

Nye sulfonylpyrroler som inhibitorer av HDAC

Oppfinnelsens anvendelsesområde

5 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.

10 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.

20 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 aktivatorer. 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).

35 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

40 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.

5

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 promyelocyt 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. *Nucleic Acid Res* 26, 4645-4651, 1998) og til slutt
- (iv) aberrant rekruttering av HDCA-aktivitet 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} (Laggar et al. *Embo J.* 21, 2672-2681, 2002). Etersom 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 / β -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)

20

25

30

35

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 β (TGF β), p53 eller von Hippel-Lindau (VHL)- tumorsuppressor-gener, som er oppregulert, mens Bcl-XL, bcl2, hypoksiinduserbar faktor (HIF)1 α , 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 inducerer p53 og kaspase3/8-uavhengig apoptose og har bred antitumoraktivitet. Antiangiogen aktivitet ble beskrevet også, som kan være forbundet med nedregulering av VEGF og HIF1 α . I sammendrag: HDAC-inhibering påvirker tumorceller ved forskjellige molekylære nivåer, og målet er forskjellige celleproteiner.

40

Interessant nok er det funnet at HDAC-inhibitorer inducerer celledifferensiering, og denne farmakologiske aktiviteten kan også bidra til deres anticanceraktivitet. Det ble for eksempel nylig vist at suberoylanilidhydroksamsyre (SAHA) inducerer differensiering i brystkreftceller, 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) cycliske 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 histondeacetylaseinhibitorer. Generelt er de fleste hydroksamatbaserte HDI-er ikke spesifikke med hensyn til klasse I- og II-HDAC-enzymene. For eksempel hemmer TSA HDAC 1, 3, 4, 6 og 10 med IC₅₀-verdier rundt 20 nM, mens HDAC8 ble hemmet med IC₅₀ = 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 hemmer klasse I HDAC1 og 3 med henholdsvis IC₅₀ = 0,51 µM og 1,7 µM. I kontrast ble klasse II-HDAC-er 4, 6, 8 og 10 hemmet med IC₅₀-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-enzymene, 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 erytematosus (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 karbamylingsmidler, platinanaloger og topoisomerasinhibitorer), metabolisme (legemidler i denne klassen kalles antimetabolitter) samt det mitotiske spindelapparatet (stabilisering og destabilisering av tubulininhibitorer). Inhibitorer av histondeacetylasen (HDI-er) utgjør en ny klasse antikreftlegemidler med differensiering og apoptoseinduserende aktivitet. Ved å målrettet sikte inn histondeacetylasen 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, hvilke beskrivelser innlemmes heri ved referanse.

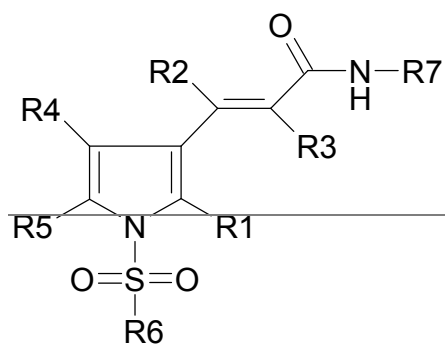
Det er fortsatt et behov i faget for nye, godt tolererte og mer effektive inhibitorer av HDAC-er.

Beskrivelse av oppfinnelsen

Det har nå blitt funnet at N-sulfonylpyrrolderivatene, som er beskrevet i større detalj nedenfor, skiller seg betydelig fra tidligere kjente forbindelser i faget, og er effektive inhibitorer av histondeacetylasen og har overraskende og særlig fordelaktige egenskaper.

I tillegg, og basert på det foregående, har det også blitt funnet at visse salter av disse N-sulfonylpyrrolderivatene har overraskende og særlig fordelaktige egenskaper.

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



(I)

hvor

R_1 — er hydrogen, 1-4C-alkyl, halogen eller 1-4C-alkoksy,

R_2 — er hydrogen eller 1-4C-alkyl,

R_3 — er hydrogen eller 1-4C-alkyl,

R_4 — er hydrogen, 1-4C-alkyl, halogen eller 1-4C-alkoksy,

R_5 — er hydrogen, 1-4C-alkyl, halogen eller 1-4C-alkoksy,

R_6 — er T1-Q1, hvor

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

Q1 — er Ar1, Aa1, Hh1 eller Ah1, hvor

Ar1 — er fenyl eller R-61- og/eller R-62-substituert fenyl, hvor

R-61 — er 1-4C-alkyl eller T2-N(R-611)R-612, hvor

enten

T2 — er en binding, og

R-611 — er hydrogen, 1-4C-alkyl, hydrokso-2-4C-alkyl, 1-4C-alkoksy-2-4C-alkyl, fenyl-1-4C-alkyl eller Har1-1-4C-alkyl, hvor

Har1 — eventuelt er substituert med R-6111 og/eller R-6112 og er en monocyklisk eller kondensert bicyklisk 5- til 10-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett til tre heteroatomer, som hvert er valgt fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, hvor

R6111 er halogen eller 1-4C-alkyl,

R6112 er 1-4C-alkyl, og

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

eller R611 og R612 sammen og innbefattet nitrogenatomet, til hvilket de er bundet, danner en

5 heterocyklisk ring Het1, hvor

Het1 er morfolino, tiomorfolino, S-okso-tiomorfolino, S,S-diookso-tiomorfolino, piperidino,

pyrrolidino, piperazino eller 4N-(1-4C-alkyl)-piperazino,

eller

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

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

Har1-1-4C-alkyl, hvor

Har1 eventuelt er substituert med R6111 og/eller R6112 og er en monocyklisk eller kondensert

bicyklisk 5-til-10-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett til tre heteroatomer, som

15 hvert er valgt fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, hvor

R6111 er halogen eller 1-4C-alkyl,

R6112 er 1-4C-alkyl, og

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

eller R611 og R612 sammen og innbefattet nitrogenatomet, til hvilket de er bundet, danner en

20 heterocyklisk ring Het1, hvor

Het1 er morfolino, tiomorfolino, S-okso-tiomorfolino, S,S-diookso-tiomorfolino, piperidino,

pyrrolidino, piperazino, 4N-(1-4C-alkyl)-piperazino, imidazolo, pyrrolo eller pyrazolo,

R62 er 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoksy, halogen, cyano, 1-4C-alkoksy-1-4C-alkyl, 1-4C-

25 alkylkarbonylamino eller 1-4C-alkylsulfonylamino,

Aa1 er et bisarylradikal bestående av to arylgrupper,

som er valgt uavhengig fra en gruppe bestående av fenyl og naftyl, og

som er bundet sammen via en enkeltbinding,

30

Hh1 er et bisheteroarylradikal bestående av to heteroarylgrupper,

som er valgt uavhengig fra en gruppe bestående av monocykliske 5- eller 6-leddede

heteroarylradikaler omfattende ett eller to heteroatomer som hvert er valgt fra gruppen

bestående av nitrogen, oksygen og svovel, og som er

35

bundet sammen via en enkeltbinding,

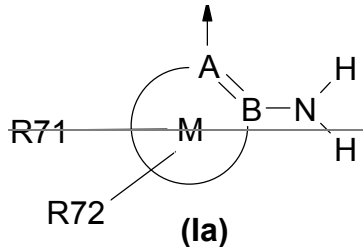
Ah1 er et heteroaryl-arylradikal eller et aryl-heteroarylradikal bestående av en heteroarylgruppe

valgt fra en gruppe bestående av monocykliske 5- eller 6-leddede heteroarylradikaler

omfattende ett eller to heteroatomer, som hvert er valgt fra gruppen bestående av nitrogen,

øksygen og svovel, og en arylgruppe valgt fra en gruppe bestående av fenyl og naftyl, hvorved nevnte heteroaryl og arylgrupper er bundet sammen via en enkeltbinding.

- 5 R7 — er hydroksyl eller Cyc1, hvor
Cyc1 — er et ringsystem med formel Ia



hvor

- A ————— er C
(karbon);
- 10 B — er C (karbon);
R71 — er hydrogen, halogen, 1-4C alkyl eller 1-4C alkoksy,
R72 — er hydrogen, halogen, 1-4C alkyl eller 1-4C alkoksy,
M — innbefattet A og B er enten en ring Ar2 eller en ring Har2, hvor
Ar2 — er en benzenring,
- 15 Har2 — er en monocyklisk 5- eller 6-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett til
tre heteroatomer, som hvert er valgt fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel,
og saltene av disse forbindelsene.

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

- 20 hvor
R1 — er hydrogen, 1-4C alkyl, halogen eller 1-4C alkoksy,
R2 — er hydrogen eller 1-4C alkyl,
R3 — er hydrogen eller 1-4C alkyl,
R4 — er hydrogen, 1-4C alkyl, halogen eller 1-4C alkoksy,
- 25 R5 — er hydrogen, 1-4C alkyl, halogen eller 1-4C alkoksy,
- R6 — er T1-Q1, hvor
T1 — er en binding eller 1-4C alkylen,
Q1 — er Ar1, Aa1, Hh1 eller Ah1, hvor
- 30 Ar1 — er fenyl eller R-61 og/eller R-62 substituert fenyl, hvor
R61 — er 1-4C alkyl eller T2-N(R611)R612, hvor
- T2 — er en binding, 1-4C alkylen, eller 2-4C alkylen avbrutt av oksygen,
R611 — er hydrogen, 1-4C alkyl, hydroksy-2-4C alkyl, 1-4C alkoksy-2-4C alkyl, fenyl-1-4C alkyl eller
35 Har1-1-4C alkyl, hvor

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

R6111 — er halogen eller 1-4C-alkyl,

5 R6112 — er 1-4C-alkyl,

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

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

10

Aa1 — er et bisarylradikal bestående av to arylgrupper, som er valgt uavhengig fra en gruppe bestående av fenyl og naftyl, og som er bundet sammen via en enkeltbinding,

15

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

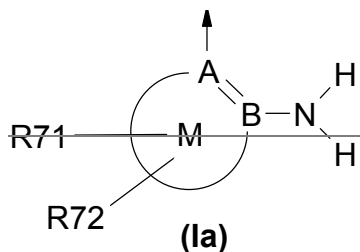
20

Ah1 — er et heteroaryl-arylradikal eller et aryl-heteroarylradikal bestående av en heteroarylgruppe valgt fra en gruppe bestående av monocykliske 5- eller 6-leddede heteroarylradikaler omfattende ett eller to heteroatomer, som hvert er valgt fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, og en arylgruppe valgt fra en gruppe bestående av fenyl og naftyl, hvorved nevnte heteroaryl- og arylgrupper er bundet sammen via en enkeltbinding,

25

R7 — er hydroksey eller Cyc1, hvor

Cyc1 — er et ringsystem med formel Ia



30

hvor

A — er C (karbon);

B — er C (karbon);

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

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

35

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

Ar₂ — er en benzenring,

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

5

Oppfinnelsen vedrører, i et tredje aspekt (aspekt 3), visse salter av forbindelsene med formel I. I en bemerkelsesverdig utførelsesform av aspekt 3 tilveiebringer foreliggende oppfinnelse visse salter av en forbindelse valgt fra (E)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydrokseyakrylamid, (E)-N-hydroksey-3-[1-[4-((2-(1H-indol-2-yl)etyl)-metyl-amino)-metyl]-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid,

10

(E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydrokseyakrylamid og (E)-N-hydroksey-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid, som beskrives mer detaljert nedenfor.

15

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

20

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

25

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

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

30

1-4C-alkoksy representerer radikaler, som i tillegg til oksygenatomet, inneholder et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med 1 til 4 karbonatomer. Eksempler som kan nevnes er butoksy-, isobutoksy-, sek-butoksy-, tert-butoksy-, propoksy-, isopropoksy- og fortrinnsvis etoksy- og metoksyradikalene.

35

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

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

etoksyetyl- og isopropoksyetylradikalene, særlig 2-metoksyetyl-, 2-etoksyetyl- og 2-isopropoksyetylradikalene.

5 Hydrokso-2-4C-alkyl representerer ett av de ovennevnte 2-4C-alkylradikalene, som er substituert med et hydroksoylradikal. Et eksempel som kan nevnes er 2-hydroksoetyl- eller 3-hydroksopropylradikalet.

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

10 Halogen innenfor oppfinnelsens betydning er brom eller, særlig, klor eller fluor.

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

15 1-4C-alkylkarbonylamino representerer et aminoradikal som er substituert med ett av de ovennevnte 1-4C-alkylkarbonylradikalene. Et eksempel som kan nevnes er acetamidradikalet $[\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}]$.

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

20 Aa1 er et bisarylradikal bestående av to arylgrupper, som er valgt uavhengig fra en gruppe bestående av fenyl og naftyl, og som er bundet sammen via en enkeltbinding.

25 Aa1 kan omfatte, uten å være begrenset dertil, bifenyldradikalet, f.eks. 1,1'-bifen-4-yl- eller 1,1'-bifen-3-yl-radikalet.

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

35 Hh1 kan inkludere, uten å være begrenset dertil, radikalene bitiofenyl, bipyridyl, pyrazolyl-pyridinyl (særlig pyrazol-1-yl-pyridinyl), imidazolyl-pyridinyl (særlig imidazol-1-yl-pyridinyl) eller pyridinyl-tiofenylradikalet, f.eks. 5-(pyridin-2-yl)-tiofen-2-yl-radikalet.

I en spesiell detalj kan typiske Hh1-radikaler inkludere pyridinyl-tiofenyl, f.eks. 5-(pyridin-2-yl)-tiofen-2-yl.

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

Ah1-radikalet kan være bundet enten via nevnte heteroaryl- eller via nevnte arylenhet til stammolekylgruppen.

En særlig utførelsesform av nevnte Ah1-radikaler refererer til heteroaryl fenylradikaler, f.eks. 3-(heteroaryl) fenyl eller 4-(heteroaryl) fenylradikaler.

