



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3632443 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61K 31/203 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

A61K 31/282 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 33/243 (2019.01)

A61K 31/401 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.10.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.06.07
(86)	European Application Nr.	18806500.7
(86)	European Filing Date	2018.05.25
(87)	The European Application's Publication Date	2020.04.08
(30)	Priority	2017.05.26, JP, 2017104841
(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; MD; TN
(73)	Proprietor	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., 1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, Japan
(72)	Inventor	OSADA, Akiko, c/o TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. 3 Okubo, Tsukuba-shi Ibaraki 300-2611, Japan
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **ANTI-TUMOR EFFECT POTENTIATOR USING A BIPHENYL COMPOUND**

(56) References

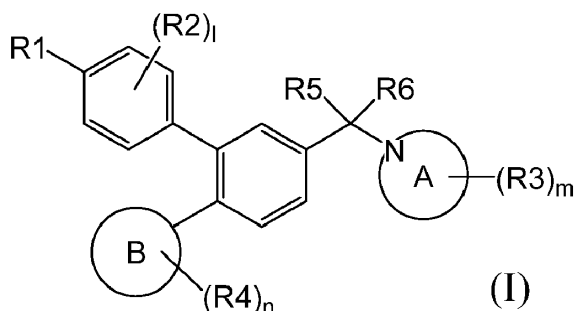
Cited:

EP-A1- 3 381 896, WO-A1-2014/151761, WO-A1-2015/168466, WO-A1-2016/007727, WO-A1-2016/029262, WO-A1-2016/037005, WO-A1-2017/090756, JP-A- 2017 503 024, JP-A- 2017 502 940, JP-A- 2013 525 318,
WU, F. et al.: "3-(Piperidin-4-ylmethoxy)pyridine Containing Compounds Are Potent Inhibitors of Lysine Specific Demethylase 1", Journal of Medicinal Chemistry, vol. 59, no. 1, 14 January 2016 (2016-01-14), pages 253-263, XP055440785,
SINGH, M. M. et al.: "Inhibition of LSD1 sensitizes glioblastoma cells to histone deacetylase inhibitors", Neuro-Oncology, vol. 13, no. 8, 8 June 2011 (2011-06-08), pages 894-903, XP055563348,
FISKUS, W. et al.: "Highly effective combination of LSD1 (KDM1A) antagonist and pan-histone deacetylase inhibitor against human AML cells", Leukemia, vol. 28, no. 11, November 2014 (2014-11), pages 2155-2164, XP055563351,

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/>

Patentkrav

1. En antitumorformulering som omfatter en bifenyylforbindelse representert ved formel (I) eller et salt derav og ett eller flere antitumormidler for anvendelse i kombinasjon i en fremgangsmåte for å behandle og/eller å forebygge en tumor:



hvor

ring A representerer en monosyklisk, brokoblet syklisk, eller spirosyklisk 4- til 14-leddet nitrogenholdig mettet heterosyklisk gruppe som har 1 til 3 nitrogenatomer, 0 til 1 svovelatomer, og 0 til 2 oksygenatomer som heteroatomer;

ring B representerer monosyklisk eller bisyklisk 5- til 14-leddet umettet hydrokarbon eller en monosyklisk eller bisyklisk 5- til 14-leddet umettet heterosyklisk gruppe som kan være substituert med okso, som har 0 til 4 nitrogenatomer, 0 til 2 svovelatomer, og 0 til 3 oksygenatomer som heteroatomer, og som har minst ett av nitrogen, svovel, og oksygen;

R1 representerer nitro eller cyano;

R2 representerer halogen;

R3 representerer amino, mono- eller di(C1-C6 alkyl)amino, (C3-C7 sykloalkyl)amino, eller C1-C6 alkyl;

R4 representerer halogen, nitro, cyano, karboksy, substituert eller usubstituert C1-C8 alkyl, substituert eller usubstituert C2-C6 alkenyl, substituert eller usubstituert C1-C6 alkoksy, substituert eller usubstituert C3-C7 sykloalkyl, mono- eller di(C1-C6 alkyl)amino, eller substituert eller usubstituert karbamoyl; når minst én R4 representerer substituert C1-C8 alkyl, substituert C2-C6 alkenyl, substituert C1-C6 alkoksy, substituert C3-C7 sykloalkyl, eller substituert karbamoyl, er substituenten halogen,

karboksy, C1-C6 alkoksy, hydroksey, C1-C6 alkyl som kan være substituert med hydroksey, monosyklisk 5- til 10-leddet umettet hydrokarbon, karbamoyl som kan være substituert med C1-C6 alkyl eller monosyklisk 5- til 10-leddet umettet hydrokarbon, (C2-C7 acyl)oksy, amino som kan være substituert med C1-C6 alkyl eller C2-C7 acyl, C3-C7 sykloalkyl som kan være substituert med hydroksey, eller (C1-C6 alkoksy)(C1-C6 alkyl); når to eller flere av substituentene er til stede, kan substituentene være identiske eller forskjellige;

R5 og R6 kan være identiske eller forskjellige, og hver representerer hydrogen eller C1-C6 alkyl; R5 og R6 kan ellers danne okso eller tiokso sammen;

når R5 og R6 er identiske eller forskjellige, og hver representerer hydrogen eller C1-C6 alkyl, er minst ett av R5 og R6 hydrogen;

l representerer et heltall fra 0 til 2;

m representerer et heltall fra 0 til 2;

n representerer et heltall fra 0 til 5;

