



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3558981 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 451/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.10.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.05.26
(86)	European Application Nr.	17832250.9
(86)	European Filing Date	2017.12.21
(87)	The European Application's Publication Date	2019.10.30
(30)	Priority	2016.12.22, FI, 20166024
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA ; ME
	Designated Validation States:	MA
(73)	Proprietor	Orion Corporation, Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland
(72)	Inventor	DIN BELLE, David, Louhentie 13 A 5, FI-02130 Espoo, Finland MÄKELÄ, Mikko, Hirsikalliontie 7 A 1, FI-02710 Espoo, Finland PASSINIEMI, Mikko, Poutuntie 3 A 4, FI-00400 Helsinki, Finland PIETIKÄINEN, Pekka, Aallonkohina 6 E 51, FI-02320 Espoo, Finland RUMMAKKO, Petteri, Haagankaari 12, FI-02580 Siuntio, Finland TIAINEN, Eija, Ruutikatu 3 A 17, FI-02650 Espoo, Finland VAISMAA, Matti, Alberganesplanadi 2 A 10, FI-02600 Espoo, Finland WOHLFAHRT, Gerd, Vattuniemenkatu 14 C 35, FI-00210 Helsinki, Finland

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

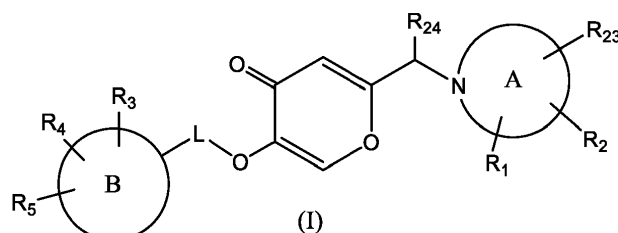
(54) Title **PYRAN DERIVATIVES AS CYP11A1 (CYTOCHROME P450 MONOOXYGENASE 11A1) INHIBITORS**

(56) References
Cited: WO-A1-2014/202827
WO-A2-03/074450
WO-A2-2004/076445

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

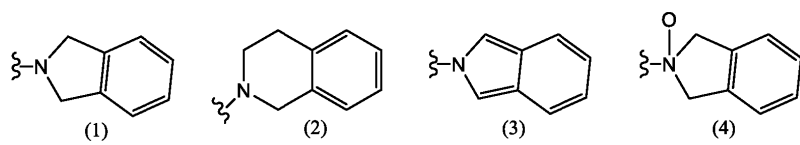
3558981

1

Patentkrav**1. Forbindelse av formel (I)**

hvor

- 5 ring B er en 4-10-leddet monosyklisk eller bisyklisk ring som inneholder 0-4 heteroatomer, som er uavhengig av hverandre valgt blant N, O eller S
ring A er en hvilken som helst av de følgende grupper



- 10 L er fraværende, -CH₂-, -CH₂-CH₂- eller -CH₂-CH₂-CH₂-, eller dersom ring A er (1), kan L også være -C(O)-CH₂-;

R₁ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy, halogen, cyano, nitro, halo-C₁₋₇-alkyl, halo-C₁₋₇-alkoksy eller C₁₋₇-alkyltio;

R₂ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, halogen, hydroksy, halo-C₁₋₇-alkyl, nitro, halo-C₁₋₇-alkoksy eller tiol;

- 15 eller R₁ og R₂, sammen med karbonatomene de er festet til, danner en fusjonert 1,3-dioksolring;

- 20 R₃ er hydrogen, halogen, nitro, cyano, okso, C₁₋₇-alkyl, C₂₋₇-alkenyl, C₃₋₇-sykloalkyl, hydroksy-C₃₋₇-sykloalkyl, C₁₋₇-alkoksy, hydroksy-C₁₋₇-alkyl, halo-C₁₋₇-alkyl, cyano-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkyltio, aminokarbonyl-C₂₋₇-alkenyl, halo-C₁₋₇-alkyltio, C₁₋₇-alkoksykarbonyl-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksykarbonyl-C₂₋₇-alkenyl, =NSO₂-R₂₀, -S(O)-C₁₋₇-alkyl, -S(O)(NR₁₄)(R₂₂), -S(NR₁₅)(C₁₋₇-alkyl), -C(S)NR₁₈R₁₉, -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈, -D-NR₉R₁₀, -SO₂R₁₁, valgfritt substituert 3-10-leddet karbosyklil, valgfritt substituert 3-10-leddet karbosyklil-C₁₋₇-alkyl, valgfritt substituert 4-10-leddet heterosyklil eller valgfritt substituert 4-10-leddet heterosyklil-C₁₋₇-alkyl;
- 25

3558981

2

- R₄ er hydrogen, halogen, hydroksy, C₁₋₇-alkyl, halo-C₁₋₇-alkyl eller okso;
 R₅ er hydrogen, halogen eller C₁₋₇-alkyl;
 R₆ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, C₂₋₇-alkenyl, C₃₋₇-sykloalkyl, hydroksy-C₁₋₇-alkyl, cyano-C₁₋₇-alkyl, -C₁₋₇-alkyl-O-C(O)C₁₋₇-alkyl eller valgfritt substituert 4-10-leddet heterosyklil;
 5 R₈ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, C₂₋₇-alkenyl, C₃₋₇-sykloalkyl, C₁₋₇-alkoksy, halo-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkylkarbonyl, C₁₋₇-alkoksykarbonyl, -C₁₋₇-alkyl-O-C(O)-C₁₋₇-alkyl, -C₁₋₇-alkyl-SO₂(C₁₋₇-alkyl), -N=S(O)(C₁₋₇-alkyl)(C₁₋₇-alkyl) eller valgfritt substituert 4-10-leddet heterosyklil;
 10 R₉ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, C₃₋₇-sykloalkyl, C₁₋₇-alkylkarbonyl, -SO₂(C₁₋₇-alkyl) eller -SO₂(C₃₋₇-sykloalkyl);
 R₁₁ er C₁₋₇-alkyl, C₂₋₇-alkenyl, C₃₋₇-sykloalkyl, halo-C₁₋₇-alkyl, cyano-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkyl, -NR₁₂R₁₃, valgfritt substituert 3-10-leddet karbosyklil eller valgfritt substituert 4-10-leddet heterosyklil;
 15 R₁₂ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, hydroksy-C₁₋₇-alkyl, cyano-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy, C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkyl eller C₁₋₇-alkylkarbonyl;
 R₇, R₁₀, R₁₃, R₁₈ og R₁₉ er uavhengig av hverandre hydrogen, C₁₋₇-alkyl eller C₃₋₇-sykloalkyl;
 R₁₄ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkylkarbonyl eller -SO₂R₂₁;
 20 R₁₅ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, C₃₋₇-sykloalkyl, C₁₋₇-alkylkarbonyl, -SO₂R₁₇;
 R₁₇ er C₁₋₇-alkyl eller et valgfritt substituert 3-10-leddet karbosyklil;
 R₂₀ og R₂₁ er, uavhengig av hverandre, C₁₋₇-alkyl, C₃₋₇-sykloalkyl eller valgfritt substituert 3-10-leddet karbosyklil;
 R₂₂ er C₁₋₇-alkyl eller C₃₋₇-sykloalkyl;
 25 R₂₃ er hydrogen eller okso;
 R₂₄ er hydrogen eller C₁₋₇-alkyl;
 D er fraværende, C₁₋₇-alkyl eller C₂₋₇-alkenyl;
 hvor den valgfri substitusjon i hver forekomst velges fra 1-3 substituenten uavhengig av hverandre valgt blant C₁₋₇-alkyl, halogen, hydroksy, C₁₋₇-alkoksy, C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksykarbonyl eller okso; og
 30 hvor heterosyklilgruppen i hver forekomst har 1-4 heteroatomer som uavhengig av hverandre velges blant N, O og S;
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

3558981

3

forutsatt at forbindelsen ikke er

2-[(3,4-dihydro-2(1*H*)-isokinoliny)l)metyl]-5-[(2,5-dimetylphenyl)metoksy]-4*H*-pyran-4-on;