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

Alternativt kan Ah1 inkludere, uten å være begrenset dertil, furanyl fenyl-, pyrazolyl fenyl- (f.eks. pyrazol 1-yl fenyl eller 1H-pyrazol 4-yl fenyl-), imidazolyl fenyl- (f.eks. imidazol 1-yl fenyl-) eller pyridinyl fenylradikaler.

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

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

Det gjøres klart at hver av radikalene Hh1 og Ah1 er bundet, fortrinnsvis via et ringkarbonatom til enheten T1.

Har1 er eventuelt substituert med R6111 og/eller R6112 og er et monocyklisk eller kondensert bicyklisk 5- til 10-leddet umettet (heteroatomisk) heteroarylradikal omfattende ett til tre heteroatomer, som hvert er valgt fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel. I en detalj skal det nevnes kondenserte, spesielt benzokondenserte, bicykliske 9- eller 10-leddede heteroarylradikaler omfattende ett til tre, spesielt ett eller to heteroatomer, som hvert er valgt fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel. Eksempler på Har1 inkluderer, uten å være begrenset dertil, tiofenyl, furanyl, pyrrolyl, oksazolyl, isoksazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, triazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl eller pyridazinyl; og, spesielt, de stabile benzokondenserte derivatene derav, slik som f.eks. benzotiofenyl, benzofuranyl, indolyl, benzoksazolyl, benzotiazolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzisoksazolyl, benzisotiazolyl, benzofurazanyl, kinolinyl, isokinolinyl, kinazolinyll, kinoksalinyl, ftalazinyl eller cinnolinyl; og purinyl, indolizinyll, naftyridinyl eller pteridinyl.

I en særlig detalj kan typiske Har1-radikaler inkludere pyridinyl, benzimidazolyl, benzoksazolyl, benzofuranyl, benzotiofenyl og indolyl, slik som f.eks. pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl,

benzimidazol 2-yl, benzoksazol 2-yl, benzofuran 2-yl, benzofuran 3-yl, benzotiofen 2-yl, benzotiofen 3-yl, indol 2-yl, indol 3-yl eller indol 5-yl.

5 I en videre spesiell detalj kan et typisk Har1-radikal være indolyl, slik som f.eks. indol-2-yl, indol-3-yl eller indol-5-yl.

I en enda videre spesiell detalj kan et typisk Har1-radikal være pyridinyl, slik som f.eks. pyridin 2-yl, pyridin 3-yl eller pyridin 4-yl.

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

15 Har1-1-4C-alkyl står for ett av de ovennevnte 1-4C-alkylradikalene, slik som f.eks. metyl, etyl eller propyl, substituert med ett av de ovennevnte Har1-radikalene, slik f.eks. imidazolyl, benzimidazolyl, indolyl eller pyrrolyl og lignende eller de substituerte derivatene derav. Som eksempler kan nevnes, uten å være begrenset dertil, pyridinylmetyl (f.eks. pyridin 3-yl metyl), imidazolylmetyl, pyrrolylmetyl, 2-imidazolyletyl (f.eks. 2-imidazol-5-yl-etyl), 2-pyridinyletyl, 3-(benzofuran-2-yl)propyl, 3-(benzimidazol-2-yl)propyl, 2-indolyletyl (f.eks. 2-indol-2-yl-etyl eller 2-indol-3-yl-etyl), indolylmetyl (f.eks. indol-2-yl-metyl, indol-3-yl-metyl eller indol-5-yl-metyl), 2-benzimidazolyletyl (f.eks. 2-benzimidazol-2-yletyl), 20 benzimidazolylmetyl (f.eks. benzimidazol 2-yl metyl) og lignende.

I en særlig detalj kan typiske Har1-1-4C-alkylradikaler inkludere pyridinylmetyl (f.eks. pyridin 3-yl metyl, pyridin 4-yl metyl eller pyridin 4-yl metyl), 2-pyridinyletyl (f.eks. 2-pyridin 3-yl-etyl), indolylmetyl (f.eks. indol-2-yl-metyl, indol-3-yl-metyl eller indol-5-yl-metyl) eller 2-indolyletyl (f.eks. 2-indolyl-2-yl-etyl eller 2-indolyl-3-yl-etyl). 25

I en videre særlig detalj kan typiske Har1-1-4C-alkylradikaler inkludere pyridin 3-yl metyl, pyridin 4-yl metyl, 2-pyridin 3-yl-etyl, indol 2-yl metyl, indol 3-yl metyl, indol 5-yl metyl, 2-indolyl-2-yl-etyl eller 2-indolyl-3-yl-etyl. 30

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

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

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

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

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

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

10 Cyc1 står for et ringsystem med formel Ia, som er bundet til nitrogenatomet i karboksamidgruppen via enheten A. Cyc1 kan inkludere, uten å være begrenset dertil, 2-aminofenyl-substituert med R71 og/eller R72.

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

15 I foreliggende oppfinnelses betydning skal det forstås at når to strukturelle deler i forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen er bundet via en konstituent som har betydningen "binding", så er nevnte to deler direkte bundet til hverandre via en enkeltbinding.

20 Generelt, med mindre annet er nevnt, viser de heterocykliske gruppene nevnt heri til alle mulige isomere former derav.

De heterocykliske gruppene nevnt heri viser, med mindre annet er bemerket, spesielt til alle mulige stillingsisomerer derav.

Således inkluderer for eksempel uttrykket pyridyl eller pyridinyl, alene eller som del av annen gruppe, 25 pyridin-2-yl, pyridin-3-yl og pyridin-4-yl.

Konstituenten som eventuelt er substituert som angitt heri, kan være substituert, med mindre annet er bemerket, ved enhver mulig stilling.

30 De karbocykliske gruppene, alene eller som del av andre grupper, nevnt heri kan være substituerte med sine angitte substituenten eller stammolekylgrupper, med mindre annet er angitt, på enhver passende ringkarbonatom.

35 De heterocykliske gruppene, alene eller som del av andre grupper, nevnt heri kan være substituerte med sine angitte substituenten eller stammolekylgrupper, med mindre annet er angitt, på enhver mulig stilling, slik som f.eks. på enhver passende ringkarbonatom eller ringnitrogenatom.

Ringer inneholdende kvarterniserbare imino-type ringnitrogenatomer (-N=) kan fortrinnsvis ikke være kvarternisert på disse imino-type ringnitrogenatomene med de nevnte substituenten eller stammolekylgrupper.

40

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

5 Nå en hvilken som helst variabel forekommer mer enn én gang i hvilken som helst konstituent, er hver definisjon uavhengig.

Passende salter for forbindelser med formel I — avhengig av substitusjon — er alle syreaddisjonssalter eller alle salter med baser. Særlig kan det nevnes de farmakologisk akseptable uorganiske og organiske syrer og baser vanligvis anvendt i farmasi. De passende er, på den ene siden, vannuløselige og særlig vannløselige syreaddisjonssalter med syrer slik som, for eksempel, saltsyre, hydrobromsyre, 10 fosforsyre, salpetersyre, svovelsyre, eddiksyre, sitronsyre, D-glukonsyre, benzosyre, 2-(4-hydroksybenzoyl)benzosyre, smørsyre, sulfosalisylsyre, maleinsyre, laurinsyre, eplesyre, fumarsyre, ravsyre, oksalsyre, vinsyre, embonsyre, stearinsyre, toluensulfonsyre, metansulfonsyre eller 3-hydroksy-2-naftoinsyre, syrene anvendes i saltfremstilling — avhengig av om det gjelder en mono- eller 15 polybasisk syre, og avhengig av hvilket salt som er ønsket — i et ekvimolart kvantitativt forhold, eller et forskjellig derifra.

I en utførelseform av det foregående kan som syrer, hvilke kan anvendes i fremstillingen av mulige salter av forbindelser med formel I, også nevnes enhver av de som er nevnt i gruppe A nedenfor.

20 Gruppe A består av de følgende syrene:

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 og 3-hydroksy-2-naftoinsyre.

I sammenheng med foregående kan som ytterligere syrer, som kan anvendes i fremstillingen av mulige salter av forbindelser med formel I, også nevnes enhver av de som er nevnt i gruppe B nedenfor.

30 Gruppe B består av de følgende syrene:

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, 35 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, kanelisyre, 40 kaproninsyre, isosmørsyre, propionsyre, kapronsyre, undekylensyre og orotinsyre.

På den annen side er salter med baser—avhengig av substitusjon—også egnet. Som eksempler på salter med baser nevnes litium , natrium , kalium , kalsium , aluminium , magnesium , titan , ammonium , meglumin—eller guanidiniumsaltene, også her anvendes basene i saltfremstilling i et ekvimolart kvantitativt forhold eller et forskjellig derfra.

I sammenheng med det foregående kan som ytterligere salter med baser nevnes jern—eller trietylammoniumsaltene, også her anvendes basene i saltfremstilling i et ekvimolart kvantitativt forhold eller et forskjellig derfra.

Salter som er uegnet for farmasøytiske anvendelser, men som kan anvendes for eksempel for isolering, rensing eller fremstilling av frie forbindelser med formel I eller deres farmasøytisk akseptable salter, er også omfattet.

Farmakologisk ikke akseptable salter som kan oppnås, for eksempel som prosessprodukter under fremstillingen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen i en industriell skala, omdannes til farmakologisk akseptable salter ved prosesser kjent for fagmannen.

Ifølge eksperters kunnskap kan forbindelsene med formel I av oppfinnelsen samt deres salter inneholde, for eksempel når isolert i en krystallisk form, forskjellige mengder med løsningsmidler. Inkludert innenfor omfanget av oppfinnelsen er derfor alle solvater og spesielt alle hydrater av forbindelsene med formel I, samt alle solvater og spesielt alle hydrater av saltene av forbindelsene med formel I.

Substituentene R61 og R62 i forbindelser med formel I kan være bundet i ortho-, meta—eller para—stilling med hensyn til bindingsstillingen i hvilken fenytringen er bundet til T1, hvorved preferanse gis til tilknytningen i meta—eller, spesielt, para—stillingen.

I en annen utførelsesform er Ar1 fenyl som er monosubstituert med R61, hvorved preferanse gis til tilknytningen av R61 i meta—eller para—stillingen med hensyn til bindingsstillingen i hvilken fenytringen er bundet til T1.

I enda en annen utførelsesform er Ar1 fenyl som er monosubstituert med R61, hvorved preferanse gis til tilknytningen av R61 i para—stillingen med hensyn til bindingsstillingen i hvilken fenytringen er bundet til T1.

I en enda ytterligere annen utførelsesform er Ar1 fenyl som er monosubstituert med R61, hvorved preferanse gis til tilknytningen av R61 i meta—stillingen med hensyn til bindingsstillingen i hvilken fenytringen er bundet til T1.

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

hvor

- R1 _____ er hydrogen eller 1-4C-alkyl,
 R2 _____ er hydrogen eller 1-4C-alkyl,
 R3 _____ er hydrogen eller 1-4C-alkyl,
 R4 _____ er hydrogen eller 1-4C-alkyl,
 5 R5 _____ er hydrogen eller 1-4C-alkyl,
 R6 _____ er T1-Q1, hvor
 T1 _____ er en binding eller 1-4C-alkylen,
 Q1 _____ er Ar1, Aa1, Hh1 eller Ah1, hvor
 Ar1 _____ er fenyl eller R-61-substituert fenyl, hvor
 10 R61 _____ er 1-4C-alkyl eller T2-N(R611)R612, hvor
 enten
 T2 _____ er en binding,
 R611 _____ er hydrogen, 1-4C-alkyl, fenyl-1-4C-alkyl eller Har1-1-4C-alkyl, hvor
 Har1 _____ enten er
 15 _____ en monocyklisk 5-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett, to eller tre
 heteroatomer, som hvert er valgt fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, eller
 _____ en monocyklisk 6-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett eller to nitrogenatomer,
 eller
 _____ en kondensert bicyklisk 9-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett, to eller
 20 tre heteroatomer, som hvert er valgt fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel,
 eller
 _____ en kondensert bicyklisk 10-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett eller
 to heteroatomer, som hvert er valgt fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel,
 og
 25 R612 _____ er hydrogen, 1-4C-alkyl eller hydrokso-2-4C-alkyl,
 eller R611 og R612 sammen og innbefattet nitrogenatomet, til hvilket de er bundet, danner en
 heterocyklisk ring Het1, hvor
 Het1 _____ er morfolino,
 eller
 30 T2 _____ er 1-4C-alkylen,
 R611 _____ er hydrogen, 1-4C-alkyl, fenyl-1-4C-alkyl eller Har1-1-4C-alkyl, hvor
 Har1 _____ enten er
 _____ en monocyklisk 5-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett, to eller
 tre heteroatomer, som hvert er valgt fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel,
 35 eller
 _____ en monocyklisk 6-leddet umettet heteroaromatisk ring bestående av ett eller to
 nitrogenatomer, eller
 _____ en kondensert bicyklisk 9-leddet umettet heteroaromatisk ring omfattende ett, to eller
 tre heteroatomer, som hvert er valgt fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel,
 40 eller

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

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

5 eller R611 og R612 sammen og innbefattet nitrogenatomet, til hvilket de er bundet, danner en heterocyklisk ring Het1, hvor

Het1 — er morfolino,

Aa1 — er et bifenylnradikal,

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

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

R7 — er hydroksyl eller 2-aminofenyl,

og saltene av disse forbindelsene.

