[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D471/04
C07D217/04 A61K 31/472
A61P 35/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01821205.0

[43] 公开日 2004 年 3 月 17 日

[11] 公开号 CN 1483033A

[22] 申请日 2001.12.21 [21] 申请号 01821205.0
[30] 优先权
[32] 2000.12.23 [33] EP [31] 00128487.6
[86] 国际申请 PCT/EP01/15390 2001.12.21
[87] 国际公布 WO02/051842 英 2002.7.4
[85] 进入国家阶段日期 2003.6.23
[71] 申请人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司
地址 瑞士巴塞尔
[72] 发明人 吉·乔治 阿德尔贝特·格罗斯曼
奥拉夫·蒙迪戈
沃尔夫冈·冯德塞尔
蒂姆·萨特尔克

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司
代理人 程金山

权利要求书 3 页 说明书 19 页

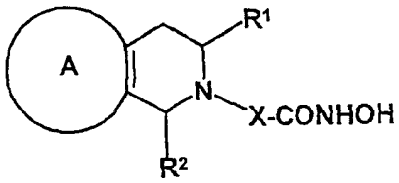
[54] 发明名称 四氢吡啶衍生物，它们的制备和它们作为细胞增殖抑制剂的应用

[57] 摘要

一种式 I 的化合物，其中 A，R^1，R^2 和 X 具有说明书中所定义的含义，制备该化合物的方法和包含这种化合物的药物组合物，所述药物组合物具有 HDAC 抑制剂活性和抗细胞增殖活性。

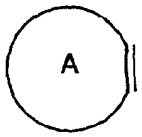
ISSN1008-4274

1. 式I的化合物，它们的对映体，非对映异构体，外消旋物和它们的混合物，和药用盐



(I)

其中



(a)表示可以是未取代的、或被1、2或3个取代基所取代的苯基，所述取代基独立选自卤素原子，(1-4C)烷基-，三氟甲基-，羟基-，(1-4C)烷氧基-，苄氧基-，(1-3C)亚烷基二氧基-，硝基-，氨基-，(1-4C)烷基氨基-，二[(1-4C)烷基]-氨基-，(1-4C)烷酰基-氨基-，或苯基，其可以是未取代的、或被1、2或3个取代基所取代的，所述取代基独立选自氯原子，(1-4C)烷基-，三氟甲基-，羟基-，(1-4C)烷氧基-，(1-3C)亚烷基二氧基-，硝基-，氨基-，(1-4C)烷基氨基-，二[(1-4C)烷基]氨基-和(1-4C)烷酰基氨基-，

或

(b)表示可以是未取代的、或被1、2或3个取代基所取代的吲哚基，所述取代基独立选自卤素原子，(1-4C)烷基-，三氟甲基-，羟基-，(1-4C)烷氧基-，苄氧基-，(1-3C)亚烷基二氧基-，硝基-，氨基-，(1-4C)烷基氨基-，二[(1-4C)烷基]氨基-，或(1-4C)烷酰基氨基-，

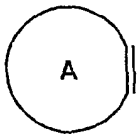
R^1和R^2彼此可相同或不同，并且是氢原子，(1-4C)烷基-，三氟甲基，或芳基，

X 是包含 5、6 或 7 个碳原子的直链亚烷基，其中一个 CH_2 可以被氧或硫原子代替，或其中 2 个碳原子形成 C=C 双键，并且其是未取代的或被一

个或两个选自(1-4C)烷基和卤素原子的取代基所取代。

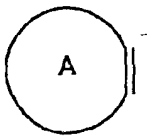
2．依照权利要求1的式I的化合物，它们的对映体，非对映异构体，外消旋物和它们的混合物，和药用盐

其中



是可以是未被取代的、或被 1 或 2 个取代基所取代的苯基，所述取代基独立选自羟基-，(1-4C)烷氧基，苄氧基，或苯基，

或



是可以是未被取代的、或被卤素原子取代的吲哚基，

R^1 和 R^2 彼此可以相同或不同，并且是氢原子，(1-4C)烷基-，三氟甲基或苯基，

X 是包含 5、6 或 7 个碳原子的直链亚烷基，其中一个 CH_2 可以被氧或硫原子代替，或其中 2 个碳原子形成 C=C 双键，并且其是未取代的或被一个或两个选自甲基、氟或氯原子的取代基所取代。