5 5-[(2,4-diklorfenyl)metoksy]-2-[(3,4-dihydro-2(1*H*)-isokinoliny)l)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

5-[(3-klorfenyl)metoksy]-2-[(3,4-dihydro-2(1*H*)-isokinoliny)l)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-dihydro-2(1*H*)-isokinoliny)l)metyl]-5-[(4-metylphenyl)metoksy]-4*H*-pyran-4-on;

10 5-[(3,4-diklorfenyl)metoksy]-2-[(3,4-dihydro-2(1*H*)-isokinoliny)l)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-dihydro-2(1*H*)-isokinoliny)l)metyl]-5-[(3-fluorfenyl)metoksy]-4*H*-pyran-4-on;

15 2-[(3,4-dihydro-2(1*H*)-isokinoliny)l)metyl]-5-(1-naftalenylmetoksy)-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-dihydro-2(1*H*)-isokinoliny)l)metyl]-5-[[3-(trifluormetyl)fenyl]-metoksy]-4*H*-pyran-4-on;

5-[(2-klorfenyl)metoksy]-2-[(3,4-dihydro-2(1*H*)-isokinoliny)l)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

20 5-[(2-klor-6-fluorfenyl)metoksy]-2-[(3,4-dihydro-2(1*H*)-isokinoliny)l)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

5-[(4-klorfenyl)metoksy]-2-[(3,4-dihydro-2(1*H*)-isokinoliny)l)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

25 5-[(4-bromfenyl)metoksy]-2-[(3,4-dihydro-2(1*H*)-isokinoliny)l)metyl]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-dihydro-2(1*H*)-isokinoliny)l)metyl]-5-[(2-fluorfenyl)metoksy]-4*H*-pyran-4-on;

2-[(3,4-dihydro-2(1*H*)-isokinoliny)l)metyl]-5-[(2-metylphenyl)metoksy]-4*H*-pyran-4-on;

30 2-[(3,4-dihydro-2(1*H*)-isokinoliny)l)metyl]-5-(fenylmetoksy)-4-*H*-pyran-4-on;

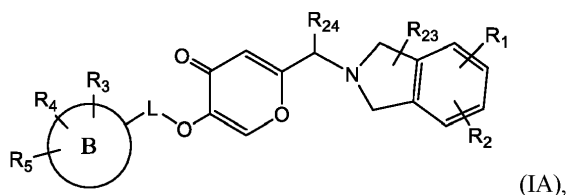
2-[(3,4-dihydro-2(1*H*)-isokinoliny)l)metyl]-5-[[4-(trifluormetyl)fenyl]-metoksy]-4*H*-pyran-4-on;

3558981

4

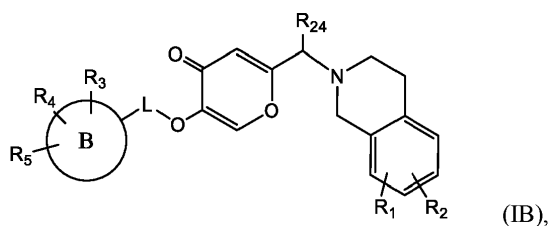
- Metyl-4-(((6-((3,4-dihydroisokinolin-2(1H)-yl)metyl)-4-okso-4H-pyran-3-yl)oksy)metyl)benzoat;
 2-[(3,4-dihydro-2(1H)-isokinolinyl)metyl]-5-[(4-fluorfenyl)metoksy]-4H-pyran-4-on;
 5 2-[(3,4-dihydro-2(1H)-isokinolinyl)metyl]-5-[(3,5-dimetoksyfenyl)metoksy]-4H-pyran-4-on;
 2-[(3,4-dihydro-2(1H)-isokinolinyl)metyl]-5-[(3-nitrofenyl)metoksy]-4H-pyran-4-on;
 Metyl-5-(((6-((3,4-dihydroisokinolin-2(1H)-yl)metyl)-4-okso-4H-pyran-3-yl)oksy)metyl)furan-2-karboksylat;
 10 2-[(3,4-dihydro-2(1H)-isokinolinyl)metyl]-5-(2-fenyletoksy)-4H-pyran-4-on;
 2-[(3,4-dihydro-2(1H)-isokinolinyl)metyl]-5-[(3-metylfenyl)metoksy]-4H-pyran-4-on; eller
 2-[(3,4-dihydro-2(1H)-isokinolinyl)metyl]-5-[(4-nitrofenyl)metoksy]-4H-pyran-4-on.
 15

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen betegnes af formel (IA):



hvor R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₂₃, R₂₄, L og B er som defineret i krav 1, eller et farmasøytisk
 20 akseptabelt salt derav.

3. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen betegnes af formel (IB):



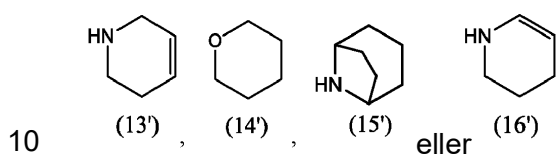
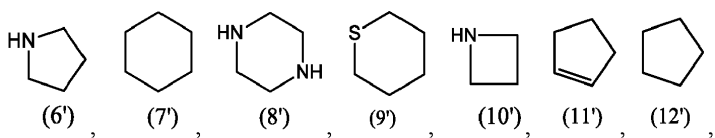
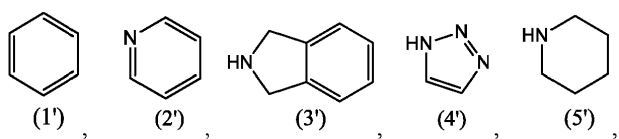
hvor R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₂₄, L og B er som defineret i krav 1, eller et farmasøytisk
 25 akseptabelt salt derav.

3558981

5

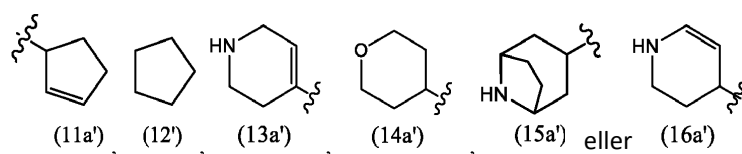
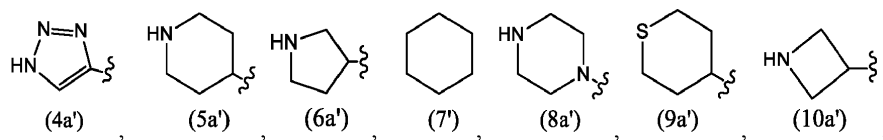
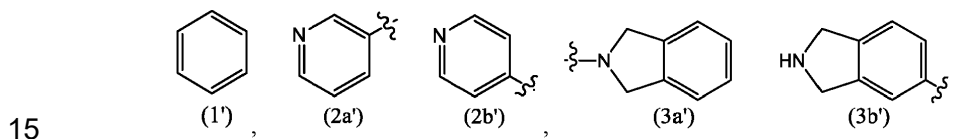
4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor L er -CH₂- eller -CH₂-CH₂.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor ring B er en hvilken som helst av de følgende grupper



idet R₃, R₄ og R₅ er festet til de ovennevnte B-ringer, valgfritt hvor ring B er

a) en hvilken som helst av de følgende grupper



20 idet R₃, R₄ og R₅ er festet til de ovennevnte B-ringer og bølgelinjen betegner festestedet til L; og/eller

3558981

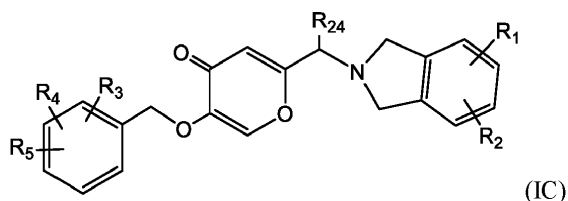
6

b) (1'), (5'), (7'), (9'), (13') eller (14'); eller

c) (1'), (5a'), (7'), (9a'), (13a') eller (14a').