Forbindelser ifølge aspekt 2 av foreliggende oppfinnelse mer verdt å nevne er de forbindelser med

15 formel I

hvor

R1 — er hydrogen eller 1-4C-alkyl,

R2 — er hydrogen eller 1-4C-alkyl,

R3 — er hydrogen eller 1-4C-alkyl,

20 R4 — er hydrogen eller 1-4C-alkyl,

R5 — er hydrogen eller 1-4C-alkyl,

R6 — er T1-Q1, hvor

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

Q1 — er Ar1 eller Aa1, hvor

25 Ar1 — er fenyl eller R-61-substituert fenyl, hvor

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

T2 — er en binding eller 1-4C-alkylen,

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

Har1 — er imidazolyl, benzimidazolyl, indolyl eller pyrrolyl,

30 R612 — er hydrogen eller 1-4C-alkyl,

Aa1 — er et bifenylnradikal,

R7 — er hydroksyl eller 2-aminofenyl,

og saltene av disse forbindelsene.

35 Forbindelser ifølge aspekt 1 av foreliggende oppfinnelse særlig verdt å nevne er de forbindelser med formel I

hvor

R1 — er hydrogen,

R2 — er hydrogen,

40 R3 — er hydrogen,

- R4 — er hydrogen,
R5 — er hydrogen,
R6 — er T1-Q1, Aa1, Hh1 eller Ah1, hvor
T1 — er en binding eller 1-2C-alkylen,
5 Q1 — er Ar1, hvor
Ar1 — er fenyl eller R-61-substituert fenyl, hvor
R61 — er 1-4C-alkyl eller T2-N(R611)R612, hvor
enten
T2 — er en binding,
10 R611 — er hydrogen, 1-4C-alkyl, fenyl-1-2C-alkyl eller Har1-1-4C-alkyl, hvor
Har1 — er pyridinyl, benzimidazolyl, benzoksazolyl, benzofuranyl, benzotiofenyl eller indolyl, og
R612 — er hydrogen, 1-4C-alkyl, eller hydroksy-2-3C-alkyl,
eller R611 og R612 sammen og innbefattet nitrogenatomet, til hvilket de er bundet, danner en
heterocyklisk ring Het1, hvor
15 Het1 — er morfolino,
eller
T2 — er 1-2C-alkylen,
R611 — er hydrogen, 1-4C-alkyl, fenyl-1-2C-alkyl eller Har1-1-4C-alkyl, hvor
Har1 — er pyridinyl, benzimidazolyl, benzoksazolyl, benzofuranyl, benzotiofenyl eller indolyl, og
20 R612 — er hydrogen, 1-4C-alkyl eller hydroksy-2-3C-alkyl,
eller R611 og R612 sammen og innbefattet nitrogenatomet, til hvilket de er bundet, danner en
heterocyklisk ring Het1, hvor
Het1 — er morfolino,
Aa1 — er et bifenylnradikal,
25 Hh1 — er et bipyridyl-, pyrazolyl-pyridinyl-, imidazolyl-pyridinyl- eller pyridinyl-tiofenylradikal,
Ah1 — er et pyridinyl fenyl-, pyrazolyl fenyl- eller imidazolyl fenylradikal,
R7 — er hydroksyl eller 2-aminofenyl,
og saltene av disse forbindelsene.
30 Forbindelser ifølge aspekt 2 av foreliggende oppfinnelse særlig verdt å nevne er de forbindelser med
formel I
hvor
R1 — er hydrogen,
R2 — er hydrogen,
35 R3 — er hydrogen,
R4 — er hydrogen,
R5 — er hydrogen,
R6 — er T1-Q1 eller bifenyl, hvor
T1 — er en binding eller 1-2C-alkylen,
40 Q1 — er Ar1, hvor

Ar1 — er fenyl eller R-61-substituert fenyl, hvor
 R61 — er 1-4C-alkyl eller T2-N(R611)R612, hvor
 T2 — er en binding eller 1-2C-alkylen,
 R611 — er 1-4C-alkyl eller Har1-1-2C-alkyl, hvor

- 5 Har1 — er benzimidazolyl eller indolyl,
 R612 — er 1-4C-alkyl,
 R7 — er hydroksyl eller 2-aminofenyl,
 og saltene av disse forbindelsene.

- 10 Forbindelser ifølge aspekt 1 av foreliggende oppfinnelse særlig mer verdt å nevne er de forbindelser med formel I

hvor

R1 — er hydrogen,

R2 — er hydrogen,

- 15 R3 — er hydrogen,

R4 — er hydrogen,

R5 — er hydrogen,

R6 — er T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1 eller benzyl, hvor

T1 — er en binding,

- 20 Q1 — er Ar1, hvor

Ar1 — er fenyl eller R-61-substituert fenyl, hvor

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

enten

T2 — er en binding,

- 25 R611 — er 1-4C-alkyl, og

R612 — er 1-4C-alkyl,

eller

T2 — er 1-2C-alkylen,

R611 — er hydrogen, 1-4C-alkyl, fenyl-1-2C-alkyl eller Har1-1-2C-alkyl, hvor

- 30 Har1 — er pyridinyl eller indolyl, og

R612 — er hydrogen, 1-4C-alkyl eller hydroksy-2-3C-alkyl,

eller R611 og R612 sammen og innbefattet nitrogenatomet, til hvilket de er bundet, danner en

heterocyklisk ring Het1, hvor

Het1 — er morfolino,

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

Hh1 — er et pyridinyl-tiofenylradikal,

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

R7 — er hydroksyl eller 2-aminofenyl,

og saltene av disse forbindelsene.

Forbindelser ifølge aspekt 2 av foreliggende oppfinnelse særlig mer verdt å nevne er de forbindelser med formel I

hvor

R1 — er hydrogen,

5 R2 — er hydrogen,

R3 — er hydrogen,

R4 — er hydrogen,

R5 — er hydrogen,

R6 — er T1 Q1, bifenyl eller benzyl, hvor

10 T1 — er en binding,

Q1 — er Ar1, hvor

Ar1 — er R61-substituert fenyl, spesielt 4-(R61)-fenyl, hvor

R61 — er metyl, dimetylamino eller T2 N(R611)R612, hvor

T2 — er metylen,

15 R611 — er metyl eller 2-(indol-2-yl)etyl,

R612 — er metyl,

R7 — er hydroksyl eller 2-aminofenyl,

og saltene av disse forbindelsene.

20 Forbindelser ifølge aspekt 1 av foreliggende oppfinnelse som skal fremheves er de forbindelser med formel II

hvor

R1 — er hydrogen,

R2 — er hydrogen,

25 R3 — er hydrogen,

R4 — er hydrogen,

R5 — er hydrogen,

R6 — er T1 Q1, Aa1, Hh1, Ah1 eller benzyl, hvor

T1 — er en binding,

30 Q1 — er Ar1, hvor

Ar1 — er fenyl, 3-(R61)-fenyl eller 4-(R61)-fenyl, hvor

R61 — er metyl eller T2 N(R611)R612, hvor

enten

T2 — er en binding,

35 R611 — er metyl, og

R612 — er metyl,

eller

T2 — er metylen,

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

40 Har1 — er pyridinyl eller indolyl, og

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

Het1 — er morfolino,

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

Hh1 — er et pyridinyl-tiofenylradikal,

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

R7 — er hydroksyl eller 2-aminofenyl,

og saltene av disse forbindelsene.

10

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

hvor

R1 — er hydrogen,

15 R2 — er hydrogen,

R3 — er hydrogen,

R4 — er hydrogen,

R5 — er hydrogen,

R6 — er T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1 eller benzyl, hvor

20 T1 — er en binding,

Q1 — er Ar1, hvor

Ar1 — er fenyl, 3-(R61) fenyl eller 4-(R61) fenyl, hvor

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

enten

25 T2 — er en binding,

R611 — er metyl, og

R612 — er metyl,

eller

T2 — er metylen,

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

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

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

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

35 Het1 — er morfolino,

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

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

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

40 fenyl,

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

Forbindelser ifølge aspekt 1 av foreliggende oppfinnelse som særlig skal fremheves er de forbindelser
5 med formel I

hvor

R1 — er hydrogen,

R2 — er hydrogen,

R3 — er hydrogen,

10 R4 — er hydrogen,

R5 — er hydrogen,

R6 — er T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1 eller benzyl, hvor

T1 — er en binding,

Q1 — er Ar1, hvor

15 Ar1 — er fenyl, 3-(R61)-fenyl eller 4-(R61)-fenyl, hvor

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

enten

T2 — er en binding,

R611 — er metyl, og

20 R612 — er metyl,

eller

T2 — er metylen,

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

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

25 R612 — er hydrogen,

eller

T2 — er metylen,

R611 — er metyl eller 2-(Har1)-etyl, hvor

Har1 — er indol-2-yl, og

30 R612 — er metyl,

eller

T2 — er metylen,

R611 — er 2-(Har1)-etyl, hvor

Har1 — er indol-2-yl, og

35 R612 — er 2-hydroksy-etyl,

eller

T2 — er metylen, og

R611 og R612 sammen og innbefattet nitrogenatomet, til hvilket de er bundet, danner en heterocyklisk
ring Het1, hvor

40 Het1 — er morfolino,

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

Hh1 — er 5-(pyridin-2-yl)tiofen-2-yl,

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

5

R7 — er hydroksyl,

og saltene av disse forbindelsene.

Flere forbindelser ifølge aspekt 1 av foreliggende oppfinnelse som særlig skal fremheves er de

10

forbindelser med formel I

hvor

R1 — er hydrogen,

R2 — er hydrogen,

R3 — er hydrogen,

15

R4 — er hydrogen,

R5 — er hydrogen,

R6 — er T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1 eller benzyl, hvor

T1 — er en binding,

Q1 — er Ar1, hvor

20

Ar1 — er fenyl, 3-(R61)fenyl eller 4-(R61)fenyl, hvor

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

enten

T2 — er en binding,

R611 — er metyl, og

25

R612 — er metyl,

eller

T2 — er metylen,

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

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

30

R612 — er hydrogen,

eller

T2 — er metylen,

R611 — er metyl eller 2-(Har1)etyl, hvor

Har1 — er indol-2-yl, og

35

R612 — er metyl,

eller

T2 — er metylen,

R611 — er 2-(Har1)etyl, hvor

Har1 — er indol-2-yl, og

40

R612 — er 2-hydroksyetyl,

eller

T2 — er metylen, og

R611 og R612 sammen og innbefattet nitrogenatomet, til hvilket de er bundet, danner en heterocyklisk ring Het1, hvor

5 Het1 — er morfolino,

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

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

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

10 fenyl,

R7 — er 2-aminofenyl,

og saltene av disse forbindelsene.

15 En spesiell interesse i forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse viser til de forbindelsene av denne oppfinnelsen som er inkludert innenfor omfanget av denne oppfinnelsen ved én eller, når mulig, en kombinasjon av flere av de følgende utførelsesformene:

En utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med

20 formel I, hvor R1, R2, R3, R4 og R5 alle er hydrogen.

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

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

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

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

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

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

En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvor Ar1 er fenyyl monosubstituert med R61 i meta-stillingen med hensyn til bindingsstillingen i hvilken fenyylringen er bundet til T1.

- 5 En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvor Ar1 er fenyyl monosubstituert med R61 i para-stillingen med hensyn til bindingsstillingen i hvilken fenyylringen er bundet til T1.

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

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

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

En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvor T2 er 1-4C-alkylen, slik som f.eks. metylen.

- 20 En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvor

R6 — er Ar1, hvor

Ar1 — er R61-substituert fenyyl, hvor

- 25 R61 — er -T2-N(R611)R612, hvor

T2 — er en binding.

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

- 30 R6 — er Ar1, hvor

Ar1 — er R61-substituert fenyyl, hvor

R61 — er -T2-N(R611)R612, hvor

T2 — er 1-4C-alkylen, slik som f.eks. metylen.

- 35 En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvor

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

R6 — er Ar1, hvor

Ar1 — er enhver valgt fra gruppen bestående av

- 40 3-metyl-phenyl, 4-metyl-phenyl,

- 3-dimetylamino-fenyl, 4-dimetylamino-fenyl,
 3-aminometyl-fenyl, 4-aminometyl-fenyl,
 3-(morfolin-4-yl-metyl)-fenyl, 4-(morfolin-4-yl-metyl)-fenyl,
 3-(N-benzylamino-metyl)-fenyl, 3-(N-isobutylamino-metyl)-fenyl,
 5 4-(N-benzylamino-metyl)-fenyl, 4-(N-isobutylamino-metyl)-fenyl,
 3-[N-(pyridinylmetyl)amino-metyl]-fenyl, 3-[N-(indolylmetyl)amino-metyl]-fenyl,
 4-[N-(pyridinylmetyl)amino-metyl]-fenyl, 4-[N-(indolylmetyl)amino-metyl]-fenyl,
 3-(N,N-dimetylamino-metyl)-fenyl, 4-(N,N-dimetylamino-metyl)-fenyl,
 3-[N,N-(2-indolyletyl)-metyl-amino-metyl]-fenyl, 4-[N,N-(2-indolyletyl)-metyl-amino-metyl]-fenyl,
 10 3-[N,N-(2-indolyletyl)-(2-hydroksyetyl)-amino-metyl]-fenyl, 4-[N,N-(2-indolyletyl)-(2-hydroksyetyl)-amino-metyl]-fenyl,

- En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvor
- 15 R1, R2, R3, R4 og R5 alle er hydrogen, og
 R6 — er Ar1, hvor
 Aa1 — er et bifenylnradikal.

- En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvor
- 20 R1, R2, R3, R4 og R5 alle er hydrogen, og
 R6 — er Ha1, hvor
 Ha1 — er et pyridinyl-tiofenylradikal.

- En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvor
- 25 R1, R2, R3, R4 og R5 alle er hydrogen, og
 R6 — er Ah1, hvor
 Ah1 — er et 3-(pyrazolyl)-fenyl-, 4-(pyrazolyl)-fenyl-, 4-(pyridinyl)-fenyl- eller 3-(pyridinyl)-fenylradikal.