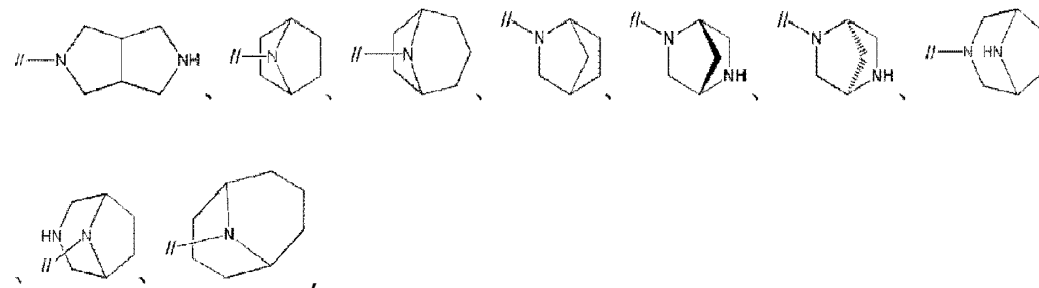
når l er 2, kan to R2-ere være identiske eller forskjellige;

når m er 2, kan to R3-ere være identiske eller forskjellige;

når n er 2 til 5, kan to til fem R4-ere være identiske eller forskjellige.

2. Antitumorformuleringen for anvendelsen i henhold til krav 1, hvor bifenylobindelsen tilfredsstiller de følgende betingelsen i formel (I):

ring A representerer pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, azepany, diazepany,



2,7-diazaspiro[3.4]oktanyl, 3,7-diazaspiro[3.4]oktanyl, 2,7-diazaspiro[3.5]nonanyl, 2,8-diazaspiro[3.5]nonanyl, 3,7-diazaspiro[3.5]nonanyl,

- 3,8-diazaspiro[4.4]nonanyl, 3,8-diazaspiro[4.5]dekanyl, eller 9-oksa-diazaspiro[3.5]nonanyl;
- ring B representerer fenyl, naftyl, pyridyl, pyrazolopyridyl, pyrazolopyrimidinyl, indolyl, indoliny, 2-okso-indoliny, indazolyl, benzoimidazolyl, benzoisoksazolyl, benzotiazolyl, benzotriazolyl, imidazopyridinyl, kinoliny, isokinoliny, kinoksaliny, kinazoliny, ftalazinyl, 2-okso-2,3-dihydrobenzo[d]oksazolyl, 1,3-dihydroisobenzofuranyl, dihydrobenzooksazinyl, benzodioksolyl, dihydrobenzodioksynyl, eller 2-okso-2,3-dihydrobenzo[d]tiazolyl;
- R1 representerer nitro eller cyano;
- R2 representerer fluor, og er til stede i orto-stillingen i forhold til R1 på fenylen;
- R3 representerer amino, metylamino, etylamino, isopropylamino, dimetylamino, syklobutylamino, eller metyl (når to eller flere R3-ere er til stede, kan R3-ere være identiske eller forskjellige);
- R4 representerer fluor, klor, brom, jod, nitro, cyano, karboksy, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, tert-butyl, difluormetyl, trifluormetyl, fluoretyl, aminoetyl, hydroksymetyl, hydroksyetyl, hydroksypropyl, hydroksydimetyletyl, hydroksymetylpropyl, hydroksymetylbutyl, hydroksyetylbutyl, karboksymetyl, karbamoylmetyl, metylkarbamoylmetyl, dimetylkarbamoylmetyl, acetylaminoetyl, metoksyetyl, hydroksysyklopropylmetyl, hydroksysyklopropyletyl, hydroksysyklobutylmetyl, metylkarbonyloksyetyl, isobutenyl, metoksy, hydroksypropoksy, syklopropyl, hydroksymetyl syklopropyl, metoksymetyl syklopropyl, hydroksysyklopropyl syklopropyl, fenylkarbamoyl syklopropyl, benzyloksy, dimetylamino, karbamoyl, metylkarbamoyl, eller dimetylkarbamoyl (når to eller flere R4-ere er til stede, kan R4-ere være identiske eller forskjellige);
- R5 og R6 kan være identiske eller forskjellige, og hver representerer hydrogen eller C1-C6 alkyl; R5 og R6 kan ellers danne okso eller tiokso sammen;
- når R5 og R6 er identiske eller forskjellige, og hver representerer hydrogen eller C1-C6 alkyl, er minst ett av R5 og R6 hydrogen;
- n representerer et heltall fra 0 til 3; og

når n er 2 til 3, kan to til tre R⁴-ere være identiske eller forskjellige.

3. Antitumorformuleringen for anvendelsen i henhold til krav 1 eller 2, hvor bifenyforbindelsen er valgt fra de følgende (1) til (7):

- 5 (1) 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-karbonyl]-2-[2-fluor-4-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)fenyl]fenyl]-2-fluor-benzonitril;
- (2) 4-[5-[(3-endo)-3-amino-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-8-karbonyl]-2-[2-fluor-4-(2-hydroksy-2-metylpropyl)fenyl]fenyl]-2-fluor-benzonitril;
- (3) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabisyklo[2.2.1]heptan-7-karbonyl)-
10 2'',3-difluor-4''-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-[1,1':2',1''-terfenyl]-4-karbo-
nitril-isomer-B oppnåelig i henhold til eksempel 166;
- (4) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabisyklo[2.2.1]heptan-7-karbonyl)-
2'-(6,7-difluor-1-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d] [1,2,3]triazol-
5-yl)-3-fluor-[1,1'-bifenyl]-4-karbonitril-isomer-B oppnåelig i henhold til
15 eksempel 177;
- (5) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabisyklo[2.2.1]heptan-7-karbonyl)-
2'-(1-(2-etyl-2-hydroksybutyl)-6,7-difluor-1H-benzo[d] [1,2,3]triazol-5-
yl)-3-fluor-[1,1'-bifenyl] - 4-karbonitril-isomer-X oppnåelig i henhold til
eksempel 214;
- 20 (6) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabisyklo[2.2.1]heptan-7-karbonyl)-
2'-(7-brom-6-fluor-1-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d] [1,2,3]-
triazol-5-yl)-3-fluor-[1,1'-bifenyl]-4-karbonitril-isomer-X oppnåelig i
henhold til eksempel 273;
- (7) 5'-(((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-azabisyklo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-
25 2'-(6,7-difluor-1-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d] [1,2,3]triazol-
5-yl)-3-fluor-[1,1'-bifenyl]-4-karbonitril-isomer-X oppnåelig i henhold til
eksempel 285.