6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor

- 5 a) R₃ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, C₂₋₇-alkenyl, hydroksy-C₁₋₇-alkyl, cyano, C₁₋₇-alkyltio, C₁₋₇-alkoksykarbonyl-C₂₋₇-alkenyl, -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈, -SO₂R₁₁, -D-NR₉R₁₀, -S(O)(NR₁₄)(R₂₂), -S(NR₁₅)(C₁₋₇-alkyl), -C(S)NR₁₈R₁₉, et valgfritt substituert 3-10-leddet karbosykl, et valgfritt substituert 4-10-leddet heterosykl eller et valgfritt substituert 4-10-leddet heterosykl-C₁₋₇-alkyl;
- 10 hvor den valgfrie substitusjon i hver forekomst velges fra 1-3 substituer uavhengig av hverandre valgt blant C₁₋₇-alkyl, halogen, hydroksy, C₁₋₇-alkoksy, C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksykarbonyl eller okso, og hvor heterosyklgruppen i hver forekomst har 1-3 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt blant N, O og S; og/eller
- 15 b) R₄ og R₅ er hydrogen.

7. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvor forbindelsen betegnes av formel (IC):

- 20 hvor R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ og R₂₄ er som definert i krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, valgfritt hvor
- i) R₁ er hydrogen, C₁₋₇-alkoksy, halogen, nitro, halo-C₁₋₇-alkyl, halo-C₁₋₇-alkoksy eller C₁₋₇-alkyltio;
- R₂ er hydrogen eller halogen;
- 25 R₃ er C₂₋₇-alkenyl, hydroksy-C₁₋₇-alkyl, cyano, C₁₋₇-alkoksykarbonyl-C₂₋₇-alkenyl, -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈, -SO₂R₁₁, -D-NR₉R₁₀, -S(O)(NR₁₄)(R₂₂), -S(NR₁₅)(C₁₋₇-alkyl), et 3-6-leddet karbosykl som er valgfritt substituert med 1-2 hydroksylsubstituer, eller et 4-6-leddet heterosykl som er valgfritt substituert med 1-2 substituer valgt blant halogen eller hydroksyl;
- 30

3558981

7

- R₄ er hydrogen, hydroksy eller halogen;
 R₅ er hydrogen eller halogen;
 R₆ er C₁₋₇-alkyl, hydroksy-C₁₋₇-alkyl eller -C₁₋₇-alkyl-O-C(O)C₁₋₇-alkyl;
 R₇ er hydrogen eller C₁₋₇-alkyl;
 5 R₈ er C₁₋₇-alkyl, halo-C₁₋₇-alkyl, -N=S(O)(C₁₋₇-alkyl)-(C₁₋₇-alkyl) eller et 4-6-leddet heterosyklyl som er valgfritt substituert med 1-2 halogensubstituenten;
 R₉ er C₁₋₇-alkylkarbonyl eller -SO₂(C₁₋₇-alkyl);
 R₁₀ er hydrogen eller C₁₋₇-alkyl;
 R₁₁ er C₁₋₇-alkyl, C₃₋₇-sykloalkyl, halo-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy C₁₋₇-
 10 alkyl, -NR₁₂R₁₃ eller et 4-6-leddet heterosyklyl;
 R₁₂ er C₁₋₇-alkyl, hydroksy-C₁₋₇-alkyl, cyano-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkyl eller C₁₋₇-alkylkarbonyl;
 R₁₃ er hydrogen eller C₁₋₇-alkyl;
 R₁₄ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl eller C₁₋₇-alkylkarbonyl;
 15 R₁₅ er hydrogen eller -SO₂R₁₇;
 R₁₇ er et 3-6-leddet karbonylsyklyl som er valgfritt substituert av 1-2 C₁₋₇-alkyl-substituenten;
 R₂₂ er C₁₋₇-alkyl eller C₃₋₇-sykloalkyl;
 R₂₄ er hydrogen eller C₁₋₇-alkyl;
 20 D er fraværende, C₁₋₇-alkyl eller C₂₋₇-alkenyl;
 hvor heterosyklylgruppen i hver forekomst har 1-3 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt blant N, O og S; eller
 ii) R₁ er hydrogen, C₁₋₇-alkoksy, halogen, nitro, halo-C₁₋₇-alkyl eller halo-C₁₋₇-alkoksy;
 25 R₂ og R₁₀ er hydrogen;
 R₃ er C₂₋₇-alkenyl, hydroksy-C₁₋₇-alkyl, cyano, C₁₋₇-alkoksykarbonyl-C₂₋₇-alkenyl, -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈, -SO₂R₁₁, -D-NR₉R₁₀, -S(O)(NR₁₄)(R₂₂), -S(NR₁₅)(C₁₋₇-alkyl), oksazolyl, syklobutyl valgfritt substituert med en hydroksysubstituent, eller oksetanyl valgfritt substituert
 30 med en hydroksysubstituent;
 R₄ og R₅ er hydrogen eller halogen;
 R₆ er C₁₋₇-alkyl eller hydroksy-C₁₋₇-alkyl;
 R₇, R₁₃, R₁₄ og R₂₄ er hydrogen eller C₁₋₇-alkyl;

3558981

8

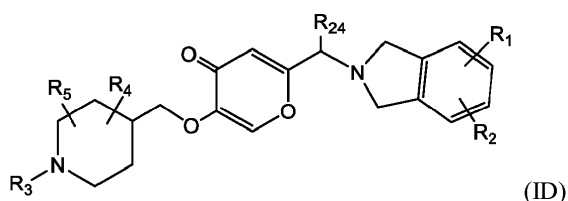
- R₈ er C₁₋₇-alkyl, pyrrolidinyl, oksetanyl eller azetidinyll valgfritt substituert med 1-2 halogensubstituent, -N=S(O)(C₁₋₇-alkyl)(C₁₋₇-alkyl);
- R₉ er -SO₂(C₁₋₇-alkyl);
- 5 R₁₁ er C₁₋₇-alkyl, C₃₋₇-sykloalkyl, halo-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkyl, -NR₁₂R₁₃, pyrrolidinyl, piperidinyl, azetidinyll eller morfolinyll;
- R₁₂ er C₁₋₇-alkyl, hydroksy-C₁₋₇-alkyl, cyano-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkyl eller C₁₋₇-alkylkarbonyll;
- R₁₅ er hydrogen eller -SO₂R₁₇;
- R₁₇ er fenyl valgfritt substituert av en C₁₋₇-alkylsubstituent;
- 10 R₂₂ er C₁₋₇-alkyl eller C₃₋₇-sykloalkyl;
- D er fraværende, C₁₋₇-alkyl eller C₂₋₇-alkenyl; eller
- iii) R₁ er hydrogen, C₁₋₇-alkoksy, halogen, halo-C₁₋₇-alkyl eller halo-C₁₋₇-alkoksy;
- R₂ og R₁₀ er hydrogen;
- 15 R₃ er hydroksy-C₁₋₇-alkyl, cyano, C₁₋₇-alkoksykarbonyl-C₂₋₇-alkenyl, -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈, -SO₂-R₁₁, -D-NR₉R₁₀, -S(O)(NR₁₄)(R₂₂), -S(NR₁₅)(C₁₋₇-alkyl), oksazolyl, syklobutyl valgfritt substituert med en hydroksysubstituent, eller oksetanyl valgfritt substituert med en hydroksysubstituent;
- R₄ og R₅ er hydrogen eller halogen;
- 20 R₆ er C₁₋₇-alkyl;
- R₇, R₁₃, R₁₄ og R₂₄ er hydrogen eller C₁₋₇-alkyl;
- R₈ er pyrrolidinyl, azetidinyll eller -N=S(O)(C₁₋₇-alkyl)(C₁₋₇-alkyl);
- R₉ er -SO₂(C₁₋₇-alkyl);
- R₁₁ er C₁₋₇-alkyl, halo-C₁₋₇-alkyl, -NR₁₂R₁₃ eller pyrrolidinyl;
- 25 R₁₂ er C₁₋₇-alkyl, hydroksy-C₁₋₇-alkyl, cyano-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkyl eller C₁₋₇-alkylkarbonyll;
- R₁₅ er -SO₂R₁₇;
- R₁₇ er fenyl valgfritt substituert av en C₁₋₇-alkylsubstituent;
- R₂₂ er C₁₋₇-alkyl eller C₃₋₇-sykloalkyl;
- 30 D er fraværende, C₁₋₇-alkyl eller C₂₋₇-alkenyl; eller
- iv) R₁ er hydrogen, halogen, halo-C₁₋₇-alkyl eller halo-C₁₋₇-alkoksy;
- R₂, R₄, R₅ og R₁₀ er hydrogen;