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

- En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvor R1, R2, R3, R4 og R5 alle er hydrogen, og R7 er Cyc1.
- 35

En ytterligere utførelsesform av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører de forbindelsene med formel I, hvor R1, R2, R3, R4 og R5 alle er hydrogen, og R7 er 2-aminofenyl.

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

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

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

R6 — er Ar1, hvor

Ar1 — er enhver valgt fra gruppen bestående av

3-metyl fenyl, 4-metyl fenyl,

3-dimetylamino fenyl, 4-dimetylamino fenyl,

3-aminometyl fenyl, 4-aminometyl fenyl,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R7 — er hydroksyl,

og saltene derav.

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

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

R6 — er Ar1, hvor

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

R7 — er hydroksyl,

og saltene derav.

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

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

R6 — er Ha1, hvor

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

R7 — er hydroksyl,

og saltene derav.

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

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

R6 — er Ah1, hvor

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

10 R7 — er hydroksyl,

og saltene derav.

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

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

R6 — er Ar1, hvor

Ar1 — er enhver valgt fra gruppen bestående av

3-metylfenyl, 4-metylfenyl,

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

20 3-aminometyl-fenyl, 4-aminometyl-fenyl,

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

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

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

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

25 3-[N-(indol-5-yl-metyl)amino-metyl]fenyl, 3-[N-(indol-3-yl-metyl)amino-metyl]fenyl,

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

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

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

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

30 fenyl,

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

R7 — er 2-aminofenyl,

og saltene derav.

35

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

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

R6 — er Ar1, hvor

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

R7 — er 2-aminofenyl,
 og saltene derav.

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

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

R6 — er Ha1, hvor

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

R7 — er 2-aminofenyl,

10 og saltene derav.

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

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

15 R6 — er Ah1, hvor

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

R7 — er 2-aminofenyl,

20 og saltene derav.

Typiske forbindelser ifølge denne oppfinnelsen kan inkludere enhver valgt fra

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

35

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

13. — (E)-3-[1-(4-(benzylamino-metyl)-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksey-akrylamid

14. — (E)-N-hydroksey-3-[1-(4-(isobutylamino-metyl)-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid

15. —(E)-N-hydroksy-3-[1-(4-(((1H-indol-5-ylmetyl)-amino)-metyl)-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-acrylamid
16. —(E)-N-hydroksy-3-[1-(4-(((pyridin-4-ylmetyl)-amino)-metyl)-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
- 5 17. —(E)-3-[1-(4-aminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid
18. —(E)-N-hydroksy-3-[1-(4-pyridin-4-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
19. —(E)-N-hydroksy-3-[1-(4-(1H-pyrazol-4-yl)-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
20. —(E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(4-pyridin-4-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
21. —(E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(4-pyridin-3-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
- 10 22. —(E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(4-(1H-pyrazol-4-yl)-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
23. —(E)-3-[1-(bifenyl-3-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid
24. —(E)-N-hydroksy-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
25. —(E)-N-hydroksy-3-[1-(4-pyrazol-1-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
26. —(E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(5-pyridin-2-yl-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
- 15 27. —(E)-N-hydroksy-3-[1-(4-morfolin-4-ylmetyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
28. —(E)-N-hydroksy-3-[1-(4-(((2-hydroksy-etyl)-[2-(1H-indol-2-yl)-etyl]-amino)-metyl)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
29. —(E)-N-hydroksy-3-[1-(3-pyridin-4-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
30. —(E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(3-pyridin-4-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
- 20 31. —(E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(3-pyridin-3-yl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid
32. —(E)-N-hydroksy-3-[1-(3-(1H-pyrazol-4-yl)-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid og
33. —(E)-N-(2-amino-fenyl)-3-[1-(3-(1H-pyrazol-4-yl)-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylamid, og saltene derav.
- 25 Oppfinnelsen vedrører således
- I mer detalj angår aspekt 3 av denne oppfinnelsen salter 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,
- 30 (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 gruppe A og gruppe B som definert over i denne søknaden hydrobromsyre, fosforsyre, salpetersyre, svovelsyre, eddiksyre, sitronsyre, D-glukonsyre, benzosyre, 2-(4-hydroksybenzoyl)benzosyre, smørsyre, sulfosalisylsyre, maleinsyre, laurinsyre, eplesyre slik som (-)-L-eplesyre eller
- 35 (+)-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,
- 40 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,,

5 **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;

og hydratene eller et hydrat derav.

10 I en utførelsesform av aspekt 3 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 guanidiniumsalt, et litiumsalt, et magnesiumsalt, et kalsiumsalt, et kaliumsalt, et jernsalt, et ammoniumsalt og et trietylammoniumsalt eller et hydrat derav.

I en annen utførelsesform av aspekt 3 oppfinnelsen som skal fremheves angår foreliggende oppfinnelse et salt av

20 (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

Også i en annen utførelsesform av aspekt 3 oppfinnelsen som skal fremheves angår foreliggende oppfinnelse et salt av

30 (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 aspekt 3 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 aspekt 3 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, sulfosalisylysyre, maleinsyre, laurinsyre, epleysyre slik som (-)-L-epleysyre eller (+)-D-epleysyre, 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 aspekt 3 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, tiocyanisyre, 2,2-dikloreddiksyre, glyserofosforsyre, 1-hydroksy-2-naftoinsyre, salisylysyre, 4-aminosalisylysyre, glykolsyre, oleinsyre, glutarsyre, kanelisyre, kaproninsyre, isosmørsyre, propionsyre, kapronsyre, undekylensyre og ortoinsyre, eller et hydrat derav.

Også i enda en annen utførelsesform av aspekt 3 oppfinnelsen som skal fremheves 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 litiumsalt, et magnesiumsalt, et kalsiumsalt, et kaliumsalt, et jernsalt, et ammoniumsalt og et trietylammoniumsalt, eller et hydrat derav.

I enda en annen utførelsesform av aspekt 3 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 aspekt 3-oppfinnelsen som skal fremheves angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-N-hydroksey-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-hydroksey-etansulfonsyre, naftalen-2-sulfonsyre, naftalen-1,5-disulfonsyre, hydrojodsyre, cyklamsyre, tiocyanisyre, 2,2-dikloreddiksyre og glyserofosforsyre, eller et hydrat derav.

Også en enda en annen utførelsesform av aspekt 3-oppfinnelsen som skal fremheves angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-N-hydroksey-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 aspekt 3-oppfinnelsen som skal fremheves mer angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksey-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 aspekt 3-oppfinnelsen som skal fremheves mer angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-N-hydroksey-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-yl)-etyl)-metyl-amino)-metyl]-bensensulfonyl]-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 aspekt 3-oppfinnelsen som skal fremheves mer angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-N-hydroksey-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-yl)-etyl)-metyl-amino)-metyl]-bensensulfonyl]-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 aspekt 3-oppfinnelsen som skal fremheves mer angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-N-hydroksey-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-yl)-etyl)-metyl-amino)-metyl]-bensensulfonyl]-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 aspekt 3 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, 5 ravsyre, oksalsyre, stearinsyre, laurinsyre og metansulfonsyre, eller et hydrat derav.

Også i enda en annen utførelsesform av aspekt 3 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, 10 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 aspekt 3 oppfinnelsen som skal fremheves mer angår foreliggende oppfinnelse et salt av E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N- 15 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 aspekt 3 oppfinnelsen, som skal fremheves mer, angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N- 20 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 aspekt 3 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 25 med enhver syre valgt fra gruppen bestående av hydrobromsyre, fosforsyre, svovelsyre og metansulfonsyre, eller et hydrat derav.

Også i enda en annen utførelsesform av aspekt 3 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]- 30 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 utførelsesform av aspekt 3 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]- 35 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 aspekt 3 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.

5 I en utførelsesform av aspekt 3 oppfinnelsen, som særlig skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksey-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-yl)-etyl)-metyl-amino)-metyl]-bensensulfonyl]-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.

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

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

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

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

30 I enda en annen utførelsesform av aspekt 3 oppfinnelsen, som i særdeleshet skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksey-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.

35 I enda en annen utførelsesform av aspekt 3 oppfinnelsen, som i særdeleshet skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et salt av (E)-N-hydroksey-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 aspekt 3 oppfinnelsen som i særdeleshet skal fremheves, angår foreliggende oppfinnelse et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksey-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.

5

Som et illustrerende salt ifølge aspekt 3 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-hydroksey-akrylamid med fosforsyre,

10 et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksey-akrylamid med maleinsyre,

et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksey-akrylamid med malonsyre,

15 et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksey-akrylamid med oksalsyre,

et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksey-akrylamid med metansulfonsyre,

20 et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksey-akrylamid med eddiksyre,

et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksey-akrylamid med sitronsyre,

25 et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksey-akrylamid med fumarsyre,

et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksey-akrylamid med ravsyre,

30 et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksey-akrylamid med etansulfonsyre,

et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksey-akrylamid med glutaminsyre,

35 et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksey-akrylamid med salisylsyre,

et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksey-akrylamid med kaproninsyre,

et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksey-akrylamid med glutarsyre,

et syreaddisjonssalt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksey-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

- 5 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 aspekt 3 oppfinnelsen av denne oppfinnelsen kan ethvert valgt fra følgende gruppe nevnes:

- 10 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,
15 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,
20 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,
25 eller et hydrat derav.

Som et mer illustrerende salt ifølge aspekt 3 oppfinnelsen av denne oppfinnelsen kan ethvert valgt fra følgende gruppe nevnes:

- 30 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,
35 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,
40

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,

5 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.

10

Som et annet mer illustrerende salt ifølge aspekt 3 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,

15 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,

20 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.

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

30 I en utførelsesform av aspekt 3 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.

35 Også i en utførelsesform av aspekt 3 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.

40 I en ytterligere utførelsesform av aspekt 3 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 deriv.

5 Dessuten angår foreliggende oppfinnelse i en ytterligere utførelsesform av aspekt 3 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 deriv.

10 I en ytterligere utførelsesform av aspekt 3 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.

20 Dessuten angår foreliggende oppfinnelse i en ytterligere utførelsesform av aspekt 3 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 aspekt 3 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 deriv.

I en ytterligere utførelsesform av aspekt 3 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 deriv.

I en ytterligere utførelsesform av aspekt 3 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 deriv.

I en ytterligere utførelsesform av aspekt 3 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 deriv.

I en ytterligere utførelsesform av aspekt 3 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.

5 I en ytterligere utførelsesform av aspekt 3 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 aspekt 3 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.

10 I en ytterligere utførelsesform av aspekt 3 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.

15 I en ytterligere utførelsesform av aspekt 3 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 aspekt 3 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.

20 I en annen utførelsesform av aspekt 3 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.

25 Dessuten angår foreliggende oppfinnelse i en annen utførelsesform av aspekt 3 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.

30 I en ytterligere utførelsesform av aspekt 3 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.

35 Dessuten angår foreliggende oppfinnelse i en ytterligere utførelsesform av aspekt 3 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.

40 I en ytterligere utførelsesform av aspekt 3 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.

- 5 Dessuten angår foreliggende oppfinnelse i en ytterligere utførelsesform av aspekt 3 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 aspekt 3 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.

- 15 I en ytterligere utførelsesform av aspekt 3 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.

- 20 I en ytterligere utførelsesform av aspekt 3 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 aspekt 3 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.

- 25 I en ytterligere utførelsesform av aspekt 3 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 aspekt 3 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.

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

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

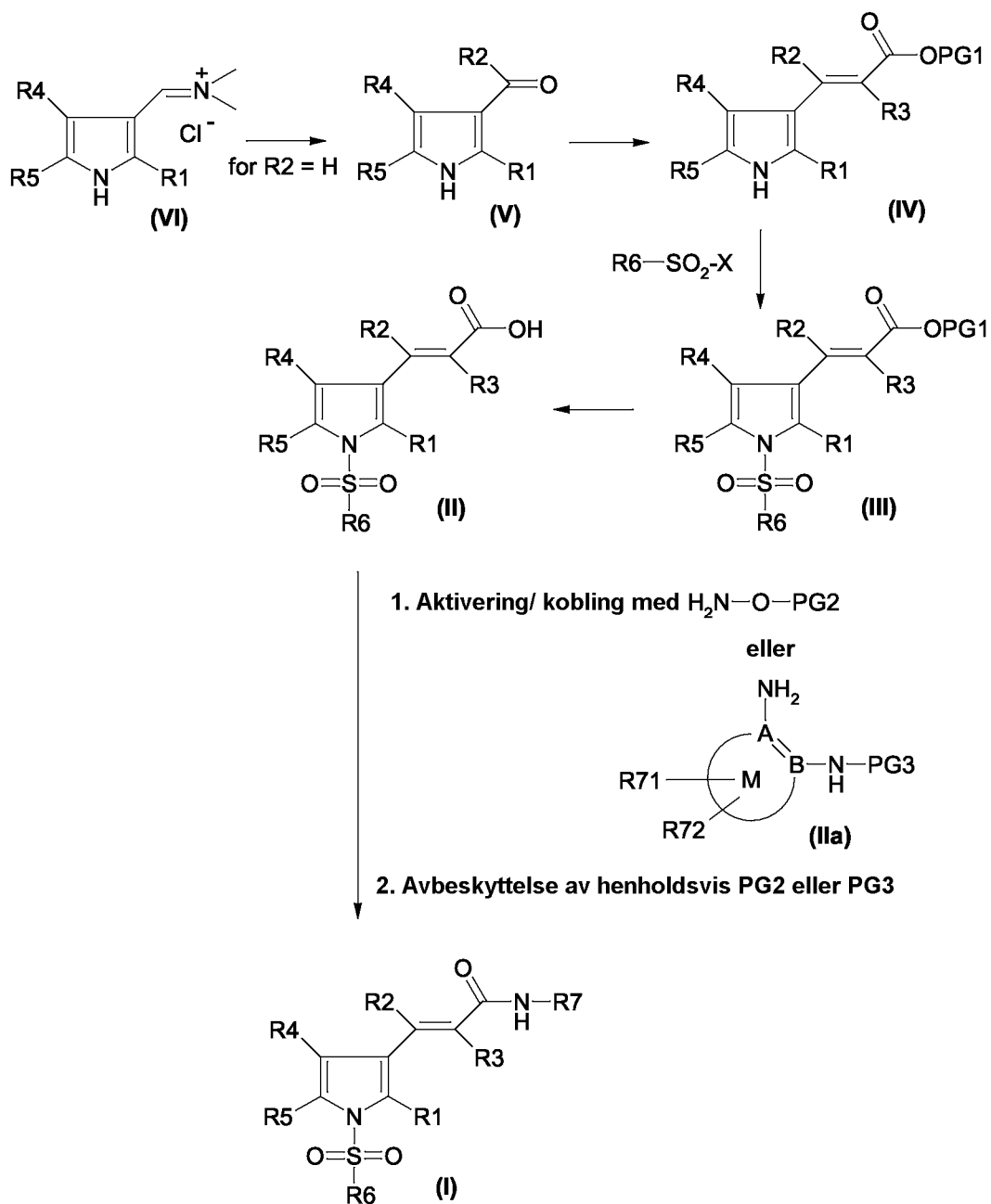
5 I en ytterligere særlig utførelsesform av aspekt 3-oppfinnelsen angår foreliggende oppfinnelse monometansulfonatsaltet av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid.