3．依照权利要求 1 或 2 的化合物，其选自

8-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸羟基酰胺

8-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸羟基酰胺

8-(1-异丙基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸羟基酰胺

8-(6,7-二甲氧基-3-甲基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸羟基酰胺

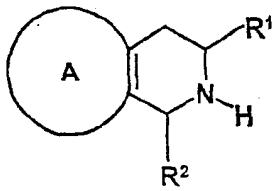
8-(6,7-二乙氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸羟基酰胺

8-(6,7-二甲氧基-1-苯基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸羟基酰胺

8-(1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基)-辛酸羟基酰胺。

4．制备依照权利要求 1-3 的式 I 化合物的方法，其是通过在存在合适的

碱的条件下，反应式 III 的化合物与式 IV 的化合物



(III)

其中 A，R^1 和 R^2 具有在权利要求 1 中所定义的含义，

Z-X-CONH-O-Y (IV)

其中 Z 是一个可替代的基团，Y 是一个保护基团，X 具有在权利要求 1 中所定义的含义，

此后，通过氢解去除保护基 Y。

5．药物组合物，其包含依照权利要求 1-3 的式 I 的化合物作为活性成分，混合以药用赋形剂或稀释剂。

6．依照权利要求 1-3 的化合物在制备具有组蛋白脱乙酰基转移酶（HDAC）抑制剂活性的药物中的应用。

7．依照权利要求 6 的化合物的应用，作为细胞增殖抑制剂。

四氢吡啶衍生物，它们的制备和它们作为细胞增殖抑制剂的应用

本发明涉及四氢吡啶衍生物，或它们的药用盐，其具有抗细胞增殖活性例如抗癌活性，因此可用于人或动物体的治疗方法中。本发明还涉及制备所述四氢吡啶衍生物的方法，涉及包含它们的药物组合物和它们在制备药物中的应用，所述药物用于在温血动物例如人中产生抗细胞增殖作用。

发明背景

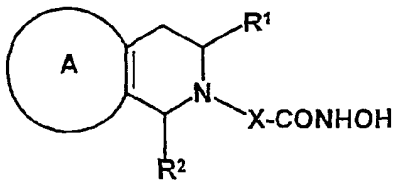
转录调节是细胞分化，增殖和编程性细胞死亡过程中的一件主要事件。一组基因的转录活化确定了细胞的终点，并且由于这个原因，转录被多种因子严格调节。在这个过程中涉及的它的一个调节机制是DNA三级结构的改变，其通过调节转录因子对它们的靶DNA片段的可接近性来影响转录。通过核心组蛋白的乙酰化状况来调节核小体的完整性。在低乙酰化状态下，核小体是紧密结合的，因此不能转录。另一方面，通过核心组蛋白的乙酰化松弛核小体，结果可以进行转录。组蛋白的乙酰化状态由组蛋白乙酰转移酶（HAT）和组蛋白脱乙酰基转移酶（HDAC）的活性的平衡来控制。近来，已经发现HDAC抑制剂在几种类型的癌细胞，包括结肠癌、T-细胞淋巴瘤和红白血病细胞中抑制生长和编程性细胞死亡。在编程性细胞死亡是癌症发展的关键因素的条件下，作为编程性细胞死亡的有效诱导剂，HDAC抑制剂是治疗癌症的有前途的药剂（Koyama, Y., 等., 血液（Blood） 96(2000) 1490-1495）。

已鉴定了几种结构类型的HDAC抑制剂，并综述于Marks, P.M., J. Natl. Cancer Inst. 92 (2000) 1210-1216。更具体地，WO 98/55449和US 5,369,108报道了具有HDAC抑制活性的烷酰基异羟肟酸酯。

目前已发现某些四氢吡啶衍生物具有抗细胞增殖性能，其比在前述参考文献中提及的性能更强。这些性能是由于HDAC抑制。

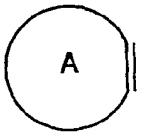
发明内容

依照本发明，提供了式I的四氢吡啶衍生物，它们的对映体，非对映异构体，外消旋物和它们的混合物，和药用盐



(I)

其中



(a) 表示可以是未取代的、或被1、2或3个取代基所取代的苯基，所述取代基独立选自卤素原子，(1-4C)烷基-，三氟甲基-，羟基-，(1-4C)烷氧基-，苄氧基-，(1-3C)亚烷基二氧基-，硝基-，氨基-，(1-4C)烷基氨基-，二[(1-4C)烷基]氨基-，(1-4C)烷酰基-氨基-，或苯基，其可以是未取代的或被1、2或3个取代基所取代的，所述取代基独立选自氯原子，(1-4C)烷基-，三氟甲基-，羟基-，(1-4C)烷氧基-，(1-3C)亚烷基二氧基-，硝基-，氨基-，(1-4C)烷基氨基-，二[(1-4C)烷基]氨基-和(1-4C)烷酰基氨基-，

