.eks. kreft, i kombinasjonsterapi i en pasient omfattende administrasjon av en farmakologisk aktiv og terapeutisk effektiv og tolererbar mengde av en farmasøytisk kombinasjon, sammensetning, formulering, preparat eller kit som beskrevet over til nevnte pasient som trenger det.

Et ytterligere aspekt ved foreliggende oppfinnelse er en kombinasjon ifølge oppfinnelsen for anvendelse i behandling av koterapeutiske sykdommer mottakelige eller sensitive for inhibering av histondeacetylaser, slik som f.eks. sykdommene nevnt tidligere, særlig kreft, i en pasient som trenger slik behandling omfattende separat, sekvensielt, simultan, samtidig, fast eller ikke-fast administrasjon av en farmakologisk aktiv og terapeutisk effektiv og tolererbar mengde av en eller flere av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse og en farmakologisk aktiv og terapeutisk effektiv og tolererbar mengde av ett eller flere kjente terapeutiske midler i faget, særlig antikreftmidler, slik som dem nevnt over, til nevnte pasient.

I videre tillegg vedrører foreliggende oppfinnelse en kombinasjon ifølge oppfinnelsen for anvendelse i behandling, forebygging eller bedring av (hyper)proliferative sykdommer og/eller lidelser mottakelige for induksjon av apoptose, slik som f.eks. godartet eller ondartet neoplasi, f.eks. kreft, særlig enhver av kreftsykdommene nevnt heri, i en pasient omfattende separat, simultan, samtidig, sekvensielt eller kronologisk forskjøvet administrasjon til pasienten som trenger det av en mengde av en første aktiv forbindelse, som er en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse, og en mengde av minst én andre aktiv forbindelse, den minst ene andre aktive forbindelse er et standard terapeutisk middel, særlig minst ett kjent antikreftmiddel i faget, slik som f.eks. ett eller flere av de kjemoterapeutiske og målspesifikke antikreftmidlene nevnt heri, hvori mengden av den første aktive forbindelsen og den andre aktive forbindelse resulterer i en terapeutisk effekt.

I enda et videre tillegg vedrører foreliggende oppfinnelse en kombinasjon ifølge oppfinnelsen for anvendelse i behandling, forebygging eller bedring av (hyper)proliferative sykdommer og/eller lidelser mottakelige for induksjon av apoptose, slik som f.eks. godartet eller ondartet neoplasi, f.eks. kreft, særlig enhver av kreftsykdommene nevnt heri, i en pasient omfattende administrasjon av en kombinasjon ifølge foreliggende oppfinnelse.

De farmasøytiske sammensetningene, kombinasjonene, preparatene, formuleringene, kittene, produktene eller pakningene nevnt over kan også inkludere mer enn én av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen og/eller mer enn ett av de kjente standard terapeutiske midlene i faget, særlig antikreftmidler som nevnt.

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

I videre tillegg kan forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes i kombinasjon med stråleterapi, særlig i sensibilisering av kreftpasienter mot standard stråleterapi.

Adminsitrasjonen av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen, kombinasjonene og de farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan utføres på enhver av de generelt aksepterte administrasjonsmåtene tilgjengelig i faget. Illustrerende eksempler på passende administrasjonsmåter inkluderer intravenøs, oral, nasal, parenteral, topisk, transdermal og rektal levering. Oral og intravenøs levering foretrekkes.

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

De farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen fremstilles ved prosesser kjent per se. Doseringen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen (= aktive forbindelser) utføres størrelsesornenen som er vanlig for histondeacetylaseinhibitorer. Topiske applikasjonsformer (slik som salver) for behandling av dermatoser inneholder således de aktive forbindelsene i en konsentrasjon på, for eksempel 0,1-99 %. Den vanlige dosen i tilfellet med systemisk terapi (p.o.) kan være mellom 0,03 og 60 mg/kg per dag, (i. v.) kan være mellom 0,03 og 60 mg/kg/h. I en annen utførelsesform er den vanlige dosen i tilfellet med systemisk terapi (p.o.) mellom 0,3 og 30 mg/kg per dag, (i. v.) er mellom 0,3 og 30 mg/kg/h. Valget av det optimalt doseringsregimet og varigheten av medisinering, særlig den optimale dosen og administrasjonsmåten av de aktive forbindelsene nødvendig i hvert tilfelle, kan bestemmes av en fagmann på grunnlag av hans/hennes fagkunnskap.