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

15 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.

20 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
25 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



5 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.

10 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-SO₂-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.

- 5 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-SO₂-X er kjent eller kan fremstilles på en kjent måte.

- 10 Forbindelser med formel II, hvor R1, R2, R3, R4, R5 og R6 har betydningene gitt over, kan kobles med forbindelser med formel H₂N-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
- 15 fagmannen. Typiske amidbindingskoblingsreagenser kjent for fagmannen, som kan nevnes, er for eksempel karbodiimider (f.eks. dicycloheksylkarbodiimid eller, fortrinnsvis, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimidhydroklorid), azodikarboksylderivater (f.eks. dietylazodikarboksyilat), uroniumsalter [f.eks. O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumtetrafluorborat eller O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium-heksafluorofosfat] og
- 20 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.

- 25 Forbindelser med formel H₂N-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.

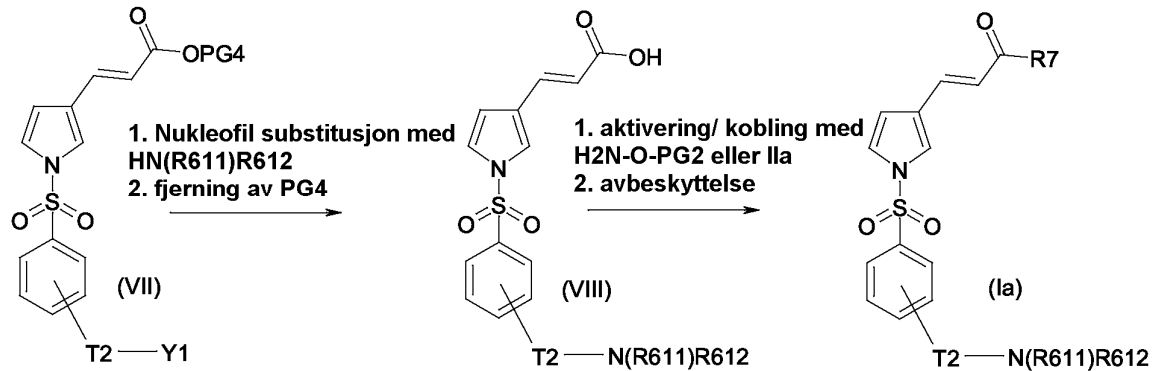
30

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.

- 35 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 substitusjonsreaksjon tilsvarende aminoforbindelser, som avbeskyttes ved fjerning av PG4 for å gi tilsvarende frie syrer med

formel VIII, hvilke kan kobles med forbindelser med formel H₂N-O-PG2 eller IIa, som beskrevet over for å gi, etter fjerning av PG2 og PG3, tilsvarende forbindelser med formel Ia.

Reaksjonsskjema 2:

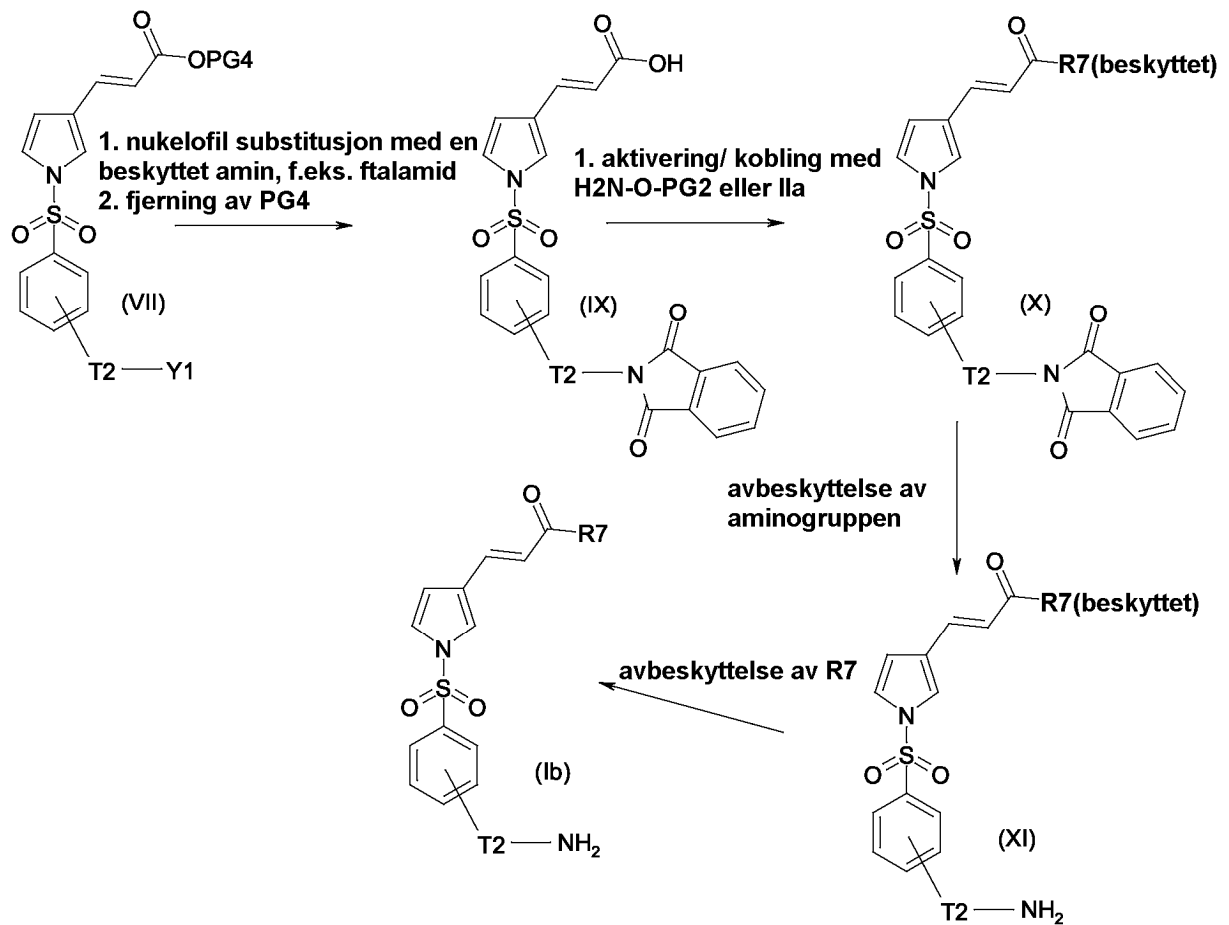


5

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 H₂N-O-PG2 eller IIa som beskrevet over for å gi tilsvarende forbindelser med formel X.

15

Reaksjonsskjema 3:



5 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.

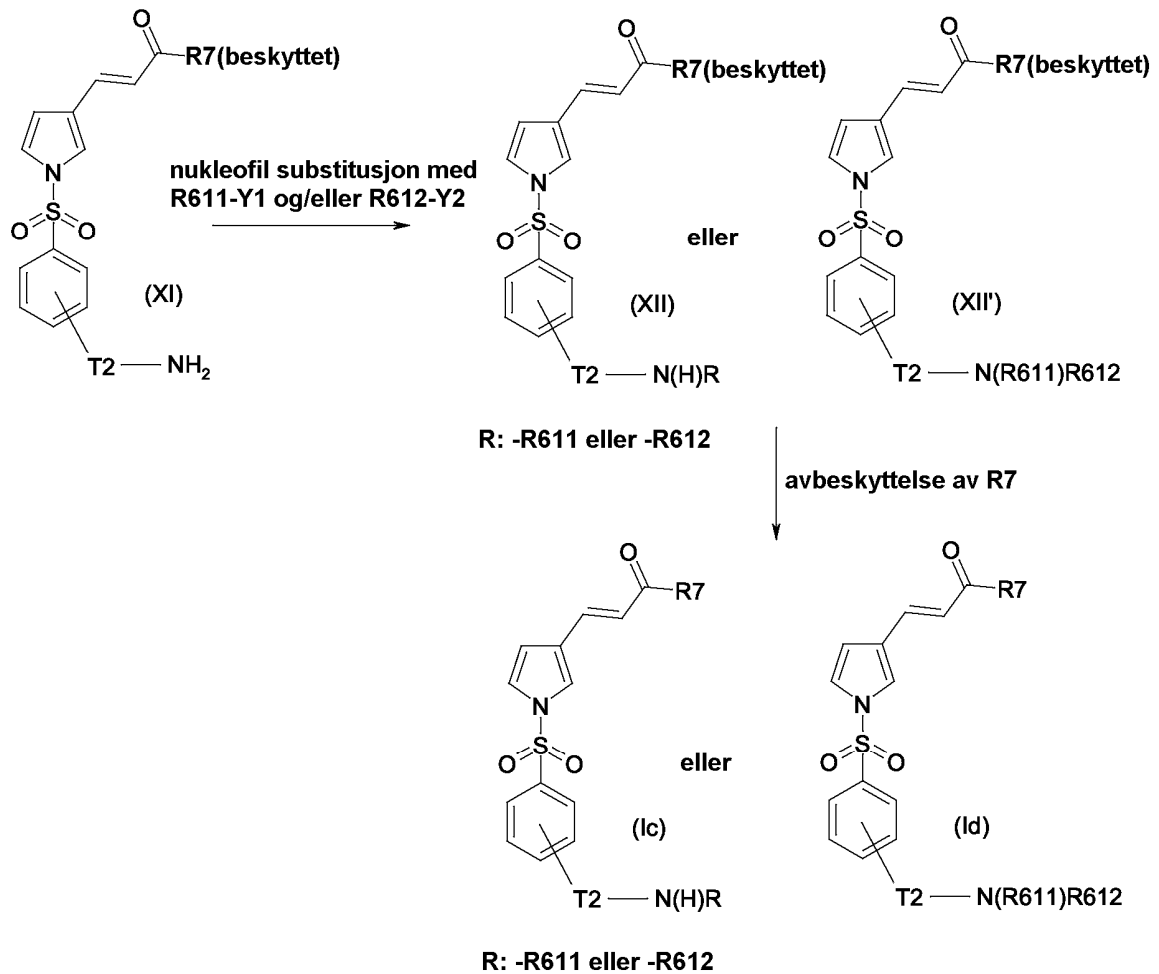
Forbindelser med formel Xi kan avbeskyttes for å gi tilsvarende forbindelser med formel Ib.

10 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'.

15

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

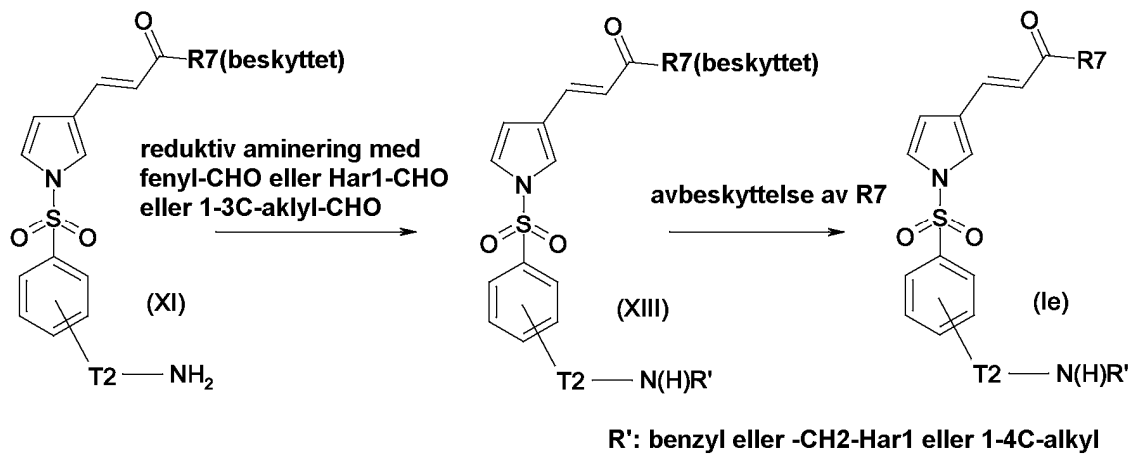
Reaksjonsskjema 4:



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.