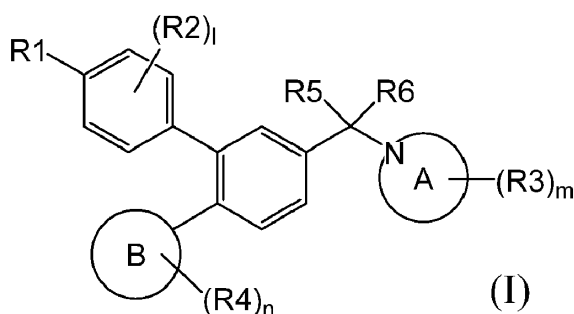
4. Antitumorformuleringen for anvendelsen i henhold til et hvilket som helst av
30 krav 1 til 3, hvor ett eller flere antitumormidler er minst ett medlem valgt fra
antimetabolitter, antitumorantibiotika, molekylære mållegemidler, platina-baserte
legemidler, og plantealkaloid-baserte legemidler.

5. Antitumorformuleringen for anvendelsen i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 3, hvor ett eller flere antitumormidler er minst ett medlem valgt fra cytarabin, azacitidin, decitabin, guadecitabin, daunorubicin, tretinoin (ATRA), RG7388, karboplatin, cisplatin, paklitaksel, irinotekan (SN-38), og etoposid.

5

6. En antitumoreffekt-potensator for anvendelse i å potensere antitumoreffekten av ett eller flere antitumormidler i tumorterapi, hvor antitumoreffekt-potensatoren omfatter som en aktiv ingrediens en bifenyylforbindelse representert ved formel (I) eller et salt derav:

10



hvor

ring A representerer en monosyklisk, brokoblet syklisk, eller spirosyklisk 4-til 14-leddet nitrogenholdig mettet heterosyklisk gruppe som har 1 til 3 nitrogenatomer, 0 til 1 svovelatomer, og 0 til 2 oksygenatomer som heteroatomer;

15

ring B representerer monosyklisk eller bisyklisk 5- til 14-leddet umettet hydrokarbon eller en monosyklisk eller bisyklisk 5- til 14-leddet umettet heterosyklisk gruppe som kan være substituert med okso, som har 0 til 4 nitrogenatomer, 0 til 2 svovelatomer, og 0 til 3 oksygenatomer som heteroatomer, og som har minst ett av nitrogen, svovel, og oksygen;

20

R1 representerer nitro eller cyano;

R2 representerer halogen;

R3 representerer amino, mono- eller di(C1-C6 alkyl)amino, (C3-C7 sykloalkyl)amino, eller C1-C6 alkyl;

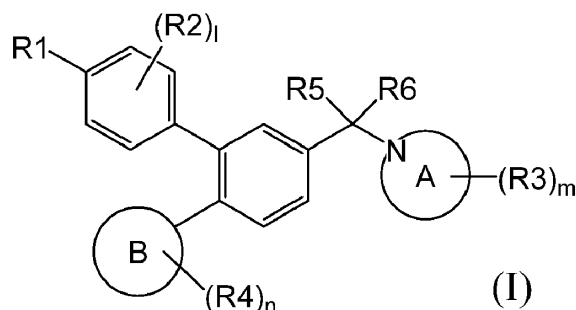
25

R4 representerer halogen, nitro, cyano, karboksy, substituert eller usubstituert C1-C8 alkyl, substituert eller usubstituert C2-C6 alkenyl, substituert eller usubstituert C1-C6 alkoksy, substituert eller usubstituert

C3-C7 sykloalkyl, mono- eller di(C1-C6 alkyl)amino, eller substituert eller usubstituert karbamoyl;
 når minst én R4 representerer substituert C1-C8 alkyl, substituert C2-C6 alkenyl, substituert C1-C6 alkoksy, substituert C3-C7 sykloalkyl, eller
 5 substituert karbamoyl, er substituenten halogen, karboksy, C1-C6 alkoksy, hydroksy, C1-C6 alkyl som kan være substituert med hydroksy, monosyklisk 5- til 10-leddet umettet hydrokarbon, karbamoyl som kan være substituert med C1-C6 alkyl eller monosyklisk 5- til 10-leddet umettet hydrokarbon, (C2-C7 acyl)oksy, amino som kan være substituert med C1-
 10 C6 alkyl eller C2-C7 acyl, C3-C7 sykloalkyl som kan være substituert med hydroksy, eller (C1-C6 alkoksy)(C1-C6 alkyl); når to eller flere av substituentene er til stede, kan substituentene være identiske eller forskjellige;
 R5 og R6 kan være identiske eller forskjellige, og hver representerer
 15 hydrogen eller C1-C6 alkyl; R5 og R6 kan ellers danne okso eller tiokso sammen;
 når R5 og R6 er identiske eller forskjellige, og hver representerer hydrogen eller C1-C6 alkyl, er minst ett av R5 og R6 hydrogen;
 1 representerer et heltall fra 0 til 2;
 20 m representerer et heltall fra 0 til 2;
 n representerer et heltall fra 0 til 5;
 når 1 er 2, kan to R2-ere være identiske eller forskjellige;
 når m er 2, kan to R3-ere være identiske eller forskjellige;
 når n er 2 til 5, kan to til fem R4-ere være identiske eller forskjellige.