Biologiske undersøkelser

Isolering av HDAC-aktivitet fra HeLa-cellekjerner:

HDAC-aktivitet ble isolert fra nukleære HeLa-ekstrakter ifølge en fremgangsmåte opprinnelig beskrevet av Dignam et al. (Nucl. Acids Res. 11, pp1475, 1983). Kort beskrevet ble kjerner isolert fra HeLa-celler (CIL SA, Seneffe, Belgia) resuspendert i buffer C (20 mM Hepes pH 7,9, 25 % vol:vol glyserol, 0,42 M NaCl, 1,5 mM $MgCl_2$, 0,2 mM EDTA, 0,5 mM PefaBloc og 0,5 mM DTT) og omrørt i 30 min på is. Etter sentrifugering ble supernatanten dialysert mot buffer D (40 mM Tris HCl pH 7,4, 100 mM KCl, 0,2 mM EDTA, 0,5 mM DTT og 25 % vol:vol glyserol) i 5 h ved 4 °C. Etter dialyse og sentrifugering ble supernatanten lagret i alikvoter ved –80 °C og anvendt for Western blot-analyse, samt det enzymatiske assayer som beskrevet i det følgende.

Isolering av rHDAC1

Humant HDAC1 kondensert med flaggepitopen uttrykkes stabilt i Hek293-celler. Etter massekultivering i DMEM med supplementer og 2 % føtalt kalveserum, lyseres celler, og flag-HDAC1 renses ved M2-agaroseaffinitetskromatografi som beskrevet (Sigma Art. No. A-2220). Fraksjoner fra rensingen analyseres ved Western blot, samt for enzymatisk aktivitet som beskrevet nedenfor.

Fluorometrisk HDAC-aktivitetsassay:

HDAC-enzymaktivitetsassayet ble gjort som beskrevet av Wegener et al. (Chem. & Biol. 10, 61-68, 2003). Kort beskrevet ble 40 µl av en 1:100 fortynning (= 0,4 µl) nukleært HeLa-ekstrakt (blanding av klasse I- og II-HDAC-er), 29 µl enzymbuffer (15 mM Tris HCl pH 8,1, 0,25 mM EDTA, 250 mM NaCl, 10 % vol:vol glyserol) og 1 µl testforbindelse satt til en brønn på en 96-brønns mikrotiterplate og reaksjonen startet ved tilsetning av 30 µl substrat (Ac-NH-GGK(Ac)-AMC; sluttkonsentrasjon 25 µM og sluttvolum 100 µl). Etter inkubering i 90 min ved 30 °C ble reaksjonen stanset ved tilsetning av 25 µl stoppløsning (50 mM Tris HCl pH 8, 100 mM NaCl, 0,5 mg/ml trypsin og 2 µM TSA). Etter inkubering ved romtemperatur i ytterligere 40 min, ble fluorescens målt ved bruk av en Wallac Victor 1420-multimerketeller (Ex 355 nm, Em 460 nm) for kvantifiseringen av AMC (7-amino-4-metylkumarin) generert ved trypsinspalting av det deacetylerte peptidet. For beregningen av IC_{50}-verdier ble fluorescensen i brønner uten testforbindelse (1 % DMSO, negativ kontroll satt som 100 % enzymatisk aktivitet og fluorescensen i brønner med 2 µM TSA (positiv kontroll) satt ved 0 % enzymatisk aktivitet. De tilsvarende IC_{50}-verdiene til forbindelsene for HDAC-hemmende aktivitet ble bestemt fra konsentrasjon-effektkurvene ved hjelp av ikke-lineær regresjon.

Den HDAC-hemmende aktivteten uttrykt ved IC_{50}-verdier for utvalgte forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er vist i den følgende tabell 1, hvor forbindelsenes numre tilsvarer eksempelens numre.

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

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

Det HDAC1-enzymetiske assayet gjøres med mindre modifikasjoner med rekombinant flag-HDAC1-protein isolert fra HEK293-cellelysater. Omtrent 14 ng/brønn flag-HDAC1 ble inkubert med 6 μM Ac-NH-GGK(Ac)-AMC-substrat i 3 h ved 30 °C. Stans av reaksjonen og alle videre trinn ble gjort som beskrevet for HeLa-cellenukleære ekstrakter som en kilde for HDAC-enzymtisk aktivitety.

Rekombinant humant HDAC1 uttrykket i Hek293-celler hemmes av eksempel 3, 4, 5, 7, 8 til 11, 24, 25, 27 og 28 med en $IC_{50} \geq 0{,}95$ nM.

Cellulært histon H3-hyperacetyleringsassay:

For å vurdere cellulær virkning av en histondeacetylaseinhibitor in vitro ble et assay satt opp i svarte klarbunnede 96-brønns plater og optimert for bruk på Cellomics "ArrayScan II"-plattformen for en kvantitativ beregning av histonacetylering. Protokollen bruker et polyklonalt kaninantistoff, som binder spesifikt til acetylert lysin 23 eller alternativt, acetylert lysin 9 + 14 i humant histon H3 på fikserte celler med en Alexa Fluor 488-merket geit-antikanin-IgG anvendt til motfarging (modifisert fra Braunger et al. AACR annual conference 2003, abstract 4556).