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

Reaksjonsskjema 5:



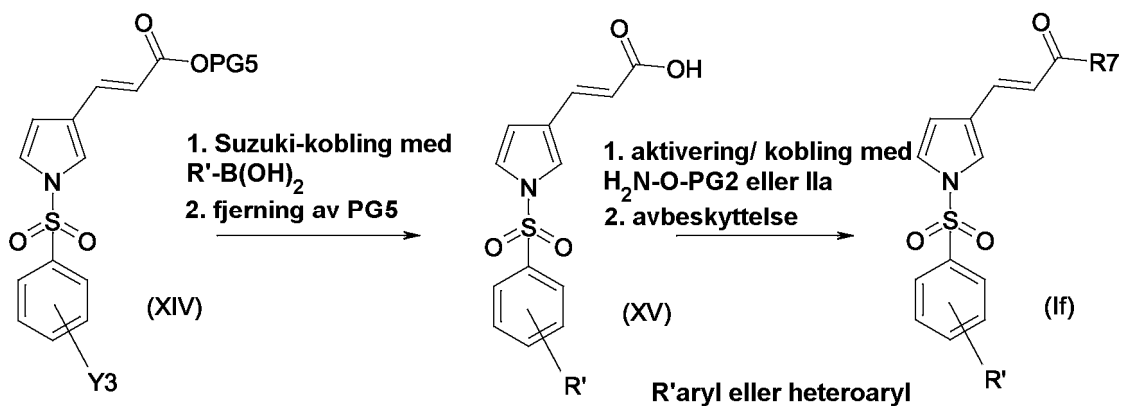
- 5 Forbindelser med formel VII kan oppnås ifølge synteseruten vist i reaksjonsskjema 1 og beskrevet over.

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.

10

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.

- 15 Reaksjonsskjema 6:

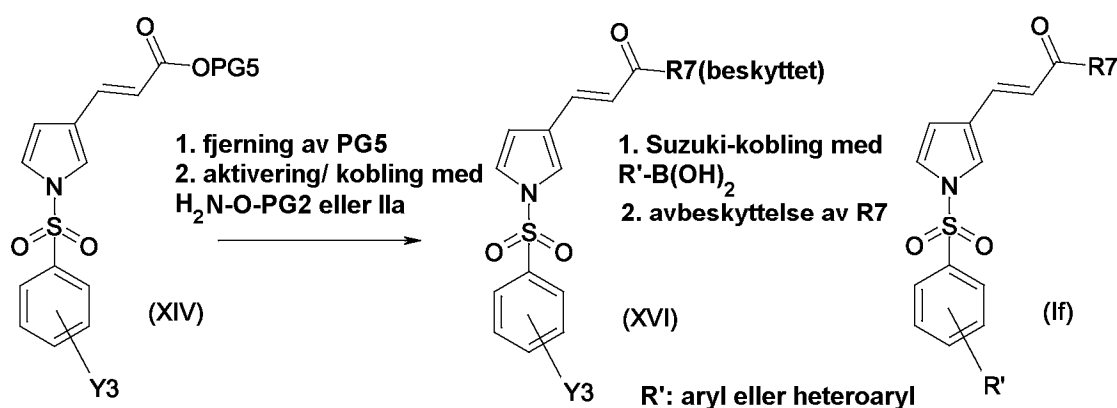


- 20 Som vist i reaksjonsskjema 6 kan forbindelser med formel XIV, hvor Y₃ er en egnet utgående gruppe, slik som f.eks. jod eller brom, og PG₅ står for en egnet midlertidig beskyttelsesgruppe for karboksylgruppen, for eksempel tert-butyl, reageres med borsyrer med formel R'-B(OH)₂, hvor R' er den

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 H₂N-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 H₂N-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 prosedyrer i faget.

Reaksjonene nevnt over kan enkelt utføres analogt med fremgangsmåtene kjent for fagmannen eller som beskrevet eksemplvis 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 beskyttelsesgrupper 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 ~~aspekt 3~~ 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 ~~aspekt 3~~ 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.

~~Føreliggende oppfinnelse vedrører også intermediatene (inklusive deres salter, stereoisomerer og salter av stereoisomerene), fremgangsmåter og prosesser, som er beskrevet her og som er nyttige i syntetiseringen av forbindelser ifølge denne oppfinnelsen. Føreliggende oppfinnelse vedrører således også prosesser beskrevet heri for fremstilling av forbindelser ifølge denne oppfinnelsen, hvilke prosesser omfatter ett eller flere trinn med omdannelse og/eller reaksjon av nevnte intermediater med de egnede reaksjonspartnerne under betingelser som beskrevet heri.~~

~~Etter detaljbeskrivelsen av oppfinnelsen er omfanget av føreliggende oppfinnelse ikke begrenset bare til disse beskrevne karakteristikk eller utførelsesformer. Som det vil være åpenbart for fagpersoner, kan modifiseringer, analogier, variasjoner, derivater, homologiseringer og tilpasninger til den beskrevne oppfinnelsen gjøres på grunnlag av fagkunnskap og/eller, særlig, på grunnlag av beskrivelsen (f.eks. den eksplisitte, implisitte eller iboende redegjørelse) av føreliggende oppfinnelse uten å avvike fra ånden og omfanget av denne oppfinnelsen som definert ved omfanget av de vedlagte krav.~~

De følgende eksemplene tjener til å illustrere ~~oppfinnelsen ytterligere uten å begrense den~~. 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 prosesseteknikker.

5

~~Enhver eller alle forbindelsene med formel I som er nevnt som sluttprodukter i de følgende eksemplene, samt deres salter, er en foretrukket gjenstand av foreliggende oppfinnelse.~~

10

~~I tillegg er ethvert eller alle saltene av forbindelsene med formel I som er nevnt som sluttprodukter i de følgende eksemplene, samt deres hydrater, en foretrukket gjenstand av foreliggende oppfinnelse.~~

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

15

Eksempler

Sluttprodukter

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

20 0,231 g (E)-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-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

25 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 %)

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆): ¹H-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

35 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. Blandingens filtreres. Filtratet inndampes. Residuet krystalliseres fra metanol for å gi 0,144 g av tittelforbindelsen som hvite krystaller.

MS (TSP): 307,0 (MH⁺, 100 %)

¹H-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

5 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

10 MS (ESI): 381,1 (MH⁺-CH₃NO₂, 100 %)

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

15 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.

20 Utbytte: 0,098 g, blekt røde krystaller

MS (ESI): 336,0 (MH⁺, 100 %)

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

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

0,116 g (2-((E)-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-allanoylamino)-fenyl)-karbamidsyre-*tert*-butylester (forbindelse A5) løses i 20 ml diklormetan ved omgivelsestemperatur. 2 ml trifluoreddiksyre (TFA) tilsettes, og løsningen omrøres i 93 timer. 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.

30 MS (ESI): 382,0 (MH⁺, 100 %)

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

35

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

Fremgangsmåten anvendt for fremstilling av denne forbindelsen er analog med fremgangsmåten beskrevet for forbindelse 5 med unntak av at produktet renses ved silikagelflashkromatografi, ved 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), CH₂Cl₂ (20 ml), TFA (2 ml).

Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 65 timer.

Utbytte: 0,037 g, hvite krystaller

5 MS (ESI): 382,0 (MH⁺)

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

10 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), CH₂Cl₂ (50 ml), TFA (5 ml). Reaksjonsbetingelser:

15 romtemperatur, 18 timer.

Utbytte: 0,061 g, hvite krystaller

MS (ESI): 444,0 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 4,90 (bs, utskiftbar, 2H); 6,58 (m, *J*₁ = 51,4 Hz, *J*₂ = 7,5 Hz, 3H); 6,71 (m, *J*₁ = 1,4 Hz, *J*₂ = 6,6 Hz, 1H); 6,90 (m, *J*₁ = 1,4 Hz, *J*₂ = 6,6 Hz, 1H); 7,40 (m, *J*₁ = 7,5 Hz, *J*₂ = 7,7 Hz, 6H);
20 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.

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

Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 20 timer.

Utbytte: 0,109 g, blekt røde krystaller

MS (ESI): 411,0 (MH⁺, 100 %)

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

35 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)-metyl]-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.

40 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

5 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:

10 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 reflux 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-

15 benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid oppnås.

1H-NMR (200 MHz, d6-DMSO): δ = 2,13 (s, 6 H, 2 CH₃), 3,46 (s, 2 H, CH₂), 6,15 (d, 1 H, J = 16,1 Hz, CH=CH), 6,57 (bs, 1 H, Ar-H), 7,29 (d, 1 H, J = 16,1 Hz, CH=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)

20

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.

25 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.

30

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.

35

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.

40

MH+ = 378,1

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

5 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

10

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

15

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 opnås i 69 % udbytte.

Smeltepunkt: 227,0-228,6 °C

20

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.

25

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.

30

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.

35

Smeltepunkt: 244,2-246,5 °C

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

40 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
5 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

10

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:

15 (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)
20 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

25 500 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, CH₃), 6,20 (d, 1 H, J = 15,8 Hz, CH=CH), 6,63 (bs, 1
30 H, Ar-H), 7,25-7,49 (m, 3 H, CH=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

35 500 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, CH₃), 2,52 (q, 2 H, J = 6,9 Hz, CH₂), 6,20 (d, 1 H, J = 15,8 Hz, CH=CH), 6,63 (bs, 1 H, Ar-H), 7,25-7,49 (m, 3 H, CH=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)

5 **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

10 vakuu. 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, CH=CH), 6,63 (bs, 1 H, Ar-H), 7,25-7,48 (m, 6 H, CH=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)

15 **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

20 tørkes i vakuu. 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, CH=CH), 6,62 (bs, 1 H, Ar-H), 7,32 (d, 1 H, J = 15,7 Hz, CH=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 =

25 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

30 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 vakuu. 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, CH₃), 6,19 (d, 1 H, J = 15,7 Hz, CH=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, CH=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 =

35 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. Fargeløse 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 isopropanol. 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-dimethylaminometyl-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 isopropanol og 600 µl vann. Denne løsningen settes til 5 200 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.

10 Ifølge dataene indikert over viser salter av (E)-3-[1-(4-dimethylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydroksy-akrylamid med omtrent en, eller mer persist, 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.

15 **Salter av (E)-3-[1-(4-dimethylaminometyl-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 20 acetone og 20 ml vann. Suspensjonen varmes til reflux og 3,7 ml metansulfonsyre tilsettes. Etter avkjøling til romtemperatur filtreres suspensjonen, vaskes med acetone (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, CH₃), 2,74 (s, 6 H, 2 CH₃), 4,38 (bs, 2 H, CH₂), 6,18 (d, 1 H, J = 15,5 Hz, CH=CH), 6,61 (bs, 1 H, Ar-H), 7,29 (d, 1 H, J = 15,5 Hz, CH=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)

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

(E)-3-[1-(4-dimethylaminometyl-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-dimethylaminometyl-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.

35 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:

- 5 200 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.

10

(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.

15

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.

25

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:

30

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.

35

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, CH₃), 2,39 (q, 2 H, J = 7,2 Hz, CH₂), 2,73 (s, 6 H, 2 CH₃), 4,38 (bs, 2 H, CH₂), 6,18 (d, 1 H, J = 15,0 Hz, CH=CH), 6,61 (bs, 1 H, Ar-H), 7,29 (d, 1 H, J = 15,0 Hz, CH=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, CH₃), 2,74 (s, 3 H, CH₃), 4,38 (d, 2 H, J = 4,7 Hz, CH₂), 6,17 (d, 1 H, J = 15,3 Hz, CH=CH), 6,60 (bs, 1 H, Ar-H), 7,22 – 7,37 (m, 4 H, 3 Ar-H, CH=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, CH₃), 2,74 (s, 3 H, CH₃), 4,38 (d, 2 H, J = 4,5 Hz, CH₂), 6,17 (d, 1 H, J = 16,2 Hz, CH=CH), 6,60 (bs, 1 H, Ar-H), 7,29 (d, 1 H, J = 15,0 Hz, CH=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 vakuu. 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-CH₃), 2,73 (s, 6 H, 2 CH₃), 4,38 (s, 2 H, CH₂), 6,17 (d, 1 H, J = 15,7 Hz, CH=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, CH=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, CH₃), 1,24 (bs, 24 H, 12 CH₂), 1,48 (m, 2 H, CH₂), 2,14 (s, 6 H, 2 CH₃), 2,18 (t, 2 H, J = 7,8 Hz, CH₂CO₂), 3,48 (s, 2 H, CH₂), 6,15 (d, 1 H, J = 15,5 Hz, CH=CH), 6,57 (bs, 1 H, Ar-H), 7,29 (d, 1 H, J = 15,5 Hz, CH=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 justeres 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 bestemmes 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. Dette tørkes den organiske fasen over natriumsulfat. Filtratet inndampes og tørkes under vakuum for å gi 0,951 g av tittelforbindelsen som et blekt grått fast stoff.

MS (TSP): 290,0 (M-H⁺, 100 %)

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

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

0,295 g (E)-3-(1-fenylmetansulfonyl-1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre (forbindelse B1), 0,152 g N-hydroksybenzotriazolhydrat (HOBt·H₂O) og 561 µl trietylamin løses i 20 ml N,N-dimetylformamid (DMF) ved romtemperatur. Deretter tilsettes det 0,601 g N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimidhydroklorid (EDC·HCl) og omrøres i 1 time ved romtemperatur. Deretter tilsettes 0,152 g O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-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 %)

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

A3 (E)-3-(1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-(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 krystallasjon fra vann og metanol.

Utgangsmaterialer: (E)-3-[1-(bifenyl-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre (forbindelse B2) (0,300 g), HOBt·H₂O (0,130 g), trietylamin (668 µl), DMF (20 ml), EDC·HCl (0,508 g), O-(tetrahydro-2H-pyran-yl)hydroksylamin (0,089 g). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 1 time; romtemperatur, 18 timer. Utbytte: 0,345 g, gråblekt fast stoff

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

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

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·H₂O (0,072 g), trietylamin (259 µl), DMF (10 ml), EDC·HCl (0,269 g), O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroksylamin (0,049 g). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 1 time; romtemperatur, 17 timer.