25

7. Et antitumormiddel som omfatter en bifenyylforbindelse eller et salt derav for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en kreftpasient administrert ett eller flere antitumormidler, hvor bifenyylforbindelsen er representert ved formel (I):



hvor

ring A representerer en monosyklisk, brokoblet syklisk, eller spirosyklisk 4-til 14-leddet nitrogenholdig mettet heterosyklisk gruppe som har 1 til 3 nitrogenatomer, 0 til 1 svovelatomer, og 0 til 2 oksygenatomer som heteroatomer;

ring B representerer monosyklisk eller bisyklisk 5- til 14-leddet umettet hydrokarbon eller en monosyklisk eller bisyklisk 5- til 14-leddet umettet heterosyklisk gruppe som kan være substituert med okso, som har 0 til 4 nitrogenatomer, 0 til 2 svovelatomer, og 0 til 3 oksygenatomer som heteroatomer, og som har minst ett av nitrogen, svovel, og oksygen;

R1 representerer nitro eller cyano;

R2 representerer halogen;

R3 representerer amino, mono- eller di(C1-C6 alkyl)amino, (C3-C7 sykloalkyl)amino, eller C1-C6 alkyl;

R4 representerer halogen, nitro, cyano, karboksy, substituert eller usubstituert C1-C8 alkyl, substituert eller usubstituert C2-C6 alkenyl, substituert eller usubstituert C1-C6 alkoksy, substituert eller usubstituert C3-C7 sykloalkyl, mono- eller di(C1-C6 alkyl)amino, eller substituert eller usubstituert karbamoyl;

når minst én R4 representerer substituert C1-C8 alkyl, substituert C2-C6 alkenyl, substituert C1-C6 alkoksy, substituert C3-C7 sykloalkyl, eller substituert karbamoyl, er substituenten halogen, karboksy, C1-C6 alkoksy, hydroksy, C1-C6 alkyl som kan være substituert med hydroksy, monosyklisk 5- til 10-leddet umettet hydrokarbon, karbamoyl som kan være substituert med C1-C6 alkyl eller monosyklisk 5- til 10-leddet umettet hydrokarbon, (C2-C7 acyl)oksy, amino som kan være substituert med C1-

C6 alkyl eller C2-C7 acyl, C3-C7 sykloalkyl som kan være substituert med hydroksy, eller (C1-C6 alkoksy)(C1-C6 alkyl); når to eller flere av substituentene er til stede, kan substituentene være identiske eller forskjellige;

5 R5 og R6 kan være identiske eller forskjellige, og hver representerer hydrogen eller C1-C6 alkyl; R5 og R6 kan ellers danne okso eller tiokso sammen;

når R5 og R6 er identiske eller forskjellige, og hver representerer hydrogen eller C1-C6 alkyl, er minst ett av R5 og R6 hydrogen;

10 1 representerer et heltall fra 0 til 2;

m representerer et heltall fra 0 til 2;

n representerer et heltall fra 0 til 5;

når 1 er 2, kan to R2-ere være identiske eller forskjellige;

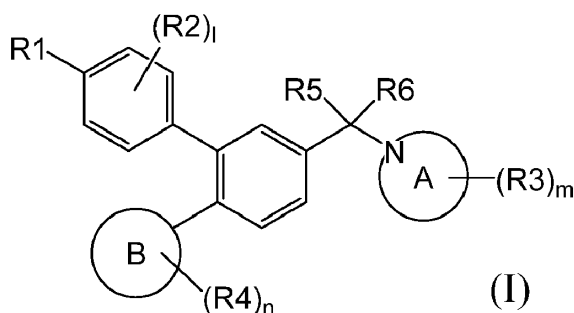
når m er 2, kan to R3-ere være identiske eller forskjellige;

15 når n er 2 til 5, kan to til fem R4-ere være identiske eller forskjellige.

8. Antitumormidlet for anvendelsen i en fremgangsmåte for å behandle en kreftpasient i henhold til krav 7, hvor nevnte fremgangsmåte omfatter å administrere til kreftpasienten bifenyylforbindelsen og ett eller flere antitumor-
20 midler samtidig, sekvensielt, eller separat ved et intervall.

9. En antitumorformulering som omfatter en kombinasjon av en bifenyylforbindelse eller et salt derav og ett eller flere antitumormidler, hvor bifenyylforbindelsen er representert ved formel (I):