$5x10^3$ HeLa-cervikale karsinomceller/brønn (ATCC CCL-2) i 200 μl Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) inneholdende 10 % føtalt kalveserum sås ved dag 1 i Packard-visningsplater og inkuberes i 24 h under standard celledyrkingsbetingelser. På dag 2 tilsettes 1 μl testforbindelse (200x sluttkonsentrasjon) og inkubasjonen fortsette i ytterligere 24 h. På dag 3 kastes næringsmediet og vedheftede celler fikseres i 15 min ved romtemperatur ved tilsetning av 100 μl fikseringsbuffer (3,7 % vol:vil formaldehyd i fosfatbufferert saline / PBS). Etter kasting av fikseringsbufferen og én vask med blokkeringsløsning (1 % BSA, 0,3 % Tween 20 i PBS), permieres celler ved romtemperatur ved tilsetning av 100 μl/brønn permieringsbuffer (30,8 mM NaCl, 0,54 mM Na_2HPO_4, 0,31 mM KH_2PO_4, 0,1

% vol:vol Triton X-100) i 15 min ved romtemperatur. Etter kasting av permieringsbufferen og vasking to ganger med 100 µl/brønn blokkeringsløsning ved romtemperatur, tilsettes det første antistoffet (anti-K23-histon H3-antistoff, Cell Signaling nr. 9674 eller, alternativt, anti-K9+14-histon H3-antistoff, Calbiochem nr. 382158) i blokkeringsløsning (50 µl/brønn). Etter inkubering i 1 h ved romtemperatur vaskes brønnene to ganger ved romtemperatur med 100 µl/brønn blokkeringsløsning før tilsetning av det andre antistoffet (geit-antikanin Alexa Fluor 488; MoBiTec nr. A-11008) i blokkeringsløsningen (50 µl/ brønn). Etter ytterligere inkubering i 1 h ved romtemperatur vaskes brønnene to ganger med 100 µl/ brønn blokkeringsløsning ved romtemperatur. Endelig tilsettes 100 µl/brønn PBS, og bildeanalyse utføres på Cellomics "ArrayScan II"-plattformen. For EC_{50}-bestemmelse bestemmes prosenten med positive celler som viser nukleær fluorescens og EC_{50} -beregning gjøres fra konsentrasjon-effektkurvene ved ikke-lineær regresjon. For kalibrering ble en positiv (referanse-HDAC-inhibitorer, som SAHA eller NVP LBH-589) og en negativ kontrolll inkludert.

Den cellulære potensen til histonhyperacetylering uttrykket ved EC_{50}-verdier for utvalgte forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er vist i den følgende tabell 2, hvor forbindelsenes numre tilsvarer eksemplenes numre.

Tabell 2: Induksjon av histon H3-hyperacetylering i HeLa-cervikale karsinomceller

Forbindelse	**EC_{50} (µM)**
1 2 3 4 7 8 9, 10 og 27	EC_{50}-verdiene til disse listede forbindelsene er i området fra 2,15 til 51,3
3, 9, 10 og 24	EC_{50}-verdiene til disse listede forbindelsene er i området fra 0,08 til 16

Cellulært cytotoksisitetsassay:

Den antiproliferative aktiviteten til de histondeacetylasehemmende forbindelsene som beskrevet heri ble evaluert ved anvendelse av de følgende cellelinjene: HeLa og HeLa-KB (cervikalt karsinom), H460 (ikke-småcellet lungekreft), A549 (ikke-småcellet lungekreft), MCF7 (brystkarsinom), MCF10A (normalt, ikke-tumorgent brystepitel), MDA-MB468 (brystkarsinom), MDA-MB435 (brystkarsinom), MDA-MB231 (brystkarsinom), SKBR-3 (brystkarsinom), SKOV-3 (ovariekarsinom), A-2780 (ovariekarsinom), RKO (kolonkarsinom), HCT-15 (kolonkarsinom), HCT-116 (kolonkarsinom), PC3 (prostatakarsinom), BPH1 (godartet prostatahyperplasi), AsPC1 (pankreatisk karsinom), Cal27 (tungekarsinom), A-431 (vulvakarsinom), Hec1A (endometrialt karsinom), Saos-2 (osteosarkom), U87MG (glioblastom), WM266-4 (melanom), K562 (kronisk myeloid karsinom), EOL1 (akutt hypereosinofil myeloid levkemi), CCRF-CEM og CCRF-CEM VCR1000 (akutt lymfoblastisk levkemi sensitiv og resistent mot vincristin). For kvantifisering av cellulær proliferasjon / levende celler ble Alamar Blue (Resazurin)-cellelevedyktighetsassayet anvendt (O'Brien et al. Eur J Biochem 267, 5421-5426, 2000). I dette assayet reduseres Resazurin til det fluorescerende resorufin ved cellulær dehydrogenaseaktivitet, som korrelerer med levedyktige, prolifererende celler. Eksemplene ble løst som 20 mM-løsninger i dimetylsulfoksid (DMSO) og deretter fortynnet i semilogaritmiske trinn. Cellelinjer ble sådd ved respektiv tetthet i 96-brønns flatbunnsplater i et volum på 200 µl per brønn. 24 timer etter såing ble 1 µl av hver av forbindelsesfortynningene tilsatt til hver brønn i 96-brønns platen. Hver forbindelsesfortynning ble testet som kvadruplikater. Brønner inneholdende ubehandlede kontrollceller ble fylt med 200 µl DMEM-medium inneholdende 0,5 % vol:vol DMSO. Cellene ble deretter inkubert med substansene i 72 timer ved 37 °C i en fuktet atmosfære inneholdende 5 % karbondioksid. For å bestemme levedyktigheten til cellene ble 20 µl av en Resazurin-løsning (Sigma; 90 mg / l) tilsatt. Etter 4 timer inkubering ved 37 °C ble fluorescensen målt ved en ekstinksjon på 544 nm og en emisjon på 590 nm. For kalkuleringen av cellelevedyktighet ble emisjonsverdien fra ubehandlede celler satt som 100 % levedyktighet, og emisjonsratene til behandlede celler ble satt i forhold til verdiene til ubehandlede celler. Levedyktighet ble uttrykket som %-verdier. De tilsvarende IC_{50}-verdiene til forbindelsene for cytotoksisk aktivitet bestemmes fra konsentrasjon-effektkurvene ved hjelp av ikke-lineær regresjon.

For kombinasjonseksperimenter ble eksempler 3, 9, 10 og 24 rundt IC_{50}-konsentrasjonen (som bestemt fra Alamar Blue-assayet) testet i kombinasjon med respektive antikreftmidler Taxol, Docetaxel, 5-Fu, Irinotecan, Doksorubicin, Karboplatin, Cisplatin, Gemcitabin, Mafosfamid og Trail ved variable konsentrasjoner. Konsentrasjonen av eksempler anvendt i disse kombinasjonseksperimentene var som følger: 0,4 µM (eks. 3), 2,5 µM (eks. 9), 2,3 µM (eks. 10) og 0,25 µM (eks. 24). A549-ikke-småcellet lungekreft-, MDA-MB468-brystkreft- og HCT-166-kolorektale kreftcellelinjer ble forbehandlet med eksemplene i 4 h før tilsetning av de kjemoterapeutiske midlene eller Trail og videre inkubasjon i totalt 72 h. IC_{50}-verdiene til disse kombinasjonene ble bestemt fra konsentrasjon-effektkurvene og sammenlignet med IC_{50}-verdiene til celler behandlet kun med antikreftmidlet.

For bestemmelse av cellesyklusavhengig cytotoksisitet ble RKO exop21-cellesystemet anvendt (Schmidt et al. Oncogene *19*: 2423-2429, 2000). Kort beskrevet ble celler med / uten $p21^{waf1}$-ekspresjon ($2x10^4$ celler/brønn indusert, $6x10^3$ celler/brønn ikke-indusert) behandlet med eksemplene i 72 h og metabolsk aktivitet kvantifisert som beskrevet over. Ekspresjonen av $p21^{waf1}$ ble indusert ved

behandling med Pronasteron A som forårsaker en fullstendig prolifirasjonsstans av RKO-celler i G1- og G2-fasene i celledelingssyklusen.

Den antiproliferative / cytotoksiske potensen uttrykket ved IC_{50}-verdier for utvalgte forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er vist i den følgende tabell 3, hvor forbindelsenes numre tilsvarer eksemplenes numre.

Tabell 3: Cytotoksisitet i HeLa-cervikale karsinomceller

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

Den antiproliferative aktiviteten til eksempel 3, 9, 10 og 24 evalueres ved anvendelse av et bredt utvalgt av ikke-ondartede cellelinjer og fullstendig transformerte ondartede kreftcellelinjer. Gjennomsnittlige IC_{50}-verdier er 0,85 μM for eks. 3, 3,7 μM for eks. 9, 4,6 μM for eks. 10 og 0,57μM for eks. 24.