3558981

9

- R_3 er hydroksy- C_{1-7} -alkyl, $-D-C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-SO_2R_{11}$, $-D-NR_9R_{10}$, $-S(O)(NR_{14})(R_{22})$ eller oksetanyl valgfritt substituert med en hydroksysubstituent;
- R_6 og R_7 er C_{1-7} -alkyl;
- 5 R_8 er pyrrolidinyl eller $-N=S(O)(C_{1-7}\text{-alkyl})(C_{1-7}\text{-alkyl})$;
- R_9 er $-SO_2(C_{1-7}\text{-alkyl})$;
- R_{11} er C_{1-7} -alkyl, $-NR_{12}R_{13}$ eller pyrrolidinyl;
- R_{12} er C_{1-7} -alkyl, hydroksy- C_{1-7} -alkyl eller C_{1-7} -alkoksy- C_{1-7} -alkyl;
- R_{13} og R_{14} er hydrogen eller C_{1-7} -alkyl;
- 10 R_{22} er C_{1-7} -alkyl eller C_{3-7} -sykloalkyl;
- D er C_{1-7} -alkyl eller C_{2-7} -alkenyl.

8. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvor forbindelsen betegnes av formel (ID):



- 15 hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 og R_{24} er som definert i krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, valgfritt hvor
- i) R_1 er hydrogen, C_{1-7} -alkyl, cyano, halogen, nitro, halo- C_{1-7} -alkyl, halo- C_{1-7} -alkoksy eller C_{1-7} -alkyltio;
- R_2 er hydrogen eller halogen;
- 20 R_3 er $-D-C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-SO_2R_{11}$ eller $-C(S)NR_{18}R_{19}$;
- R_4 er hydrogen, C_{1-7} -alkyl, hydroksy eller halogen;
- R_5 er hydrogen;
- R_6 er C_{1-7} -alkyl eller C_{3-7} -sykloalkyl;
- R_7 og R_{24} er hydrogen eller C_{1-7} -alkyl;
- 25 R_8 er hydrogen, C_{1-7} -alkyl, C_{2-7} -alkenyl, C_{3-7} -sykloalkyl, halo- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkylkarbonyl, C_{1-7} -alkoksykarbonyl, C_{1-7} -alkoksy- C_{1-7} -alkyl, $-C_{1-7}$ -alkyl-O-C(O)- C_{1-7} -alkyl, $-C_{1-7}$ -alkyl- $SO_2(C_{1-7}\text{-alkyl})$ eller et 4-10-leddet heterosyklyl;
- R_{11} er C_{1-7} -alkyl, C_{3-7} -sykloalkyl, halo- C_{1-7} -alkyl, cyano- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkoksy- C_{1-7} -alkyl, $-NR_{12}R_{13}$, et 3-6-leddet karbosyklyl som er valgfritt
- 30 substituert med 1-2 halogensubstituent, eller et 4-6-leddet heterosyklyl

3558981

10

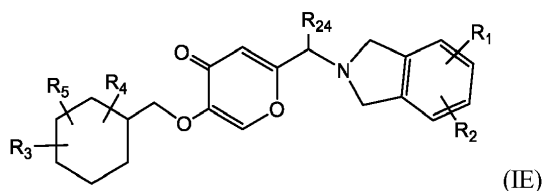
- som er valgfritt substituert med 1-2 substituenten valgt blant halogen eller C₁₋₇-alkyl;
- R₁₂ og R₁₃ er C₁₋₇-alkyl;
- R₁₈, og R₁₉ er uavhengig av hverandre hydrogen eller C₁₋₇-alkyl;
- 5 D er fraværende;
- hvor heterosyklylgruppen i hver forekomst har 1-3 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt blant N, O og S; eller
- ii) R₁ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, halogen, halo-C₁₋₇-alkyl eller halo-C₁₋₇-alkoksy;
- R₂ og R₅ er hydrogen;
- 10 R₃ er -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈, -SO₂R₁₁ eller -C(S)NR₁₈R₁₉, eller oksetanyl valgfritt substituert av en hydrokssubstituent;
- R₄ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl eller halogen;
- R₆ er C₁₋₇-alkyl;
- R₇ er hydrogen eller C₁₋₇-alkyl;
- 15 R₈ er C₁₋₇-alkyl, C₂₋₇-alkenyl, C₃₋₇-sykloalkyl, halo-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkylkarbonyl, C₁₋₇-alkoksykarbonyl, C₁₋₇-alkoksy C₁₋₇-alkyl, -C₁₋₇-alkyl-O-C(O)-C₁₋₇-alkyl, -C₁₋₇-alkyl-SO₂(C₁₋₇-alkyl), azetidiny, morfoliny, furany eller pyrrolidiny;
- R₁₁ er C₁₋₇-alkyl, C₃₋₇-sykloalkyl, halo-C₁₋₇-alkyl, cyano-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkyl, -NR₁₂R₁₃, pyrrolidiny, fenyl valgfritt substituert med en halogensubstituent, oksetanyl eller pyrazolyl valgfritt substituert med en C₁₋₇-alkylsubstituent;
- 20 R₁₂ og R₁₃ er C₁₋₇-alkyl;
- R₁₈ og R₁₉ er uavhengig av hverandre hydrogen eller C₁₋₇-alkyl;
- 25 R₂₄ er hydrogen eller C₁₋₇-alkyl;
- D er fraværende; eller
- iii) R₁ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, halogen, halo-C₁₋₇-alkyl eller halo-C₁₋₇-alkoksy;
- R₂, R₅ og R₇ er hydrogen;
- R₃ er -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈ eller -SO₂R₁₁;
- 30 R₄ er hydrogen eller C₁₋₇-alkyl;
- R₆ er C₁₋₇-alkyl;
- R₈ er C₁₋₇-alkyl, C₃₋₇-sykloalkyl, halo-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkylkarbonyl, -C₁₋₇-alkyl-O-C(O)-C₁₋₇-alkyl, -C₁₋₇-alkyl-SO₂(C₁₋₇-alkyl), morfoliny eller pyrrolidiny;

3558981

11

- R₁₁ er C₁₋₇-alkyl, C₃₋₇-sykloalkyl, cyano-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkyl, -NR₁₂R₁₃, oksetanyl eller pyrazolyl valgfritt substituert med en C₁₋₇-alkylsubstituent;
- R₁₂ og R₁₃ er C₁₋₇-alkyl;
- 5 R₂₄ er hydrogen eller C₁₋₇-alkyl;
- D er fraværende; eller
- iv) R₁ er hydrogen, halogen, halo-C₁₋₇-alkyl eller halo-C₁₋₇-alkoksy;
- R₂, R₄, R₅ og R₇ er hydrogen;
- R₃ er -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈ eller -SO₂R₁₁;
- 10 R₆, R₁₂ og R₁₃ er C₁₋₇-alkyl;
- R₈ er C₁₋₇-alkyl eller halo-C₁₋₇-alkyl;
- R₁₁ er C₁₋₇-alkyl, C₃₋₇-sykloalkyl, C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkyl, -NR₁₂R₁₃ eller oksetanyl;
- R₂₄ er hydrogen;
- 15 D er fraværende.

9. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvor forbindelsen betegnes av formel (IE):



- hvor R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ og R₂₄ er som definert i krav 1, eller et farmasøytisk
- 20 akseptabelt salt derav, valgfritt hvor
- i) R₁, R₂, R₄, R₅ og R₂₄ er hydrogen;
- R₃ er hydrogen, -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈, -SO₂R₁₁, -D-NR₉R₁₀, -S(O)(NR₁₄)(R₂₂), et 4-6-leddet heterosyklyl som er valgfritt substituert med 1-2 okso-substituent, eller et 4-6-leddet heterosyklyl-C₁₋₇-alkyl valgfritt substituert med 1-2 oksosubstituent;
- 25 R₆, R₁₁ og R₂₂ er C₁₋₇-alkyl;
- R₇ er hydrogen eller C₁₋₇-alkyl;
- R₈ er C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy eller et 4-6-leddet heterosyklyl;
- R₉ er -SO₂(C₁₋₇-alkyl);
- 30 R₁₀ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl eller C₃₋₇-sykloalkyl;

3558981

12

- R₁₄ er hydrogen eller -SO₂R₂₁;
 R₂₁ er 3-6-leddet karbosyklil valgfritt substituert med 1-2 C₁₋₇-alkyl;
 D er fraværende eller C₁₋₇-alkyl;
 hvor heterosyklilgruppen i hver forekomst har 1-3 heteroatomer uavhengig
 5 av hverandre valgt blant N, O og S; eller
 ii) R₁, R₂, R₄, R₅ og R₂₄ er hydrogen;
 R₃ er -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈, -SO₂R₁₁, -D-NR₉R₁₀, -S(O)(NR₁₄)(R₂₂), 1,1-
 dioksidoisotiazolidinyl eller 1,1-dioksidoisotiazolidinyl-C₁₋₇-alkyl;
 R₆, R₁₁ og R₂₂ er C₁₋₇-alkyl;
 10 R₇ er C₁₋₇-alkyl;
 R₈ er C₁₋₇-alkyl eller azetidinyll;
 R₉ er -SO₂(C₁₋₇-alkyl);
 R₁₀ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl eller C₃₋₇-sykloalkyl;
 R₁₄ er -SO₂R₂₁;
 15 R₂₁ er fenyl valgfritt substituert med en C₁₋₇-alkylsubstituent;
 D er fraværende eller C₁₋₇-alkyl.

- 10.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7-9, hvor
 R₁ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy, halogen, cyano, nitro, halo-C₁₋₇-alkyl, halo-
 20 C₁₋₇-alkoksy eller C₁₋₇-alkyltio;
 R₂ er hydrogen eller halogen;
 R₃ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, C₂₋₇-alkenyl, hydroksy-C₁₋₇-alkyl, cyano, C₁₋₇-alkyltio, C₁₋₇-
 7-alkoksykarbonyl-C₂₋₇-alkenyl, -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈, -SO₂R₁₁, -D-
 NR₉R₁₀, -S(O)(NR₁₄)(R₂₂), -S(NR₁₅)(C₁₋₇-alkyl), -C(S)NR₁₈R₁₉, 4-6-leddet
 25 karbosyklil som er valgfritt substituert med 1-2 hydroksylsubstituent, 4-6-leddet
 heterosyklil som er valgfritt substituert med 1-2 substituent valgt blant halogen,
 hydroksyl, C₁₋₇-alkoksykarbonyl eller okso, eller 4-6-leddet heterosyklil-C₁₋₇-alkyl
 valgfritt substituert med 1-2 oksosubstituent;
 R₄ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, hydroksy eller halogen;
 30 R₅ er hydrogen eller halogen;
 R₆ er C₁₋₇-alkyl, C₃₋₇-sykloalkyl, hydroksy-C₁₋₇-alkyl, -C₁₋₇-alkyl-O-C(O)C₁₋₇-alkyl;
 R₇ er hydrogen eller C₁₋₇-alkyl;

3558981

13

R₈ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, C₂₋₇-alkenyl, C₃₋₇-sykloalkyl, C₁₋₇-alkoksy, halo-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkylkarbonyl, C₁₋₇-alkoksykarbonyl, -C₁₋₇-alkyl-O-C(O)-C₁₋₇-alkyl, -C₁₋₇-alkyl-SO₂(C₁₋₇-alkyl), -N=S(O)(C₁₋₇-alkyl)(C₁₋₇-alkyl) eller et 4-6-leddet heterosyklyl som er valgfritt substituert med 1-2 halogensubstituenten;

5 R₉ er C₁₋₇-alkylkarbonyl, -SO₂(C₁₋₇-alkyl) eller -SO₂(C₃₋₇-sykloalkyl);

R₁₀ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl eller C₃₋₇-sykloalkyl;

R₁₁ er C₁₋₇-alkyl, C₃₋₇-sykloalkyl, halo-C₁₋₇-alkyl, cyano-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkyl, -NR₁₂R₁₃, 3-6-leddet karbosyklyl som er valgfritt substituert med 1-2 substituenten valgt blant halogen eller C₁₋₇-alkyl, eller 4-6-leddet heterosyklyl som er

10 valgfritt substituert med 1-2 substituenten valgt blant halogen eller C₁₋₇-alkyl;

R₁₂ er C₁₋₇-alkyl, hydroksy-C₁₋₇-alkyl, cyano-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkyl eller C₁₋₇-alkylkarbonyl;

R₁₃ er hydrogen eller C₁₋₇-alkyl;

R₁₄ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkylkarbonyl eller -SO₂R₂₁;

15 R₁₅ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, -SO₂R₁₇;

R₁₇ er C₁₋₇-alkyl eller 3-6-leddet karbosyklyl som er valgfritt substituert av 1-2 C₁₋₇-alkylsubstituenten;

R₁₈ og R₁₉ er uavhengig av hverandre hydrogen eller C₁₋₇-alkyl;

R₂₁ er 3-6-leddet karbosyklyl valgfritt substituert med 1-2 C₁₋₇-alkyl;

20 R₂₂ er C₁₋₇-alkyl eller C₃₋₇-sykloalkyl;

R₂₄ er hydrogen eller C₁₋₇-alkyl;

hvor heterosyklylgruppen i hver forekomst har 1-3 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt blant N, O og S;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25

11. Forbindelse ifølge krav 1, som er

metyl-(E)-3-(4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4H-pyran-3-yl)oksy)-metyl)fenyl)akrylat (Forbindelse 2);

2-(isoindolin-2-ylmetyl)-5-((4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)benzyl)oksy)-4H-pyran-4-on

30 (Forbindelse 5);

4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4H-pyran-3-yl)oksy)metyl)-N-metyl-benzensulfonamid (Forbindelse 8);

3558981

14

- 4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4H-pyran-3-yl)oksy)metyl)-N,N-di-
metylbenzensulfonamid (Forbindelse 10);
- 4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4H-pyran-3-yl)oksy)metyl)-N-(2-
metoksyetyl)benzensulfonamid (Forbindelse 11);
- 5 N-(2-hydroksyetyl)-4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4H-pyran-3-yl)-oksy)metyl)-
N-metylbenzensulfonamid (Forbindelse 12);
- N-(2-hydroksyetyl)-4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4H-pyran-3-yl)-
oksy)metyl)benzensulfonamid (Forbindelse 15);
- N-etyl-N-(2-hydroksyetyl)-4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4H-pyran-3-
yl)oksy)metyl)benzensulfonamid (Forbindelse 21);
- 10 5-((4-((difluormetyl)sulfonyl)benzyl)oksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on
(Forbindelse 22);
- N-(2-cyanoetyl)-4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4H-pyran-3-yl)oksy)-metyl)-N-
metylbenzensulfonamid (Forbindelse 23);
- 15 2-(isoindolin-2-ylmetyl)-5-((1-(oksetan-3-ylsulfonyl)piperidin-4-yl)metoksy)-4H-
pyran-4-on (Forbindelse 36);
- 5-((4-(metylsulfonyl)benzyl)oksy)-2-((5-(trifluormetoksy)isoindolin-2-yl)-metyl)-4H-
pyran-4-on (Forbindelse 37);
- 2-((3,4-dihydroisokinolin-2(1H)-yl)metyl)-5-((4-(2-hydroksypropan-2-yl)-
benzyl)oksy)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 44);
- 20 2-isoindolin-2-ylmetyl)-5-((4-(prop-1-en-2-yl)benzyl)oksy)-4H-pyran-4-on
(Forbindelse 47);
- 5-((4-(2-hydroksypropan-2-yl)benzyl)oksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on
(Forbindelse 49);
- 25 5-(sykloheksylmetoksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 65);
- 5-((1-(oksetan-3-ylsulfonyl)piperidin-4-yl)metosy)-2-((5-(trifluormetyl)-isoindolin-2-
yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 69a);
- N-((4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4H-pyran-3-yl)oksy)metyl)fenyl)-sulfonyl)-
N-metylacetamid (Forbindelse 70);
- 30 5-((4-(syklobutansulfonimidoyl)benzyl)oksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on
(Forbindelse 71);
- 5-((4-(syklopropylsulfonyl)benzyl)oksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on
(Forbindelse 72);