Utbytte: 0,187 g, blekt rødt fast stoff

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

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

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·H₂O (0,285 g), trietylamin (652 µl), DMF (25 ml), EDC·HCl (0,698 g), N-BOC-1,2,-fenylendiamin (0,286 g). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 1 time; romtemperatur, 2 timer.

Utbytte: 0,609 g, gråblekt fast stoff

MS (ESI): 481,7 (MH⁺, 100 %)

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

A6 {2-[(E)-3-[1-(fenylmetansulfonyl)-1-H-pyrrol-3-yl]-allanoylamino]-fenyl}-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·H₂O (0,090 g), trietylamin (295 µl), DMF (10 ml), EDC·HCl (0,315 g), N-BOC-1,2,-fenylendiamin (0,081 g). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 1 time; romtemperatur, 17 timer.

Utbytte: 0,218 g, gråblekt fast stoff

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

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

5 **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.

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

Utbytte: 0,285 g, gråblekt fast stoff

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

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

20 **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.

25 Utgangsmaterialer: (E)-3-[1-(4-dimetylamino-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre (forbindelse B3) (0,150 g), HOBt·H₂O (0,072 g), trietylamin (259 µl), DMF (10 ml), EDC·HCl (0,269 g), N-BOC-1,2,-fenylendiamin (0,049 g). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 1 time; romtemperatur, 21 timer.

Utbytte: 0,142 g, blekt rødt fast stoff

MS (ESI): 510,9 (MH⁺, 100 %)

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

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

35 825 mg (E)-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-yl)-etyl)-metyl-amino)-benzensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre (forbindelse B4), 165 mg HOBt·H₂O og 1,24 ml trietylamin løses i 70 ml DMF ved romtemperatur. Etterpå tilsettes 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 silikagelflashkromatografi 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-3-yl]-N-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid

5 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·H₂O (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;

10 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

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

20 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

25

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

30

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

35 **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

40 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.

5

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.

10

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.

15

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.

20

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.

25

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.

30

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-3-yl}-N-tetrahydro-pyran-2-yloksy)-akrylamid

35

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)-

40

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-metanolleluent.

5

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).

10 Utgangsmaterialer: (E)-3-(1-fenylmetansulfonyl-1H-pyrrol-3-yl)-akrylsyre-*tert*-butylester (forbindelse C2) (1,45 g), CH₂Cl₂ (80 ml), TFA (8 ml). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 2 timer.

Utbytte: 0,660 g, gråbleke krystaller

MS (TSP): 289,9 (M-H⁺, 100 %)

15 ¹H-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

20 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), CH₂Cl₂ (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⁺)

25 ¹H-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

30 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), CH₂Cl₂ (100 ml), TFA (10 ml). Reaksjonsbetingelser: romtemperatur, 16 timer.

35 Utbytte: 0,550 g, blekt rødt fast stoff

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

¹H-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)

40

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 %).

Blandingens refluxeres 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

5 Startende fra forbindelse C13 kan tittelforbindelsen oppnås ifølge forbindelse A1.

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

10 (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·H₂O (171 mg, 1,16 mmol) og trietylamin (2 ml) løses i DMF (100 ml) ved romtemperatur. Etter tilsetning av EDC·HCl (786 mg, 3,48 mmol) omrøres blandingen i 1,5 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-metanolleucent.

15

20

C1 (E)-3-[1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-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-toluensulfonylchlorid tilsettes og omrøres i 2,5 timer. Suspensjonen varmes sakte til romtemperatur, og 40 ml av mettet vandig natriumkloridløsning tilsettes. Blandingens ekstraheres med etylacetat. Den kombinerte organiske fasen tørkes over natriumsulfat (Na₂SO₄). 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.

25

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

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

35 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-toluensulfonylchlorid (1,19 g). Reaksjonsbetingelser: -30 °C, 30

40 min; -30 °C, 2,5 timer.

Utbytte: 1,45 g, fast blekt gult stoff

MS (TSP): 346,3 (M-H⁺, 100 %)

¹H-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-3-yl]-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-bifenylnsulfonylchlorid (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⁺ -C₄H₉, 100 %)

¹H-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-3-yl]-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-benzensulfonylchlorid (0,145 g). Reaksjonsbetingelser: -30 °C, 45 min; -30 °C, 2,5 timer.

Utbytte: 0,160 g, blekt rødt fast stoff

MS (ESI): 376,8 (MH⁺); 321,0 (MH⁺ -C₄H₉, 100 %)

¹H-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-3-yl]-akrylsyre-*tert*-butylester

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

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

5 (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

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

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

15 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**

20

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 reflukstempertur natten over. Tittelforbindelsen isoleres ved hjelp av kromatografi.

25

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

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

30

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.

35

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

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

40

C14 (E)-3-[1-[4-(morfolin-4-yl-metyl)-bensensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl]-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]-bensensulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl]-akrylsyre

(E)-3-[3-[4-([2-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-[2-(1H-indol-3-yl)-etyl]-amino)-metyl]-bensensulfonyl]-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.

10

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

5,29 g natriumhydrid 60 % suspenderes i 100 ml tetrahydrofuran under nitrogen ved $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. 27,81 g *tert*-butyldifosfonacetat settes til suspensjonen og varmes sakte til romtemperatur og omrøres i 30 minutter. Etterpå avkjøles blandingen igjen ved $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, og den tilsettes 5,24 g 1H-pyrrol-3-karbaldehyd (forbindelse E1) og omrøres ved $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 30 minutter. Suspensjonen varmes sakte til romtemperatur, og 200 ml vandig ammoniakk-løsning 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.

15

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

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

20

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

4,25 g av natriumhydrid (60 % styrke) suspenderes i 300 ml THF under nitrogen ved $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. 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 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, og den tilsettes 13,98 g 4-(brommetyl)-bensensulfonylchlorid og omrøres i 45 min. Deretter varmes den til romtemperatur og omrøres i 2 timer. Etter avkjøling til $0-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ tilsettes vann. Deretter ekstraheres blandingen med etylacetat, og den organiske fasen tørkes over natriumsulfat. Den organiske fasen inndampes under vakuum. Råproduktet renses ved silikagelflashkromatografi ved bruk av en gradient av heksan og etylacetat fra 9:1 - 7:1.

25

Utbytte: 17,21 g, fast blekt gult stoff

30

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

10 g (E)-3-[1-(4-brommetyl-bensensulfonyl)-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.

35

40

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

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

5 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.

10 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 D1 og 3-brom-benzensulfonylchlorid kan tittelforbindelsen oppnås analogt som beskrevet for forbindelse D4.

15

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 CH₂Cl₂. Den kombinerte organiske fasen tørkes over Na₂SO₄.

20 Deretter filtreres den og inndampes under vakuum. Råproduktet renses ved silikagelflashkromatografi ved anvendelse av petroleumseter/dietyler 1:1 eluent for å gi 3,01 g av tittelforbindelsen som et blekt gult fast stoff.

MS (EI): 95,1 (M⁺, 100 %)

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

25

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. Blandingens avkjøles til 0 °C, og den tilsettes

30 natriumtriacetoksyborhydrid (5,38 g, 25,38 mmol). Blandingens 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 silikagelflashkromatografi ved bruk av diklormetan-metanol-eluent.

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

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

40 MS (ESI): 123,3 (MH⁺, 100 %)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 3,55 (s, 3H) ; 3,63 (s, 3H) ; 6,82 (m, $J_1 = 1,4$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz , $J_3 = J_4 = 4,8$ 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)

5 **Kommersiell anvendbarhet**

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

10 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 histondeacetylasen hydrolysen av ϵ -acetylgruppen i lysinresiduer innenfor disse substratproteinene, som danner den frie aminogruppen i lysin.

15 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, 20 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-enzym), et utvalg av isoenzymer med høyest patofysiologisk relevans (f.eks. HDAC1-, 2-, 3-enzym) eller et enkelt isoenzym (f.eks. HDAC 1-enzymet). Uttrykket histondeacetylaseinhibitor 25 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.

30 Hemmingen av histondeacetylasen 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-isoenzym 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 35 karsinomcellelinjen HeLa, foretrukne. Disse nukleære ekstraktene inneholder klasse I- og klasse II-enzym, men er anriktet i klasse 1-enzym. For ekspresjon av rekombinante HDAC-isoenzymer er ekspresjonssystemer i pattedyr, som HEK293-celler, foretrukne. 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 40 koaktivatorer / plattformproteiner).

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

5

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 apoptose.

10

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

15

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 proteinaser ("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.

20

"Cytotoxicitet" betyr generelt stans av proliferasjon og/eller induksjon av apoptotisk celledød in vitro i pattedyrceller, særlig i humane kreftceller.

25

"Induksjon av differensiering" er definert som en prosess med celleomprogrammering som fører til en reversibel eller irreversibel cellesyklusstans i G0 og reekspresjon av et delsett av gener typisk for en viss spesialiserte normale celletype eller vev (f.eks. reekspresjon av melkefettproteiner og fett i pattedyrkarsinomceller).

30

Assays for kvantifisering av cellerproliferasjon, apoptose eller differensiering er velkjente for eksperter og teknikkens stand. For eksempel kvantifiseres metabolsk aktivitet forbundet med cellerproliferasjon 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 celleulære assay for

35

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.

40

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.

- 5 Heri beskrives ~~Oppfinnelsen vedrører videre~~ en fremgangsmåte for å hemme, behandle, bedre eller forebygge cellulær neoplasie ved administrasjon av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen til et pattedyr, spesielt et menneske som trenger slik behandling. En "neoplasie" er definert ved celler som viser aberrant celleproliferasjon og/eller -overlevelse og/eller en blokkering i differensiering. Uttrykket neoplasie omfatter "godartet neoplasie", som er beskrevet ved
- 10 hyperproliferasjon av celler, ute av stand til å danne en aggressiv, metastaserende tumor in-vivo, og, i kontrast, "ondartet neoplasie", 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.
- 15 Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes fortrinnsvis for behandlingen av ondartet neoplasie, også beskrevet som kreft, karakterisert ved at tumorceller til slutt metastaserer inn i distinkte organer eller vev. Eksempler på ondartet neoplasie behandlet med N-sulfonylpyrroliderivater 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,
- 20 endokrinkjertler (f.eks. skjoldbruskkjertelen og adrenalkorteksen), spiserøret, endometrium, kjønnseller, 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 neoplasie inkluderer nedarvet kreft, eksemplifisert ved retinoblastom og Wilms tumor. I tillegg inkluderer ondartet neoplasie primære tumorer i nevnte organer og tilsvarende
- 25 sekundære tumorer i fjerntliggende organer ("tumormetastaser"). Hematologiske tumorer er eksemplifisert ved aggressive og indolente former av leukemi og lymfom, nemlig ikke-Hodgkins sykdom, kronisk og akutt myeloisk leukemi (CML / AML), akutt lymfoblastisk leukemi (ALL), Hodgkins sykdom, multippelt myelom og T-cellelymfom. Også omfattet er myelodysplastisk syndrom, plasmacelleneoplasie, paraneoplastiske syndromer, kreft med ukjent primærsted, samt ondartede AIDS-relaterte sykdommer.
- 30

Det skal bemerkes at en kreftsykdom samt ondartet neoplasie 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 organstrukturen som til slutt fører til svikt i den bestemte organfunksjonen.

35

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

40 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 standardkrefterapeutika.

5 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

10 være mottakelige for behandling med disse forbindelsene, f.eks. andre- eller tredjelinje behandlingssykluser. Et iøyenfallende eksempel er gitt ved akutt promyelocyt leukemipasienter med PML-RAR α fusjonsprotein, resistent mot standardterapi med retinoider. Disse pasientene kan resensibiliseres for retinoider ved behandling med HDAC-hemmende legemidler som forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.

15

~~Oppfinnelsen tilveiebringer~~ Her-i 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

20 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

25 proliferative lidelser, aterosklerose og restenose,

(iv) akutte og kroniske inflammatoriske tilstander eller sykdommer og dermale tilstander slik som ulcerøs kolitt, Chrons sykdom, allergisk rhinitt, allergisk dermatitt, cystisk fibrose, kronisk obstruktiv bronkitt og astma,

(v) endometriose, uterinfibroider, endometriell hyperplasi og godartet prostatahyperplasi,

30 (vi) hjertedysfunksjon

(vii) hemming av immundepende 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

35 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

40 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 forbindelser ifølge denne oppfinnelsen i krystallinsk form.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også forbindelser ifølge denne oppfinnelsen isolert i renset eller hovedsaklig ren form, slik som f.eks. større enn omtrent 50 %, mer presist omtrent 60 %, mer presist omtrent 70 %, mer presist omtrent 80 %, mer presist omtrent 90 %, mer presist omtrent 95 %, mer presist omtrent 97 %, mer presist omtrent 99 vektprosent renhet bestemt ved kjente metoder i faget.

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 tablett og kapsler, samt suppositorer og andre farmasøytiske doseringsformer.

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

Oppfinnelsen omfatter videre en fremgangsmåteforbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i for 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 ~~Foreliggende oppfinnelse omfatter~~ 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 forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen, som fungerer ved å hemme histondeacetylase.

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

Her-i beskrives ~~Oppfinnelsen inkluderer~~ 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 sammensetninger 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 sammensetninger 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 sammensetninger 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 neoplas, 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 for behandlingen av en sykdom forskjellig fra cellulær neoplas 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 Oppfinnelsen vedrører 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 vedrører 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 fortynningsmiddel.

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

10 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 neoplasia, f.eks. kreft, slik som f.eks. enhver av kreftsykdommene beskrevet heri over.

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

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

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

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

25 Oppfinnelsen vedrører videre anvendelsen av en farmasøytisk sammensetning omfattende en eller flere av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen 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.