25



hvor

- ring A representerer en monosyklisk, brokoblet syklisk, eller spirosyklisk 4- til 14-leddet nitrogenholdig mettet heterosyklisk gruppe som har 1 til 3 nitrogenatomer, 0 til 1 svovelatomer, og 0 til 2 oksygenatomer som heteroatomer;
- 5 ring B representerer monosyklisk eller bisyklisk 5- til 14-leddet umettet hydrokarbon eller en monosyklisk eller bisyklisk 5- til 14-leddet umettet heterosyklisk gruppe som kan være substituert med okso, som har 0 til 4 nitrogenatomer, 0 til 2 svovelatomer, og 0 til 3 oksygenatomer som heteroatomer, og som har minst ett av nitrogen, svovel, og oksygen;
- 10 R1 representerer nitro eller cyano;
R2 representerer halogen;
R3 representerer amino, mono- eller di(C1-C6 alkyl)amino, (C3-C7 sykloalkyl)amino, eller C1-C6 alkyl;
R4 representerer halogen, nitro, cyano, karboksy, substituert eller
- 15 usubstituert C1-C8 alkyl, substituert eller usubstituert C2-C6 alkenyl, substituert eller usubstituert C1-C6 alkoksy, substituert eller usubstituert C3-C7 sykloalkyl, mono- eller di(C1-C6 alkyl)amino, eller substituert eller usubstituert karbamoyl;
når minst én R4 representerer substituert C1-C8 alkyl, substituert C2-C6
- 20 alkenyl, substituert C1-C6 alkoksy, substituert C3-C7 sykloalkyl, eller substituert karbamoyl, er substituenten halogen, karboksy, C1-C6 alkoksy, hydroksy, C1-C6 alkyl som kan være substituert med hydroksy, monosyklisk 5- til 10-leddet umettet hydrokarbon, karbamoyl som kan være substituert med C1-C6 alkyl eller monosyklisk 5- til 10-leddet umettet
- 25 hydrokarbon, (C2-C7 acyl)oksy, amino som kan være substituert med C1-C6 alkyl eller C2-C7 acyl, C3-C7 sykloalkyl som kan være substituert med hydroksy, eller (C1-C6 alkoksy)(C1-C6 alkyl); når to eller flere av substituentene er til stede, kan substituentene være identiske eller forskjellige;
- 30 R5 og R6 kan være identiske eller forskjellige, og hver representerer hydrogen eller C1-C6 alkyl; R5 og R6 kan ellers danne okso eller tiokso sammen;

når R5 og R6 er identiske eller forskjellige, og hver representerer hydrogen eller C1-C6 alkyl, er minst ett av R5 og R6 hydrogen;

1 representerer et heltall fra 0 til 2;

m representerer et heltall fra 0 til 2;

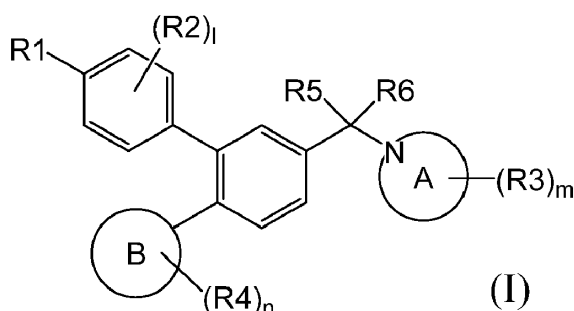
5 n representerer et heltall fra 0 til 5;

når 1 er 2, kan to R2-ere være identiske eller forskjellige;

når m er 2, kan to R3-ere være identiske eller forskjellige;

når n er 2 til 5, kan to til fem R4-ere være identiske eller forskjellige.

- 10 **10.** En farmasøytisk sammensetning egnet for forebyggingen og/eller behandlingen av en tumor, hvor sammensetningen omfatter en bifenylforbindelse representert ved formel (I) eller et salt derav og ett eller flere antitumormidler:



15 hvor

ring A representerer en monosyklisk, brokoblet syklisk, eller spirosyklisk 4-til 14-leddet nitrogenholdig mettet heterosyklisk gruppe som har 1 til 3 nitrogenatomer, 0 til 1 svovelatomer, og 0 til 2 oksygenatomer som heteroatomer;

20 ring B representerer monosyklisk eller bisyklisk 5- til 14-leddet umettet hydrokarbon eller en monosyklisk eller bisyklisk 5- til 14-leddet umettet heterosyklisk gruppe som kan være substituert med okso, som har 0 til 4 nitrogenatomer, 0 til 2 svovelatomer, og 0 til 3 oksygenatomer som heteroatomer, og som har minst ett av nitrogen, svovel, og oksygen;

25 R1 representerer nitro eller cyano;

R2 representerer halogen;

R3 representerer amino, mono- eller di(C1-C6 alkyl)amino, (C3-C7 sykloalkyl)amino, eller C1-C6 alkyl;

5 R4 representerer halogen, nitro, cyano, karboksy, substituert eller usubstituert C1-C8 alkyl, substituert eller usubstituert C2-C6 alkenyl, substituert eller usubstituert C1-C6 alkoksy, substituert eller usubstituert C3-C7 sykloalkyl, mono- eller di(C1-C6 alkyl)amino, eller substituert eller usubstituert karbamoyl;

10 når minst én R4 representerer substituert C1-C8 alkyl, substituert C2-C6 alkenyl, substituert C1-C6 alkoksy, substituert C3-C7 sykloalkyl, eller substituert karbamoyl, er substituenten halogen, karboksy, C1-C6 alkoksy, hydroksy, C1-C6 alkyl som kan være substituert med hydroksy, monosyklisk 5- til 10-leddet umettet hydrokarbon, karbamoyl som kan være substituert med C1-C6 alkyl eller monosyklisk 5- til 10-leddet umettet hydrokarbon, (C2-C7 acyl)oksy, amino som kan være substituert med C1-
15 C6 alkyl eller C2-C7 acyl, C3-C7 sykloalkyl som kan være substituert med hydroksy, eller (C1-C6 alkoksy)(C1-C6 alkyl); når to eller flere av substituentene er til stede, kan substituentene være identiske eller forskjellige;

20 R5 og R6 kan være identiske eller forskjellige, og hver representerer hydrogen eller C1-C6 alkyl; R5 og R6 kan ellers danne okso eller tiokso sammen;

når R5 og R6 er identiske eller forskjellige, og hver representerer hydrogen eller C1-C6 alkyl, er minst ett av R5 og R6 hydrogen;