Hvert av eksemplene 3, 9, 10 og 24 kombineres ved omtrent sin IC_{50} -konsentrasjon med et anti-kreftmiddel valgt fra gruppen bestående av etablerte kjemoterapeutiske og målspesifikke antikreft-midler, slik som i én utførelsesform, med et antimitotisk middel / tubulininhibitor, slik som f.eks. Taxol og Docetaxel, i en ytterligere utførelsesform, med en pyrimidinantagonist, slik som f.eks. 5-FU og Gemcitabin, i en ytterligere utførelsesform, med en topoisomerase 1- eller 2-inhibitor, slik som f.eks. camptothecin eller camptothecinanalog (som Irinotecan) eller et antracyklin (som Doksorubicin), i en ytterligere utførelseform, med et alkyleringsmiddel / karbamyleringsmiddel, slik som f.eks. Mafosfamid, i en ytterligere utførelseform, med et platinaderivat, slik som f.eks. Karboplatin og Cisplatin) eller, i en ytterligere utførelsesform, med en dødsreseptoragonist, slik som dødsreseptoren DR4/5-liganden Trail, ved bruk av pattedyrkarsinommodellen MDA-MB468, den kolorektal karsinommodellen HCT116 og ikke-småcellet lungekreftmodell A549. For alle kjemoterapeutiske midler nevnt over noteres additive effekter (ingen signifikant effekt av kombinasjonen på IC_{50} av det kjemoterapeutiske midlet), mens synergisme derimot er meget sannsynlig med Trail i A549-cellelinjemodellen.

Ved bruk av prolifererte og stansede RKO-kolonkarsinomceller med betinget $p21^{waf1}$-ekspresjon som beskrevet over, vises den proliferasjonsuavhengig virkningsmodus til eksempel 3, 9, 10 og 24 (se tabell 4). Hvilende, ikke-proliferende samt prolifererende tumorceller treffes av eksemplene som beskrevet heri.

Tabell 4: Cellesyklusuavhengig cytotoksisitet

Forbindelse	**RKO-proliferering IC_{50} (μM)**	**RKO stanset ($p21^{waf1}$ uttrykket) IC_{50} (μM)**
3, 9, 10 og 24	IC_{50}-verdiene til disse listede forbindelsene er i området fra 0,15 til 5,1	IC_{50}-verdiene til disse listede forbindelsene er i området fra 0,45 til 15

Brystkreftcelledifferensieringsassay

For kvantifisering av MDA-MB468-brystkreftcelledifferensiering (beskrevet av Munster et al. Canc. Res. 61 (23), s. 8492, 2001) ble 1 x E6-celler sådd i 10 cm-celledyrkingsskåler og, etter dyrking i 24 h, behandlet med HDI i ytterligere 24 h. Til sist ble celler samlet ved trypsinering, vasket to ganger med PBS og resuspendert i 1 ml fargeløsning (5 μg/ml Nile Red i PBS). Etter inkubering i minst 5 min ved romtemperatur ble celler analysert ved flow cytometri på en FACS Calibur-enhet (Ex. 488 nm, Em. ved 530 nm / FL-1 og >630 nm / FL-3). Fra de respektive histogrammene ble prosenten celler med fluorescens ved 650 nm (fosfolipider) og 530 nm + 650 nm (fosfolipider og nøytrale lipider) beregnet. For mikroskopianalyse ble MDA-MB468-celler dyrket på to-brønns kammerobjektglass, behandlet med testforbindelse i 24 h, fiksert med 1,5 vol % glutaraldehyd / PBS og endelig behandlet med farge-løsning. Etter vasking med PBS ble celler analysert ved fluorescensmikroskopi.

MDA-MB468-celler behandles med eksempel 3, 9, 10 og 24 ved de respektive IC_{50}- og 2 x IC_{50}-konsentrasjoner (som bestemt i cytotoksisitetsassayer) i 24 h før analyse av fosfolipid- / nøytral lipid-innhold ved Nile Red-farging og flow cytometri. Kun prosenten differensierte celler med nøytrale lipider og fosfolipider, samt udifferensierte celler med fosfolipider er sammenfattet i tabell 5.

Tabell 5: Induksjon av MDA-MB468-brystkreftcelledifferensiering

Forbindelse	Konsentrasjon (μM)	Nøytrale lipider og fosfolipider (%)	Fosfolipider (%)
	kontroll	4,5	92,6
10	2	55,5	41,6
	5	70,2	25,2
9	3	71,2	25,3
	6	64,6	27,9
3	0,6	34,6	62,6
	1,2	51,2	45,7
24	0,8	67,3	27,9
	1,6	63,6	30,7