3558981

15

- 5-((4-(isobutylsulfonyl)benzyl)oksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on
(Forbindelse 73);
- 5-((4-(S-metylsulfonimidoyl)benzyl)oksy)-2-((5-(trifluormetyl)isoindolin-2-yl)metyl)-
4H-pyran-4-on (Forbindelse 74);
- 5 4-([6-(1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-ylmetyl)-4-okso-4*H*-pyran-3-yl]oksy)metyl)-*N*-
[dimetyl(oksido)- λ^6 -sulfanyliden]benzamid (Forbindelse 83);
N-[dimetyl(oksido)- λ^6 -sulfanyliden]-4-([6-[(5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-
yl)metyl]-4-okso-4*H*-pyran-3-yl]oksy)metyl]benzamid (Forbindelse 84);
- 5-((4-(S-metylsulfonimidoyl)benzyl)oksy)-2-((5-(trifluormetyl)isoindolin-2-yl)metyl)-
10 4H-pyran-4-on (Forbindelse 89);
- 5-((4-(S-metylsulfonimidoyl)benzyl)oksy)-2-((5-(trifluormetoksy)isoindolin-2-
yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 90);
- 2-(1-(isoindolin-2-yl)etyl)-5-((4-(S-metylsulfonimidoyl)benzyl)oksy)-4H-pyran-4-on
(Forbindelse 91);
- 15 5-((4-(*N,S*-dimetylsulfonimidoyl)benzyl)oksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-
on (Forbindelse 92);
- N*-{[4-([6-(1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-ylmetyl)-4-okso-4*H*-pyran-3-yl]oksy)-
metyl]fenyl}(metyl)- λ^4 -sulfanyliden}-4-metylbenzensulfonamid (Forbindelse 93);
- 5-((4-(azetidin-1-karbonyl)-2-fluorbenzyl)oksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-
20 on (Forbindelse 95);
- 2-(isoindolin-2-ylmetyl)-5-((4-(propan-2-ylsulfonimidoyl)benzyl)oksy)-4H-pyran-4-
on (Forbindelse 103);
- 5-((5-fluor-1-(metylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)metoksy)-2-(isoindolin-2-
ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 104);
- 25 2-(isoindolin-2-ylmetyl)-5-((4-(oksazol-2-yl)benzyl)oksy)-4*H*-pyran-4-on
(Forbindelse 109);
- 5-((4-(1-hydroksysyklobutyl)benzyl)oksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on
(Forbindelse 111);
- N*-(4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4*H*-pyran-3-yl)oksy)metyl)benzyl)-
30 metansulfonamid (Forbindelse 113);
- 5-((4-(3-hydroksyoksetan-3-yl)benzyl)oksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on
(Forbindelse 114);

3558981

16

- 2-((5-fluorisoindolin-2-yl)metyl)-5-((4-(3-hydroksyoksetan-3-yl)benzyl)oksy)-4*H*-pyran-4-on (Forbindelse 115);
- 5-((4-(3-hydroksyoksetan-3-yl)benzyl)oksy)-2-((5-(trifluormetyl)isoindolin-2-yl)metyl)-4*H*-pyran-4-on (Forbindelse 116);
- 5 2-(isoindolin-2-ylmetyl)-5-((4-(pyrrolidin-1-karbonyl)benzyl)oksy)-4*H*-pyran-4-on (Forbindelse 122);
- 5-((4-(azetidin-1-karbonyl)benzyl)oksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on (Forbindelse 129);
- 2-((5-bromisoindolin-2-yl)metyl)-5-((4-(pyrrolidin-1-karbonyl)benzyl)oksy)-4*H*-pyran-4-on (Forbindelse 130);
- 10 N-(tert-butyl)-4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4*H*-pyran-3-yl)oksy)metyl)-benzamid (Forbindelse 131);
- 4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4*H*-pyran-3-yl)oksy)metyl)-N,N-diisopropylbenzamid (Forbindelse 134);
- 15 4-(((6-((5-klorisoindolin-2-yl)metyl)-4-okso-4*H*-pyran-3-yl)oksy)metyl)-N,N-dimetylbenzamid (Forbindelse 137);
- 4-(((6-((5-metoksyisoindolin-2-yl)metyl)-4-okso-4*H*-pyran-3-yl)oksy)metyl)-N,N-dimetylbenzamid (Forbindelse 138);
- N,N-dimetyl-4-(((4-okso-6-((5-(trifluormetyl)isoindolin-2-yl)metyl)-4*H*-pyran-3-yl)oksy)metyl)benzamid (Forbindelse 139);
- 20 (E)-3-(4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4*H*-pyran-3-yl)oksy)metyl)fenyl)-N,N-dimetylakrylamid (Forbindelse 146);
- 5-((4-(3,3-difluorazetidin-1-karbonyl)benzyl)oksy)-2-((5-metoksyisoindolin-2-yl)metyl)-4*H*-pyran-4-on (Forbindelse 162);
- 25 3,5-difluor-4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4*H*-pyran-3-yl)oksy)metyl)-N,N-dimetylbenzamid (Forbindelse 172);
- N-((4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4*H*-pyran-3-yl)oksy)metyl)sykloheksyl)metyl)metansulfonamid (Forbindelse 173);
- 5-((4-((1,1-dioksidoisotiazolidin-2-yl)metyl)sykloheksyl)metoksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4*H*-pyran-4-on (Forbindelse 176);
- 30 5-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)metoksy)-2-((5-(trifluormetyl)isoindolin-2-yl)metyl)-4*H*-pyran-4-on (Forbindelse 184);

3558981

17

- 2-(isoindolin-2-ylmetyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)metoksy)-4H-pyran-4-on
(Forbindelse 185);
- 2-((5-fluorisoindolin-2-yl)metyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-metoksy)-4H-
pyran-4-on (Forbindelse 186);
- 5 5-((1-(syklopropylsulfonyl)piperidin-4-yl)metoksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4H-
pyran-4-on (Forbindelse 187);
- 5-((1-(etylsulfonyl)piperidin-4-yl)metoksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on
(Forbindelse 188);
- 5-((1-(etylsulfonyl)piperidin-4-yl)metoksy)-2-((5-fluorisoindolin-2-yl)-metyl)-4H-
10 pyran-4-on (Forbindelse 189);
- 5-((1-(syklopropylsulfonyl)piperidin-4-yl)metoksy)-2-((5-fluorisoindolin-2-yl)metyl)-
4H-pyran-4-on (Forbindelse 190);
- 5-((1-(etylsulfonyl)-4-metyl)piperidin-4-yl)metoksy)-2-(isoindolin-2-yl-metyl)-4H-
pyran-4-on (Forbindelse 192);
- 15 2-(1-isoindolin-2-yl)etyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)metoksy)-4H-pyran-4-on
(Forbindelse 195);
- 2-(isoindolin-2-ylmetyl)-5-((tetrahydro-2H-tiopyran-4-yl)metoksy)-4H-pyran-4-on
(Forbindelse 196);
- 5-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)metoksy)-2-((5-(trifluormetoksy)-isoindolin-2-
20 yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 205);
- 2-((5-metylisindolin-2-yl)metyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-metoksy)-4H-
pyran-4-on (Forbindelse 211);
- 2-(isoindolin-2-ylmetyl)-5-(3-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)propoksy)-4H-pyran-4-
on (Forbindelse 213);
- 25 2-(isoindolin-2-ylmetyl)-5-((1-(pyrrolidin-1-karbonyl)piperidin-4-yl)metoksy)-4H-
pyran-4-on (Forbindelse 215);
- 5-(((1r,4r)-4-(1,1-dioksidoisotiazolidin-2-yl)sykloheksyl)metoksy)-2-(isoindolin-2-
ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 216);
- 4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4H-pyran-3-yl)oksy)metyl)-N,N-
30 dimetylsykloheksan-1-karboksamid (Forbindelse 217);
- N-syklopropyl-N-(4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4H-pyran-3-yl)oksy)-
metyl)sykloheksyl)metansulfonamid (Forbindelse 219);