1 representerer et heltall fra 0 til 2;

25 m representerer et heltall fra 0 til 2;

n representerer et heltall fra 0 til 5;

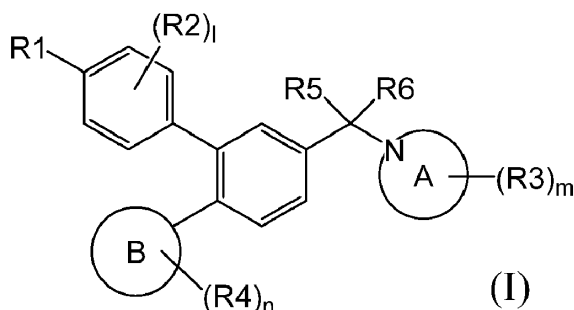
når 1 er 2, kan to R2-ere være identiske eller forskjellige;

når m er 2, kan to R3-ere være identiske eller forskjellige;

når n er 2 til 5, kan to til fem R4-ere være identiske eller forskjellige.

30

11. En bifenyylforbindelse representert ved formel (I) eller et salt derav for anvendelse i en fremgangsmåte for å potensere, i en kreft pasient, en antitumor-effekt av ett eller flere antitumormidler i tumorterapi:



hvor

ring A representerer en monosyklisk, brokoblet syklisk, eller spirosyklisk 4-til 14-leddet nitrogenholdig mettet heterosyklisk gruppe som har 1 til 3 nitrogenatomer, 0 til 1 svovelatomer, og 0 til 2 oksygenatomer som heteroatomer;

ring B representerer monosyklisk eller bisyklisk 5- til 14-leddet umettet hydrokarbon eller en monosyklisk eller bisyklisk 5- til 14-leddet umettet heterosyklisk gruppe som kan være substituert med okso, som har 0 til 4 nitrogenatomer, 0 til 2 svovelatomer, og 0 til 3 oksygenatomer som heteroatomer, og som har minst ett av nitrogen, svovel, og oksygen;

R1 representerer nitro eller cyano;

R2 representerer halogen;

R3 representerer amino, mono- eller di(C1-C6 alkyl)amino, (C3-C7 sykloalkyl)amino, eller C1-C6 alkyl;

R4 representerer halogen, nitro, cyano, karboksy, substituert eller usubstituert C1-C8 alkyl, substituert eller usubstituert C2-C6 alkenyl, substituert eller usubstituert C1-C6 alkoksy, substituert eller usubstituert C3-C7 sykloalkyl, mono- eller di(C1-C6 alkyl)amino, eller substituert eller usubstituert karbamoyl;

når minst én R4 representerer substituert C1-C8 alkyl, substituert C2-C6 alkenyl, substituert C1-C6 alkoksy, substituert C3-C7 sykloalkyl, eller substituert karbamoyl, er substituenten halogen, karboksy, C1-C6 alkoksy, hydroksey, C1-C6 alkyl som kan være substituert med hydroksey, monosyklisk 5- til 10-leddet umettet hydrokarbon, karbamoyl som kan være substituert med C1-C6 alkyl eller monosyklisk 5- til 10-leddet umettet hydrokarbon, (C2-C7 acyl)oksy, amino som kan være substituert med C1-

C6 alkyl eller C2-C7 acyl, C3-C7 sykloalkyl som kan være substituert med hydroksy, eller (C1-C6 alkoksy)(C1-C6 alkyl); når to eller flere av substituentene er til stede, kan substituentene være identiske eller forskjellige;

5 R5 og R6 kan være identiske eller forskjellige, og hver representerer hydrogen eller C1-C6 alkyl; R5 og R6 kan ellers danne okso eller tiokso sammen;

når R5 og R6 er identiske eller forskjellige, og hver representerer hydrogen eller C1-C6 alkyl, er minst ett av R5 og R6 hydrogen;

10 1 representerer et heltall fra 0 til 2;

m representerer et heltall fra 0 til 2;

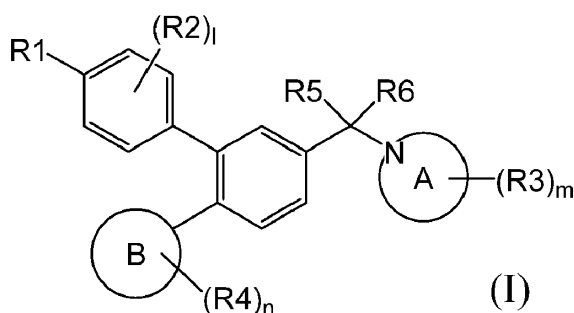
n representerer et heltall fra 0 til 5;

når 1 er 2, kan to R2-ere være identiske eller forskjellige;

når m er 2, kan to R3-ere være identiske eller forskjellige;

15 når n er 2 til 5, kan to til fem R4-ere være identiske eller forskjellige.