Apoptoseinduksjon

Induksjonen av apoptose ble målet ved anvendelse av celledødsdeteksjon-ELISA (Art. nr. 1774425, Roche Biochemicals, Mannheim, Tyskland). A549 NSCLC-celler ble sådd i 96-brønns flatbunnsplater ved en tetthet på 3x10 E3 celler/brønn i et totalt volum på 200 µl/brønn. 24 timer etter såing ble 1 µl av hver av forbindelsesfortynningene i DMEM tilsatt i et totalt volum på 200 µl i hver brønn. Hver forbindelsesfortynning ble testet minst som triplikater. Brønner inneholdende ubehandlede kontrollceller ble fylt med 200 µl DMEM inneholdende 0,5 vol% DMSO. Cellene ble inkubert med testforbindelse i 48 timer ved 37 °C i en fuktet atmosfære inneholdende 5 % karbondioksid. Som en positiv kontroll for induksjonen av apoptose ble celler behandlet med 50 µM Cisplatin (Gry Pharmaceuticals, Kirchzarten, Tyskland). Mediet ble deretter fjernet og cellene lysert i 200 µl lysebuffer. Etter sentrifugering som beskrevet av produsenten ble 10 µl av cellelysatet bearbeidet som beskrevet i protokollen. Apoptosegraden av ble beregnet som følger: absorbansen ved 405 nm oppnådd med lysater fra celler behandlet med 50µM cisplatin settes som 100 cpu (cisplatin-enheter), mens en absorbans ved 405 nm på 0,0 settes som 0,0 cpu. Apoptosegraden uttrykkes som cpu i forhold til verdien av 100 cpu nådd med lysatene oppnådd fra celler behandlet med 50 µM cisplatin.

Representative apoptoseinduserende potensverdier (uttrykt ved cpu-verdier) for forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse følger fra den følgende tabell 6, hvor forbindelsenes numre tilsvarer eksemplenes numre.

Tabell 6: Apoptoseinduksjon

Forbindelse	**cpu @ 10µM**
3, 9, 10 og 24	Cpu-verdiene til disse listede forbindelsene er i området fra 248 til 380

Patentkrav

1. Salt av en forbindelse valgt fra
(E)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid,
(E)-N-hydroksy-3-(1-[4-(([2-(1H-indol-2-yl)-etyl]-metyl-amino)-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)-akrylamid,
(E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid og
(E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
med en syre valgt fra gruppen bestående av
hydrobromsyre, fosforsyre, salpetersyre, svovelsyre, eddiksyre, sitronsyre, D-glukonsyre, benzosyre, 2-(4-hydroksybenzoyl)benzosyre, smørsyre, sulfosalisylsyre, maleinsyre, laurinsyre, eplesyre slik som (-)-L-eplesyre eller (+)-D-eplesyre, fumarsyre, ravsyre, oksalsyre, vinsyre slik som (+)-L-vinsyre eller (-)-D-vinsyre eller meso-vinsyre, embonsyre, stearinsyre, toluensulfonsyre, metansulfonsyre, 3-hydroksy-2-naftoinsyre,
adipinsyre, L-askorbinsyre, L-asparaginsyre, benzensulfonsyre, 4-acetamido-benzosyre, (+)-kamfersyre, (+)-kamfer-10-sulfonsyre, kaprylsyre (oktansyre), dodekylsulfonsyre, etan-1,2-disulfonsyre, etansulfonsyre, 2-hydroksy-etansulfonsyre, maursyre, galaktarsyre, gentisinsyre, D-glukoheptonsyre, D-glukuronsyre, glutaminsyre, 2-okso-glutarsyre, hippursyre, melkesyre, slik som D-melkesyre eller L-melkesyre, malonsyre, mandelsyre slik som (+)-mandelsyre eller (-)-mandelsyre, naftalen-1,5-disulfonsyre, naftalen-2-sulfonsyre, nikotinsyre, palmitinsyre, pyroglutaminsyre slik som L-pyroglutaminsyre, hydrojodsyre, cyklamsyre, tiocyansyre, 2,2-dikloreddiksyre, glyserofosforsyre, 1-hydroksy-2-naftoinsyre, salisylsyre, 4-aminosalisylsyre, glykolsyre, oleinsyre, glutarsyre, kanelsyre, kaproninsyre, isosmørsyre, propionsyre, kapronsyre, undekylensyre og orotinsyre,
eller
med en base valgt fra gruppen bestående av
et natriumsalt, et guanidiniumsalt, et litiumsalt, et magnesiumsalt, et kalsiumsalt, et kaliumsalt, et jernsalt, et ammoniumsalt og et trietylammoniumsalt;
eller et hydrat derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1 som er et salt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av
fosforsyre, svovelsyre, eddiksyre, sitronsyre, maleinsyre, fumarsyre, ravsyre, oksalsyre, stearinsyre, laurinsyre, metansulfonsyre,
L-askorbinsyre, L-asparaginsyre, etansulfonsyre, glutaminsyre, melkesyre slik som D-melkesyre eller L-melkesyre, malonsyre, cyklamsyre, salisylsyre, kaproninsyre, glutarsyre, palmitinsyre, toluensulfonsyre, benzensulfonsyre og naftalen-2-sulfonsyre,
eller
med en base valgt fra gruppen bestående av
et natriumsalt, et guanidiniumsalt, et magnesiumsalt, et kalsiumsalt, et ammoniumsalt og et trietylammoniumsalt;
eller et hydrat derav.