3558981

18

- 5-((1-butyrylpiperidin-4-yl)metoksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on
(Forbindelse 221);
- 5-((1-(2,2-difluorpropanoyl)piperidin-4-yl)metoksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4H-
pyran-4-on (Forbindelse 222);
- 5 2-((5-fluorisoindolin-2-yl)metyl)-5-((1-propionylpiperidin-4-yl)metoksy)-4H-pyran-4-
on (Forbindelse 224);
- 4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4H-pyran-3-yl)oksy)metyl)-*N,N*-di-
metylpiperidin-1-sulfonamid (Forbindelse 225);
- 5-((1-(syklopropankarbonyl)piperidin-4-yl)metoksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4H-
10 pyran-4-on (Forbindelse 226);
- 4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4H-pyran-3-yl)oksy)metyl)-*N*-iso-
propylpiperidin-1-karboksamid (Forbindelse 229);
- 4-(((6-((5-fluorisoindolin-2-yl)metyl)-4-okso-4H-pyran-3-yl)oksy)metyl)-*N,N*-
dimetylpiperidin-1-sulfonamid (Forbindelse 230);
- 15 2-(isoindolin-2-ylmetyl)-5-((1-(morfolin-4-karbonyl)piperidin-4-yl)-metoksy)-4H-
pyran-4-on (Forbindelse 232);
- 5-((4-(azetidin-1-karbonyl)sykloheksyl)metoksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-
4-on (Forbindelse 234);
- 2-(isoindolin-2-ylmetyl)-5-((1-(2-(metylsulfonyl)acetyl)piperidin-4-yl)-metoksy)-4H-
20 pyran-4-on (Forbindelse 238);
- 5-(((1*r*,4*r*)-4-acetylsykloheksyl)metoksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on
(Forbindelse 244);
- 5-((1-propionylpiperidin-4-yl)metoksy)-2-((5-(trifluormetyl)isoindolin-2-yl)metyl)-4H-
pyran-4-on (Forbindelse 244a);
- 25 2-((5-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)metoksy)-4-okso-4H-pyran-2-
yl)metyl)isoindolin-5-karbonitril (Forbindelse 245a);
- 1-(4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4H-pyran-3-yl)oksy)metyl)piperidin-1-yl)-4-
metylpentan-1,2-dion (Forbindelse 249);
- 2-(isoindolin-2-ylmetyl)-5-((1-pivaloylpiperidin-4-yl)metoksy)-4H-pyran-4-on
30 (Forbindelse 251);
- 2-((4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4H-pyran-3-yl)oksy)metyl)piperidin-1-
yl)sulfonyl)acetonitril (Forbindelse 254);

3558981

19

- 2-(isoindolin-2-ylmetyl)-5-((1-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)piperidin-4-yl)metoksy)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 255);
 2-(4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4H-pyran-3-yl)oksy)metyl)piperidin-1-yl)-2-oksoetylacetat (Forbindelse 257);
- 5 2-(isoindolin-2-ylmetyl)-5-((1-propionylpiperidin-4-yl)metoksy)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 261);
 2-(isoindolin-2-ylmetyl)-5-((1-((2-metoksyetyl)sulfonyl)piperidin-4-yl)-metoksy)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 262);
 5-((1-(isobutylsulfonyl)piperidin-4-yl)metoksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 271);
- 10 5-((1-isobutyrylpiperidin-4-yl)metoksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 272);
 4-((6-((5-bromisoindolin-2-yl)metyl)-4-okso-4H-pyran-3-yl)oksy)metyl)benzonitril (Forbindelse 278);
- 15 5-((4-(S-metylsulfonimidoyl)benzyl)oksy)-2-((5-(trifluormetyl)isoindolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 285);
 5-((4-(R-metylsulfonimidoyl)benzyl)oksy)-2-((5-(trifluormetyl)isoindolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 286);
 og tautomerer og farmasøytisk akseptable salter derav.
- 20
- 12.** Forbindelse ifølge krav 11, som er
 N-etyl-N-(2-hydroksyetyl)-4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4H-pyran-3-yl)oksy)metyl)benzensulfonamid (Forbindelse 21);
 5-((4-(2-hydroksypropan-2-yl)benzyl)oksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 49);
- 25 4-(((6-(1,3-dihydro-2H-isoindol-2-ylmetyl)-4-okso-4H-pyran-3-yl)oksy)metyl)-N-[dimetyl(oksido)-λ⁶-sulfanyliden]benzamid (Forbindelse 83);
 5-((4-(S-metylsulfonimidoyl)benzyl)oksy)-2-((5-(trifluormetoksy)isoindolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 90);
- 30 2-(1-(isoindolin-2-yl)etyl)-5-((4-(S-metylsulfonimidoyl)benzyl)oksy)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 91);
 2-(isoindolin-2-ylmetyl)-5-((4-(pyrrolidin-1-karbonyl)benzyl)oksy)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 122);

3558981

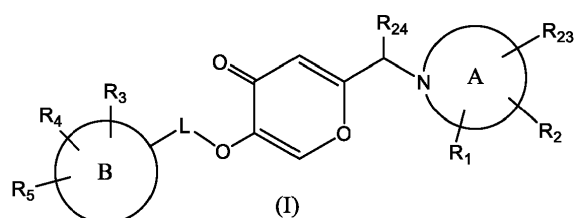
20

- 5-((4-((1,1-dioksidoisotiazolidin-2-yl)metyl)sykloheksyl)metoksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 176);
- 5-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)metoksy)-2-((5-(trifluormetyl)isoindolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 184);
- 5 2-(isoindolin-2-ylmetyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)metoksy)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 185);
- 5-((1-(syklopropylsulfonyl)piperidin-4-yl)metoksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 187);
- 5-((1-(etylulfonyl)piperidin-4-yl)metoksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 188);
- 10 5-((1-(etylulfonyl)piperidin-4-yl)metoksy)-2-((5-fluorisoindolin-2-yl)-metyl)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 189);
- 2-(1-isoindolin-2-yl)etyl)-5-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)metoksy)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 195);
- 15 2-(isoindolin-2-ylmetyl)-5-(3-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)propoksy)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 213);
- 5-(((1r,4r)-4-(1,1-dioksidoisotiazolidin-2-yl)sykloheksyl)metoksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 216);
- 4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4H-pyran-3-yl)oksy)metyl)-N,N-dimetylsykloheksan-1-karboksamid (Forbindelse 217);
- 20 4-(((6-(isoindolin-2-ylmetyl)-4-okso-4H-pyran-3-yl)oksy)metyl)-N,N-dimetylpiperidin-1-sulfonamid (Forbindelse 225);
- 5-(((1r,4r)-4-acetylsykloheksyl)metoksy)-2-(isoindolin-2-ylmetyl)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 244);
- 25 5-((1-propionylpiperidin-4-yl)metoksy)-2-((5-(trifluormetyl)isoindolin-2-yl)metyl)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 244a);
- 2-(isoindolin-2-ylmetyl)-5-((1-propionylpiperidin-4-yl)metoksy)-4H-pyran-4-on (Forbindelse 261);
- 4-((6-((5-bromisoindolin-2-yl)metyl)-4-okso-4H-pyran-3-yl)oksy)metyl)benzonitril (Forbindelse 278);
- 30 og tautomerer og farmasøytisk akseptable salter derav.