12. En bifenyylforbindelse representert ved formel (I) eller et salt derav for anvendelse i en fremgangsmåte for å forebygge og/eller å behandle en tumor, hvor nevnte fremgangsmåte omfatter å administrere bifenyylforbindelsen representert ved formel (I) eller et salt derav til en kreftpasient administrert ett eller flere antitumormidler:



hvor

25 ring A representerer en monosyklisk, brokoblet syklisk, eller spirosyklisk 4-til 14-leddet nitrogenholdig mettet heterosyklisk gruppe som har 1 til 3 nitrogenatomer, 0 til 1 svovelatomer, og 0 til 2 oksygenatomer som heteroatomer;

- ring B representerer monosyklisk eller bisyklisk 5- til 14-leddet umettet hydrokarbon eller en monosyklisk eller bisyklisk 5- til 14-leddet umettet heterosyklisk gruppe som kan være substituert med okso, som har 0 til 4 nitrogenatomer, 0 til 2 svovelatomer, og 0 til 3 oksygenatomer som hetero-
- 5 atomer, og som har minst ett av nitrogen, svovel, og oksygen;
 R1 representerer nitro eller cyano;
 R2 representerer halogen;
 R3 representerer amino, mono- eller di(C1-C6 alkyl)amino, (C3-C7 sykloalkyl)amino, eller C1-C6 alkyl;
- 10 R4 representerer halogen, nitro, cyano, karboksy, substituert eller usubstituert C1-C8 alkyl, substituert eller usubstituert C2-C6 alkenyl, substituert eller usubstituert C1-C6 alkoksy, substituert eller usubstituert C3-C7 sykloalkyl, mono- eller di(C1-C6 alkyl)amino, eller substituert eller usubstituert karbamoyl;
- 15 når minst én R4 representerer substituert C1-C8 alkyl, substituert C2-C6 alkenyl, substituert C1-C6 alkoksy, substituert C3-C7 sykloalkyl, eller substituert karbamoyl, er substituenten halogen, karboksy, C1-C6 alkoksy, hydroksy, C1-C6 alkyl som kan være substituert med hydroksy, monosyklisk 5- til 10-leddet umettet hydrokarbon, karbamoyl som kan
- 20 være substituert med C1-C6 alkyl eller monosyklisk 5- til 10-leddet umettet hydrokarbon, (C2-C7 acyl)oksy, amino som kan være substituert med C1-C6 alkyl eller C2-C7 acyl, C3-C7 sykloalkyl som kan være substituert med hydroksy, eller (C1-C6 alkoksy)(C1-C6 alkyl); når to eller flere av substituentene er til stede, kan substituentene være identiske eller
- 25 forskjellige;
 R5 og R6 kan være identiske eller forskjellige, og hver representerer hydrogen eller C1-C6 alkyl; R5 og R6 kan ellers danne okso eller tiokso sammen;
- når R5 og R6 er identiske eller forskjellige, og hver representerer hydrogen
- 30 eller C1-C6 alkyl, er minst ett av R5 og R6 hydrogen;
 1 representerer et heltall fra 0 til 2;
 m representerer et heltall fra 0 til 2;
 n representerer et heltall fra 0 til 5;

når 1 er 2, kan to R2-ere være identiske eller forskjellige;
 når m er 2, kan to R3-ere være identiske eller forskjellige;
 når n er 2 til 5, kan to til fem R4-ere være identiske eller forskjellige.

- 5 **13.** Bifenylforbindelsen for anvendelsen i en fremgangsmåte for å forebygge og/eller å behandle en tumor i henhold til krav 12, hvor nevnte fremgangsmåte omfatter å administrere samtidig, sekvensielt, eller separat ved et intervall til en kreftpasient, bifenylforbindelsen representert ved formel (I) eller et salt derav og ett eller flere antitumormidler.

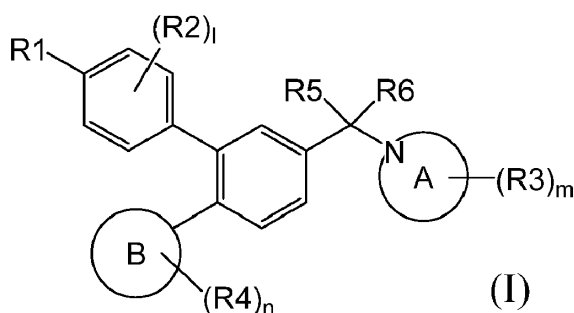
10

14. Bifenylforbindelsen representert ved formel (I) eller et salt derav for anvendelsen i en fremgangsmåte i henhold til krav 12, hvor nevnte fremgangsmåte omfatter å administrere en kombinasjon av nevnte bifenylforbindelse eller et salt derav og ett eller flere antitumormidler til pasienten.

15

15. Et produkt som et kombinert preparat for anvendelse i en fremgangsmåte for forebygging og/eller behandling av en tumor, hvor nevnte produkt skal bli anvendt samtidig, sekvensielt, eller ved et intervall for forebygging og/eller behandling av en tumor, hvor produktet omfatter en bifenylforbindelse eller et salt derav og ett eller flere antitumormidler, hvor bifenylforbindelsen er representert ved formel (I):

20



hvor

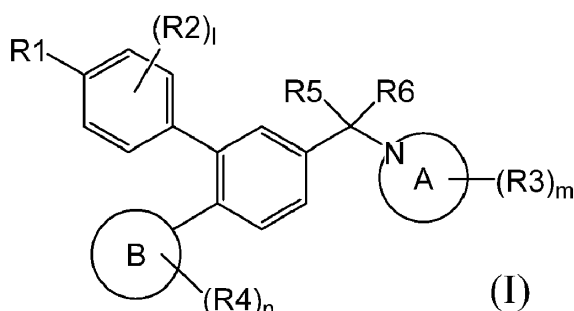
25

ring A representerer en monosyklisk, brokoblet syklisk, eller spirosyklisk 4-til 14-leddet nitrogenholdig mettet heterosyklisk gruppe som har 1 til 3 nitrogenatomer, 0 til 1 svovelatomer, og 0 til 2 oksygenatomer som heteroatomer;