30 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.
35 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 hjelpestoffer 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.

10

Fagmannen er velkjent med hjelpestoffer, vehikler, eksipienser, fortynningsmidler, bærere eller adjuvantia som er egnet for de ønskede farmasøytiske formuleringene, preparatene eller sammensetningene 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.

15

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.

20

For eksempel kan forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kombineres med standard terapeutiske midler eller stråling anvendt i behandlingen av sykdommene som nevnt tidligere.

25

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.

30

Eksempler på kjente kjemoterapeutiske antikreftmidler hyppig anvendt i kombinasjonsterapi omfatter, men er ikke begrenset til, (i) alkyliserings-/karbamyliseringsmidler, slik som Cyklofosamid (Endoxan®), Ifosfamid (HoloXan®), Tiotepa (Thiotepa Lederle®), Melfalan (Akeran®) 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-

40

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 (Farnitrexat®) eller premetrexed (Alimta®).

5

Eksempler på målspesifikke antineoplastiske legemiddelklasser 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 / Bortezomib (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 (Erbix®) 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.

25

Andre kjente målspesifikke antineoplastiske midler 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 α 2 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.

30

35

Som typiske antineoplastiske midler 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, 5 DEXRAZOXAN, DOCETAXEL, DOXIFLURIDIN, DOKSORUBICIN, DROLOXIFEN, DROSTANOLON, EDELFOSSIN, 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, 10 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, 15 NARTOGRASTIM, NEBAZUMAB, NEDAPLATIN, NILUTAMID, NIMUSTIN, OKTREETID, ORMELOXIFEN, OKSALIPLATIN, PAKLITAXEL, PALIVIZUMAB, PANITUMUMAB, PATUPILON, PAZOPANIB, PEGASPARGASE, PEGFILGRASTIM, PEMETREXED, PENTETREETID, PENTOSTATIN, PERFOFOSFAMID, PIPOSULFAN, PIRARUBICIN, PLICAMYCIN, PREDNIMUSTIN, PROCARBAZIN, PROPAGERMANIUM, PROSPIDIUM KLORID, RALOXIFEN, RALTITREXED, 20 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, 25 TREOSULFAN, TRIAZIQUON, TRIMETREXAT, TRIPTORELIN, TROFOSFAMID, UREDEPA, VALRUBICIN, VATALANIB, VANDETANIB, VERTEPORFIN, VINBLASTIN, VINKRISTIN, VINDESIN, VINOURELBIN, VOROZOL og ZEVALIN.

Antikreftmidlene nevnt heri over som kombinasjonspartnere med forbindelsene ifølge denne 30 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 35 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 40 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.

- 5 Et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse er således en kombinasjon 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
- 10 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.

I denne sammenhengen vedrører foreliggende oppfinnelse videre en kombinasjon omfattende

15 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.

20 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

25 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

30 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

35 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

40 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.

5 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.

10

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 histondeacetylasen, spesielt en av sykdommene nevnt heri, f.eks. godartet eller ondartet neoplasi, særlig kreft, i likhet med enhver av kreftsykdommene nevnt heri.

15

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.

20

25 Et ytterligere aspekt 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
30 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 histondeacetylasen.

30

Et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse er et kit-av-deler omfattende en doseringsenhet av en
35 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 histondeacetylasen, slik som, for eksempel, godartet eller ondartet neoplasi, f.eks. kreft.

35

40

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 enhetsdoseringsform 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 vedrører 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 kitted 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 sykdommer forskjellige fra cellulær neoplasi, som indikert over, særlig kreft, slik som f.eks. enhver av kreftsykdommene beskrevet over.

5

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

10

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

15

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.

20

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.

25

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 antitumor midler, slik som f.eks. ethvert av dem nevnt heri.

30

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 antitumor midler, slik som f.eks. ethvert av dem nevnt heri.

35

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre en kommersiell pakning omfattende ett eller flere kjemoterapeutiske og/eller målspesifikke antitumor midler, 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.

40

Videre er også et aspekt ved foreliggende oppfinnelse en en kombinasjon ifølge oppfinnelsen for anvendelse fremgangsmåte for 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 fremgangsmåte for 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 en fremgangsmåte for 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 en fremgangsmåte for 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.

5 Adminstrasjonen 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.

10 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,
15 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 størrelsesordenen som er vanlig for histondeacetylaseinhibitorer. Topiske applikasjonsformer (slik som salver) for behandling
20 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 medisinerings, særlig den optimale dosen og
25 administrasjonsmåten av de aktive forbindelsene nødvendig i hvert tilfelle, kan bestemmes av en fagmann på grunnlag av hans/hennes fagkunnskap.

Biologiske undersøkelser

30 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 MgCl₂, 0,2 mM EDTA, 0,5 mM PefaBloc og 0,5 mM DTT) og omrørt i 30 min på is. Etter
35 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, lyses 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.

Fluorimetrisk 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 fortykning (= 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 deacetylte peptidet. For beregningen av IC₅₀-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 IC₅₀-verdiene til forbindelsene for HDAC-hemmende aktivitet ble bestemt fra konsentrasjon-effektkurvene ved hjelp av ikke-lineær regresjon.

Den HDAC-hemmende aktiviteten uttrykt ved IC₅₀-verdier for utvalgte forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er vist i den følgende tabell 1, hvor forbindelsenes numre tilsvarer eksemplens 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

- 5 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 aktivitet.
- 10 Rekombinant humant HDAC1 uttrykket i Hek293-celler hemmes av eksempel 3, 4, 5, 7, 8 til 11, 24, 25, 27 og 28 med en IC₅₀ ≥ 0,95 nM.

Cellulært histon H3-hyperacetyleringsassay:

- 15 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 acetylerert lysin 23 eller alternativt, acetylerert 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).
- 20 5x10³ 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 %
- 25 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 Na₂HPO₄, 0,31 mM KH₂PO₄, 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 EC₅₀-bestemmelse bestemmes prosenten med positive celler som viser nukleær fluorescens og EC₅₀-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 kontroll inkludert.

Den cellulære potensen til histonhyperacetylering uttrykket ved EC₅₀-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 cytotoxissassay:

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 IC₅₀-verdiene til forbindelsene for cytotoxisk aktivitet bestemmes fra konsentrasjon-effektkurvene ved hjelp av ikke-lineær regresjon.

For kombinasjonsekspesimenter ble eksempler 3, 9, 10 og 24 rundt IC₅₀-konsentrasjonen (som bestemt fra Alamar Blue-assayet) testet i kombinasjon med respektive antikreftmidler Taxol, Docetaxel, 5-Fu, Irinotecan, Doksorubicin, Karboplatin, Cisplatin, Gemcitabin, Mafosamid og Trail ved variable konsentrasjoner. Konsentrasjonen av eksempler anvendt i disse kombinasjonsekspesimenterne 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. IC₅₀-verdiene til disse kombinasjonene ble bestemt fra konsentrasjon-effektkurvene og sammenlignet med IC₅₀-verdiene til celler behandlet kun med antikreftmidlet.

For bestemmelse av cellesyklusavhengig cytotoxissitet ble RKO exop21-cellesystemet anvendt (Schmidt et al. Oncogene 19: 2423-2429, 2000). Kort beskrevet ble celler med / uten p21^{waf1}-ekspresjon (2x10⁴ celler/brønn indusert, 6x10³ celler/brønn ikke-indusert) behandlet med eksemplene i

72 h og metabolsk aktivitet kvantifisert som beskrevet over. Ekspresjonen av p21^{waf1} ble induisert ved behandling med Pronasteron A som forårsaker en fullstendig proliferasjonsstans av RKO-celler i G1- og G2-fasene i celledelingssyklusen.

- 5 Den antiproliferative / cytotoksiske potensen uttrykket ved IC₅₀-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

10

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.

- 15 Gjennomsnittlige IC₅₀-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.

- 20 Hvert av eksemplene 3, 9, 10 og 24 kombineres ved omtrent sin IC₅₀ -konsentrasjon med et anti-kreftmiddel valgt fra gruppen bestående av etablerte kjemoterapeutiske og målspesifikke antikreftmidler, 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 camptothecinanalogue (som Irinotecan) eller et antracyklin (som Doksorubicin), i en ytterligere utførelsesform, med et alkyleringsmiddel / karbamyleringsmiddel, slik som f.eks. Mafosfamid,
- 25 i en ytterligere utførelsesform, 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 IC₅₀ av det kjemoterapeutiske midlet), mens synergisme derimot er meget sannsynlig med Trail i A549-cellelinjemodellen.

5 Ved bruk av prolifererte og stansede RKO-kolonkarsinomceller med betinget p21^{waf1}-ekspressjon 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 cytotoxicitet

10

Forbindelse	RKO-prolifisering 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

15 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-celleyrkingsskåler 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

20 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.

25 MDA-MB468-celler behandles med eksempel 3, 9, 10 og 24 ved de respektive IC₅₀- og 2 x IC₅₀-konsentrasjoner (som bestemt i cytotoxicitetsassayer) 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.

30

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

5 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 3×10^3 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

10 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

15 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 50 μM 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.

20

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

25

Tabell 6: Apoptoseinduksjon

Forbindelse	cpu @ 10 μ M
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-hydrokseyakrylamid,

5 (E)-N-hydroksey-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-hydrokseyakrylamid og

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

med en syre valgt fra gruppen bestående av

10 hydrobromsyre, fosforsyre, salpetersyre, svovelsyre, eddiksyre, sitronsyre, D-glukonsyre, benzosyre, 2-(4-hydrokseybenzoyl)benzosyre, smørsyre, sulfosalisylyre, maleinsyre, laurinsyre, epleysyre slik som (-)-L-epleysyre eller (+)-D-epleysyre, fumarsyre, ravsyre, oksalsyre, vinsyre slik som (+)-L-vinsyre eller (-)-D-vinsyre eller meso-vinsyre, embonsyre, stearinsyre, toluensulfonsyre, metansulfonsyre, 3-hydroksey-2-naftoinsyre,

15 adipinsyre, L-askorbinsyre, L-asparaginsyre, benzensulfonsyre, 4-acetamido-benzosyre, (+)-kamfersyre, (+)-kamfer-10-sulfonsyre, kaprylsyre (oktansyre), dodekylsulfonsyre, etan-1,2-disulfonsyre, etansulfonsyre, 2-hydroksey-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-

20 disulfonsyre, naftalen-2-sulfonsyre, nikotinsyre, palmitinsyre, pyroglutaminsyre slik som L-pyroglutaminsyre, hydrojodsyre, cyklamsyre, tiocyanysyre, 2,2-dikloreddiksyre, glyserofosforsyre, 1-hydroksey-2-naftoinsyre, salisylyre, 4-aminosalisylyre, glykolsyre, oleinsyre, glutarsyre, kanelysyre, kaproninsyre, isosmørsyre, propionsyre, kapronysyre, undekylensyre og orotinsyre,

eller

25 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.

30 **2.** Forbindelse ifølge krav 1 som er et salt av (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydrokseyakrylamid 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

35 L-melkesyre, malonsyre, cyklamsyre, salisylyre, 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

40 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-hydrokseyakrylamid 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-hydrokseyakrylamid 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-hydrokseyakrylamid 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-hydrokseyakrylamid 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-hydrokseyakrylamid med metansulfonsyre eller et hydrat derav.
8. Forbindelse ifølge krav 1 som er (E)-3-[1-(4-dimetylaminometyl-benzensulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-hydrokseyakrylamidmesylat.
9. Forbindelse ifølge krav 1 som er et syreaddisjonssalt av (E)-N-hydroksey-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 sammensetninger for behandling, forebygging eller bedring av godartet eller ondartet neoplasi, slik som f.eks. kreft.

5

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

10

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

15

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.

20

17. Kombinasjon ifølge krav 16~~Fremgangsmåte for~~ anvendelse 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 kronologisk forskjøvet til nevnte pasient som trenger det

25

~~en mengde av en første aktiv forbindelse, som er en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, og~~

30

~~en mengde av minst en andre aktiv forbindelse, nevnte andre aktive forbindelse er et antikreftmiddel valgt fra gruppen bestående av kjemoterapeutiske antikreftmidler og målspesifikke antikreftmidler, hvori mengdene av den første aktive forbindelsen og nevnte andre aktive forbindelse kombinasjonen ifølge krav 16 resulterer i en terapeutisk effekt.~~

35

18. Kobinasjonen eller fremgangsmåten ifølge krav 16 ~~eller 17~~, hvori nevnte kjemoterapeutiske antikreftmidler er valgt fra (i) alkyleringsmidler/karbamyleringsmidler, inklusive Cyklofosamid, Ifosamid, 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,

40

samt formuleringer og konjugater derav, og eptiloner, 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 eller fremgangsmåten ifølge krav 16, 17 eller 18,~~ 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-allylamino-geldanamycin (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-deoksytytidinderivatet Decitabin og 5-Azacytidin; alanosin; cytokiner inklusive interleukin-2; interferoner inklusive interferon α 2 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 eller fremgangsmåten ifølge krav 16, 17 eller 18,~~ 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. ~~Anvendelse, fremgangsmåte eller k~~Kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene ~~13,~~ 14, 46 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, larynx og hypofarynx, mesoteliom, sarkom, eggstokk, pankreas, prostata, rektum, urinvei, tynntarm, bløtvev,

testikler, magesekk, hud, urinlederen, vagina og vulva;
nedarvet kreft, retinoblastom og Wilms tumor;
leukemi, lymfom, ikke-Hodgkins sykdom, kronisk og akutt myeloisk leukemi, akutt lymfoblastisk
leukemi, Hodgkins sykdom, multippelt myelom og T-cellelymfom;

- 5 myelodysplastisk syndrom, plasmacelleneoplasi, paraneoplastiske syndromer, kreft med ukjent primærsted og ondartede AIDS-forbundne sykdommer.