3. Forbindelse ifølge krav 1 som er et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av fosforsyre, svovelsyre, eddiksyre, sitronsyre, maleinsyre, fumarsyre, ravsyre, oksalsyre, toluensulfonsyre og metansulfonsyre eller et hydrat derav.

4. Forbindelse ifølge krav 1 som er et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av benzensulfonsyre, etansulfonsyre, glutaminsyre, malonsyre, naftalen-2-sulfonsyre, salisylsyre, kaproninsyre, glutarsyre og palmitinsyre eller et hydrat derav.

5. Forbindelse ifølge krav 1 som er et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av fosforsyre, maleinsyre, oksalsyre, malonsyre og metansulfonsyre eller et hydrat derav.

6. Forbindelse ifølge krav 1 som er et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av metansulfonsyre, p-toluensulfonsyre, benzensulfonsyre, etansulfonsyre, naftalen-2-sulfonsyre og palmitinsyre eller et hydrat derav.

7. Forbindelse ifølge krav 1 som er et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med metansulfonsyre eller et hydrat derav.

8. Forbindelse ifølge krav 1 som er (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamidmesylat.

9. Forbindelse ifølge krav 1 som er et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid med enhver syre valgt fra gruppen bestående av metansulfonsyre, etansulfonsyre, toluensulfonsyre, benzensulfonsyre og naftalen-2-sulfonsyre eller et hydrat derav.

10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse i behandlingen av sykdommer.

11. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 sammen med vanlige farmasøytiske fortynningsmidler, ekispienser og/eller bærere.

12. Fast farmasøytisk doseringsform omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9.

13. Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for fremstillingen av farmasøytiske sammesetninger for behandling, forebygging eller bedring av godartet eller ondartet neoplasi, slik som f.eks. kreft.

14. En forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse som medikament i behandling, forebygging eller bedring av hyperproliferative sykdommer med godartet eller ondarted atferd og/eller lidelser mottakelige for induksjon av apoptose, slik som f.eks. godartet eller ondartet neoplasi, f.eks. kreft, i en pasient i en terapeutisk effektiv og tolerebar mengde.

15. En forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse som medikament i behandling av sykdommer mottakelige eller sensitive for hyemming av histondeacetylaseaktivitet i en pasient omfattende administrering av en terapeutisk effektiv mengde til nevnte pasient.

16. Kombinasjon omfattende
en første aktiv ingrediens, som er minst én forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, og en andre aktiv ingrediens, som er minst ett antikreftmiddel valgt fra gruppen bestående av kjemoterapeutiske antikreftmidler og målspesifikke antikreftmidler,
for separat, sekvensiell, simultan, samtidig eller kronologisk forskjøvet anvendelse i terapi, slik som f.eks. terapi av godartet eller ondartet neoplasi, f.eks. kreft.

17. Kombinasjon ifølge krav 16 for anvendelse som medikament i behandling, forebygging eller bedring av hyperproliferative sykdommer og/eller lidelser mottakelige for induksjon av apoptose, slik som for eksempel godartet eller ondartet neoplasi, f.eks. kreft, i en pasient omfattende å administrere separat, simultant, samtidig, sekvensielt eller krononologisk forskjøvet til nevnte pasient som trenger det
hvori mengdene av kombinasjonen ifølge krav 16 resulterer i en terapeutisk effekt.

18. Kombinasjonen ifølge krav 16 , hvori nevnte kjemoterapeutiske antikreftmidler er valgt fra (i) alkyleringsmidler/karbamyleringsmidler, inklusive Cyklofosfamid, Ifosfamid, Thiotepa, Melfalan og kloretylnitrosourea; (ii) platinaderivater, inklusive cisplatin, oksaliplatin, satraplatin og karboplatin; (iii) antimitoiske midler / tubulininhibitorer, inklusive vincaalkaloider, slik som f.eks. vinkristin, vinblastin eller vinorelbin, taxaner, slik som f.eks. Paklitaxel, Docetaxel og analoger, samt formuleringer og konjugater derav, og epotiloner, slik som f.eks. Epotilon B, Azapothilon eller K-EPO; (iv) topoisomeraseinhibitorer, inklusive antracykliner, slik som f.eks. Doksorubicin, epipodofyllotoksiner, slik som f.eks. Etoposid og camptothecin og camptothecinanaloger, slik som f.eks. Irinotecan eller Topotekan; (v) pyrimidinantagonister, inklusive 5-fluorouracil, Kapecitabin, Arabinosylcytosin / Cytarabin og Gemcitabin; (vi) purinantagonister, inklusive 6-merkaptopurin, 6-tioguanin og fludarabin; og (vii) folsyreantagonister, inklusive metotreksat og pemetrexed.