13. Forbindelse med formel (I)

3558981

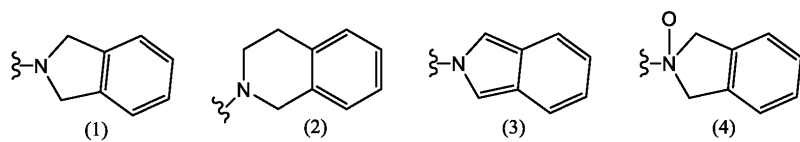
21



hvor

ring B er en 4-10-leddet monosyklisk eller bisyklisk ring som inneholder 0-4 heteroatomer, som er uavhengig av hverandre valgt blant N, O eller S

5 ring A er en hvilken som helst av de følgende grupper



L er fraværende, -CH₂-, -CH₂-CH₂- eller -CH₂-CH₂-CH₂-, eller dersom ring A er (1), kan L også være -C(O)-CH₂-;

10 R₁ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy, halogen, cyano, nitro, halo-C₁₋₇-alkyl, halo-C₁₋₇-alkoksy eller C₁₋₇-alkyltio;

R₂ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, halogen, hydroksy, halo-C₁₋₇-alkyl, nitro, halo-C₁₋₇-alkoksy eller tiol;

eller R₁ og R₂, sammen med karbonatomene de er festet til, danner en fusjonert 1,3-dioksolring;

15 R₃ er hydrogen, halogen, nitro, cyano, okso, C₁₋₇-alkyl, C₂₋₇-alkenyl, C₃₋₇-sykloalkyl, hydroksy-C₃₋₇-sykloalkyl, C₁₋₇-alkoksy, hydroksy-C₁₋₇-alkyl, halo-C₁₋₇-alkyl, cyano-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkyltio, aminokarbonyl-C₂₋₇-alkenyl, halo-C₁₋₇-alkyltio, C₁₋₇-alkoksykarbonyl-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksykarbonyl-C₂₋₇-alkenyl, =NSO₂-R₂₀, -S(O)-C₁₋₇-alkyl, -S(O)(NR₁₄)(R₂₂), -S(NR₁₅)(C₁₋₇-alkyl), -C(S)NR₁₈R₁₉, -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈, -D-NR₉R₁₀, -SO₂R₁₁, valgfritt substituert 3-10-leddet karbosykl, valgfritt substituert 3-10-leddet karbosykl-C₁₋₇-alkyl, valgfritt substituert 4-10-leddet heterosykl eller valgfritt substituert 4-10-leddet heterosykl-C₁₋₇-alkyl;

25 R₄ er hydrogen, halogen, hydroksy, C₁₋₇-alkyl, halo-C₁₋₇-alkyl eller okso;

R₅ er hydrogen, halogen eller C₁₋₇-alkyl;

3558981

22

- R₆ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, C₂₋₇-alkenyl, C₃₋₇-sykloalkyl, hydroksy-C₁₋₇-alkyl, cyano-C₁₋₇-alkyl, -C₁₋₇-alkyl-O-C(O)C₁₋₇-alkyl eller valgfritt substituert 4-10-leddet heterosyklyl;
- 5 R₈ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, C₂₋₇-alkenyl, C₃₋₇-sykloalkyl, C₁₋₇-alkoksy, halo-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkylkarbonyl, C₁₋₇-alkoksykarbonyl, -C₁₋₇-alkyl-O-C(O)-C₁₋₇-alkyl, -C₁₋₇-alkyl-SO₂(C₁₋₇-alkyl), -N=S(O)(C₁₋₇-alkyl)(C₁₋₇-alkyl) eller valgfritt substituert 4-10-leddet heterosyklyl;
- R₉ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, C₃₋₇-sykloalkyl, C₁₋₇-alkylkarbonyl, -SO₂(C₁₋₇-alkyl) eller -SO₂(C₃₋₇-sykloalkyl);
- 10 R₁₁ er C₁₋₇-alkyl, C₂₋₇-alkenyl, C₃₋₇-sykloalkyl, halo-C₁₋₇-alkyl, cyano-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkyl, -NR₁₂R₁₃, valgfritt substituert 3-10-leddet karbosyklyl eller valgfritt substituert 4-10-leddet heterosyklyl;
- R₁₂ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, hydroksy-C₁₋₇-alkyl, cyano-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy, C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkyl eller C₁₋₇-alkylkarbonyl;
- 15 R₇, R₁₀, R₁₃, R₁₈ og R₁₉ er uavhengig av hverandre hydrogen, C₁₋₇-alkyl eller C₃₋₇-sykloalkyl;
- R₁₄ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkylkarbonyl eller -SO₂R₂₁;
- R₁₅ er hydrogen, C₁₋₇-alkyl, C₃₋₇-sykloalkyl, C₁₋₇-alkylkarbonyl, -SO₂R₁₇;
- R₁₇ er C₁₋₇-alkyl eller et valgfritt substituert 3-10-leddet karbosyklyl;
- 20 R₂₀ og R₂₁ er, uavhengig av hverandre, C₁₋₇-alkyl, C₃₋₇-sykloalkyl eller valgfritt substituert 3-10-leddet karbosyklyl;
- R₂₂ er C₁₋₇-alkyl eller C₃₋₇-sykloalkyl;
- R₂₃ er hydrogen eller okso;
- R₂₄ er hydrogen eller C₁₋₇-alkyl;
- 25 D er fraværende, C₁₋₇-alkyl eller C₂₋₇-alkenyl;
- hvor den valgfri substitusjon i hver forekomst velges fra 1-3 substituenten uavhengig av hverandre valgt blant C₁₋₇-alkyl, halogen, hydroksy, C₁₋₇-alkoksy, C₁₋₇-alkoksy-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksykarbonyl eller okso; og
- hvor heterosyklylgruppen i hver forekomst har 1-4 heteroatomer som
- 30 uavhengig av hverandre velges blant N, O og S;
- eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
- for anvendelse i behandlingen av steroidreseptoravhengige, især androgenreseptoravhengige, sykdommer.

3558981

23

14. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 13, hvor forbindelsen eller dens farmasøytisk akseptable salt er en/et ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12.

5

15. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 13 eller 14, hvor den steroidreseptoravhengige sykdom er kreft.

16. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 15, hvor kreften er prostatakreft, valgfritt hvor prostatekreft er kastrasjonsresistent prostatakreft (CRPC).

10

17. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 13-16, hvor forbindelsen av formel (I) administreres i tillegg til

15

a) et glukokortikoid og/eller et mineralokortikoid og valgfritt ett eller flere midler mot kreft; og/eller

b) ett eller flere midler mot kreft valgt fra gruppen bestående av

- ikke-steroidale androgenreseptorantagonister;

- steroidgenesehemmere;

- kjemoterapeutiske midler;

20

- antiøstrogener;

- epigenetiske modulatorer;

- mTOR-hemmere (f.eks. everolimus);

- AKT-hemmere (f.eks. AZ5363);

- radiofarmaka (f.eks. alfaradin);

25

- GnRH/LHRH-analoger (slik som leuprorelin);

- PI3K-hemmere; og

- CDK4/6-hemmere; og/eller

c) en ikke-steroidal androgenreseptorantagonist.

18. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12 sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer.

30

3558981

24

19. Farmasøytisk kombinasjon som omfatter en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12 og minst ett ytterligere virkestoff valgt fra listen bestående av

- glukokortikoider;
- mineralokortikoider;
- 5 - ikke-steroidale androgenreseptorantagonister;
- steroidgenesehemmere;
- kjemoterapeutiske midler;
- antiøstrogener;
- epigenetiske modulatorer;
- 10 - mTOR-hemmere (f.eks. everolimus);
- AKT-hemmere (f.eks. AZ5363);
- radiofarmaka (f.eks. alfaradin);
- GnRH/LHRH-analoger (slik som leuprorelin);
- PI3K-hemmere; og
- 15 - CDK4/6-hemmere;

for samtidig, separat eller sekvensiell administrasjon.