- ring B representerer monosyklisk eller bisyklisk 5- til 14-leddet umettet hydrokarbon eller en monosyklisk eller bisyklisk 5- til 14-leddet umettet heterosyklisk gruppe som kan være substituert med okso, som har 0 til 4 nitrogenatomer, 0 til 2 svovelatomer, og 0 til 3 oksygenatomer som heteroatomer, og som har minst ett av nitrogen, svovel, og oksygen;
- 5 R1 representerer nitro eller cyano;
R2 representerer halogen;
R3 representerer amino, mono- eller di(C1-C6 alkyl)amino, (C3-C7 sykloalkyl)amino, eller C1-C6 alkyl;
- 10 R4 representerer halogen, nitro, cyano, karboksy, substituert eller usubstituert C1-C8 alkyl, substituert eller usubstituert C2-C6 alkenyl, substituert eller usubstituert C1-C6 alkoksy, substituert eller usubstituert C3-C7 sykloalkyl, mono- eller di(C1-C6 alkyl)amino, eller substituert eller usubstituert karbamoyl;
- 15 når minst én R4 representerer substituert C1-C8 alkyl, substituert C2-C6 alkenyl, substituert C1-C6 alkoksy, substituert C3-C7 sykloalkyl, eller substituert karbamoyl, er substituenten halogen, karboksy, C1-C6 alkoksy, hydroksy, C1-C6 alkyl som kan være substituert med hydroksy, monosyklisk 5- til 10-leddet umettet hydrokarbon, karbamoyl som kan
- 20 være substituert med C1-C6 alkyl eller monosyklisk 5- til 10-leddet umettet hydrokarbon, (C2-C7 acyl)oksy, amino som kan være substituert med C1-C6 alkyl eller C2-C7 acyl, C3-C7 sykloalkyl som kan være substituert med hydroksy, eller (C1-C6 alkoksy)(C1-C6 alkyl); når to eller flere av substituentene er til stede, kan substituentene være identiske eller
- 25 forskjellige;
- R5 og R6 kan være identiske eller forskjellige, og hver representerer hydrogen eller C1-C6 alkyl; R5 og R6 kan ellers danne okso eller tiokso sammen;
- når R5 og R6 er identiske eller forskjellige, og hver representerer hydrogen
- 30 eller C1-C6 alkyl, er minst ett av R5 og R6 hydrogen;
- 1 representerer et heltall fra 0 til 2;
m representerer et heltall fra 0 til 2;
n representerer et heltall fra 0 til 5;

når 1 er 2, kan to R2-ere være identiske eller forskjellige;
 når m er 2, kan to R3-ere være identiske eller forskjellige;
 når n er 2 til 5, kan to til fem R4-ere være identiske eller forskjellige.

- 5 **16.** En kombinasjon av en bifenyylforbindelse representert ved formel (I) eller et salt derav og ett eller flere antitumormidler:



hvor

- 10 ring A representerer en monosyklisk, brokoblet syklisk, eller spirosyklisk 4-til 14-leddet nitrogenholdig mettet heterosyklisk gruppe som har 1 til 3 nitrogenatomer, 0 til 1 svovelatomer, og 0 til 2 oksygenatomer som heteroatomer;
- 15 ring B representerer monosyklisk eller bisyklisk 5- til 14-leddet umettet hydrokarbon eller en monosyklisk eller bisyklisk 5- til 14-leddet umettet heterosyklisk gruppe som kan være substituert med okso, som har 0 til 4 nitrogenatomer, 0 til 2 svovelatomer, og 0 til 3 oksygenatomer som heteroatomer, og som har minst ett av nitrogen, svovel, og oksygen;
- 20 R1 representerer nitro eller cyano;
- R2 representerer halogen;
- R3 representerer amino, mono- eller di(C1-C6 alkyl)amino, (C3-C7 sykloalkyl)amino, eller C1-C6 alkyl;
- 25 R4 representerer halogen, nitro, cyano, karboksy, substituert eller usubstituert C1-C8 alkyl, substituert eller usubstituert C2-C6 alkenyl, substituert eller usubstituert C1-C6 alkoksy, substituert eller usubstituert C3-C7 sykloalkyl, mono- eller di(C1-C6 alkyl)amino, eller substituert eller usubstituert karbamoyl;

- når minst én R4 representerer substituert C1-C8 alkyl, substituert C2-C6 alkenyl, substituert C1-C6 alkoksy, substituert C3-C7 sykloalkyl, eller substituert karbamoyl, er substituenten halogen, karboksy, C1-C6 alkoksy, hydroksy, C1-C6 alkyl som kan være substituert med hydroksy, monosyklisk 5- til 10-leddet umettet hydrokarbon, karbamoyl som kan være substituert med C1-C6 alkyl eller monosyklisk 5- til 10-leddet umettet hydrokarbon, (C2-C7 acyl)oksy, amino som kan være substituert med C1-C6 alkyl eller C2-C7 acyl, C3-C7 sykloalkyl som kan være substituert med hydroksy, eller (C1-C6 alkoksy)(C1-C6 alkyl); når to eller flere av substituentene er til stede, kan substituentene være identiske eller forskjellige;
- R5 og R6 kan være identiske eller forskjellige, og hver representerer hydrogen eller C1-C6 alkyl; R5 og R6 kan ellers danne okso eller tiokso sammen;
- når R5 og R6 er identiske eller forskjellige, og hver representerer hydrogen eller C1-C6 alkyl, er minst ett av R5 og R6 hydrogen;
- 1 representerer et heltall fra 0 til 2;
- m representerer et heltall fra 0 til 2;
- n representerer et heltall fra 0 til 5;
- når 1 er 2, kan to R2-ere være identiske eller forskjellige;
- når m er 2, kan to R3-ere være identiske eller forskjellige;
- når n er 2 til 5, kan to til fem R4-ere være identiske eller forskjellige.