19. Kombinasjonen ifølge krav 16, hvori nevnte målspesifikke antikreftmidler velges fra (i) kinaseinhibitorer, inkludert Imatinib, ZD-1839 / Gefitinib, BAY43-9006 / Sorafenib, SU11248 / Sunitinib,

OSI-774 / Erlotinib, Dasatinib, Lapatinib, Vatalanib, Vandetanib og Pazopanib; (ii) proteasominhibitorer, inklusive PS-341 / Bortezomib; (iii) histondeacetylaseinhibitorer, inklusive SAHA, PXD101, MS275, MGCD0103, Depsipeptid / FK228, NVP-LBH589, NVP-LAQ824, valproinsyre (VPA) og butyrater; (iv) varmesjokkprotein 90-inhibitorer, inklusive 17-allylaminogeldanamycin (17-AAG); (v) vaskulære målrettede midler (VAT), inkludert combretastatin A4-fosfat og AVE8062 / AC7700, og antiangiogene legemidler, inklusive VEGF-antistoffer, slik som f.eks. Bevacizumab, og KDR-tyrosinkinaseinhibitorer, slik som f.eks. PTK787 / ZK222584 (Vatalanib), Vandetanib eller Pazopanib; (vi) monoklonale antistoffer, inklusive Trastuzumab, Rituximab, Alemtuzumab, Tositumomab, Cetuximab, Bevacizumab og Panitumumab, samt mutanter og konjugater av monoklonale antistoffer, slik som f.eks. Gemtuzumab ozogamicin eller Ibritumomab tiuxetan, og antistoffragmenter; (vii) oligonukleotidbaserte terapeutika, inklusive G-3139 / Oblimersen; (viii) Toll-lignende reseptor / TLR 9-agonister, inklusive Promune®, TLR 7-agonister, som Imiquimod og Isatoribine og analoger derav, eller TLR 7/8-agonister, inkludert Resiquimod, samt immunstimulerende RNA som TLR 7/8-agonister; (ix) proteaseinhibitorer, (x) hormonelle terapeutika, inklusive antiøstrogener, slik som f.eks. Tamoksifen eller Raloxifen, antiandrogener, slik som f.eks. Flutamid eller Casodex, LHRH-analoger, slik som f.eks. Luprolid, Goserelin eller Triptorelin og aromataseinhibitorer; bleomycin; retinoider, inklusive all-transretinsyre (ATRA); DNA-metyltransferaseinhibitorer, inklusive 2-deoksycytidinderivatet Decitabin og 5-Azacytidin; alanosin; cytokiner inklusive interleukin-2; interferoner inklusive interferon α2 og interferon-γ; og dødsreseptoragonister, inklusive TRAIL, DR4/5-agonistiske antistoffer, FasL og TNF-R-agonister, slik som f.eks. TRAIL-reseptoragonister, som mapatumumab eller lexatumumab.

20. Kombinasjonen ifølge krav 16, hvori nevnte målspesifikke antikreftmidler er valgt fra dødsreseptoragonister, inklusive TRAIL, DR4/5-agonistiske antistoffer, FasL og TNF-R-agonister, slik som f.eks. TRAIL-reseptoragonister, som mapatumumab eller lexatumumab.

21. Kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 14 og 17, hvori nevnte kreft er valgt fra gruppen bestående av
kreft i brystet, blæren, skjelettet, hjernen, det sentrale og perifere nervesystemet, kolon, endokrinkjertlene, spiserøret, endometrium, kjønnsceller, hode og nakke, nyre, lever, lunge, larynks og hypofarynks, mesoteliom, sarkom, eggstokk, pankreas, prostata, rektum, urinvei, tynntarm, bløtvev, testikler, magesekk, hud, urinlederen, vagina og vulva;
nedarvet kreft, retinomblastom og Wilms tumor;
levkemi, lymfom, ikke-Hodgkins sykdom, kronisk og akutt myeloisk levkemi, akutt lymfoblastisk levkemi, Hodgkins sykdom, multippelt myelom og T-cellelymfom;
myelodysplastisk syndrom, plasmacelleneoplasi, paraneoplastiske syndromer, kreft med ukjent primærsted og ondartede AIDS-forbundne sykdommer.

Abstrakt

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