或

(b)表示可以是未取代的、或被1、2或3个取代基所取代的吲哚基，所述取代基独立选自卤素原子，(1-4C)烷基-，三氟甲基-，羟基-，(1-4C)烷氧基-，苄氧基-，(1-3C)亚烷基二氧基-，硝基-，氨基-，(1-4C)烷基氨基-，二[(1-4C)烷基]氨基-，或(1-4C)烷酰基氨基-，

R^1和R^2彼此可相同或不同，并且是氢原子，(1-4C)烷基-，三氟甲基，或芳基，

X是包含5、6或7个碳原子的直链亚烷基，其中一个CH_2可以被氧或硫原子代替，或其中2个碳原子形成C=C双键，并且其是未取代的或被一个或两个选自(1-4C)烷基和卤素原子的取代基所取代。

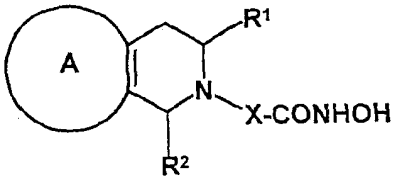
对于合适的取代基，当它是卤素原子时，是例如氟，氯，溴和碘；当它是(1-4C)烷基时，是例如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁

基，仲丁基；当它是(1-4C)烷氧基时，是例如甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基或丁氧基；当它是(1-4C)烷基氨基时，是例如甲基氨基，乙基氨基或丙基氨基；当它是二[(1-4C)烷基]氨基时，是例如二甲基氨基，N-乙基-N-甲基氨基，二乙基氨基，N-甲基-N-丙基氨基或二丙基氨基；当它是(1- 4C)烷酰基氨基时，是例如甲酰氨基，乙酰氨基，丙酰氨基或丁酰氨基；和当它是(1-3C)亚烷基二氧基时，是例如亚甲二氧基，亚乙二氧基或亚丙二氧基。

本发明的四氢吡啶衍生物的合适的药用盐是例如，具有例如无机或有机酸的酸式加成盐，所述无机或有机酸例如盐酸，氢溴酸，硫酸，磷酸，三氟乙酸，柠檬酸或马来酸。

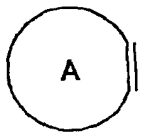
优选由环组成的四氢吡啶环体系为3,4-二氢-1H-异喹啉或1,3,4,5-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚或1,3,4,9-四氢-β-咔啉。

优选的本发明的化合物是式I的四氢吡啶衍生物，它们的对映体，非对映异构体，外消旋物和它们的混合物，和它们的药物盐



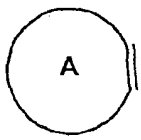
(I)

其中



是可以是未取代的、或被1或2个取代基所取代的苯基，所述取代基独立选自羟基-，(1-4C)烷氧基，苄氧基，或苯基，

或



是可以是未取代的、或被卤素原子取代的吲哚基，

R^1和R^2彼此可以相同或不同，并且是氢原子，(1-4C)烷基-，三氟甲基或

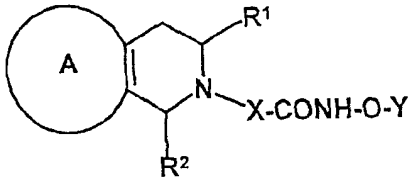
苯基，

X是包含5、6或7个碳原子的直链亚烷基，其中一个CH_2可以被氧或硫原子所代替，或其中2个碳原子形成C=C双键，并且其是未取代的、或被1或2个选自甲基、氟或氯原子的取代基所取代。

本发明化合物的制备

可用任何已知可用于制备化学上相关的化合物的方法来制备式I的四氢吡啶衍生物或它们的药用盐。当用于制备式I的四氢吡啶衍生物或它的药用盐时，这类方法可作为本发明的另外的特征，并且通过下述代表性实施例来举例说明，在下述实施例中，如果未另外声明，A，R^1，R^2和X具有上文所定义的所有含义。用有机化学的标准程序来获得必需的起始物质。这类起始物质的制备描述于后附的非限制性的实施例中。备选地，必需起始物质通过那些在有机化学家的普通技术范围内的与所举例说明的方法相似的方法来获得。

(a)一种制备式I的化合物的优选方法是使式II的化合物脱保护



(II)

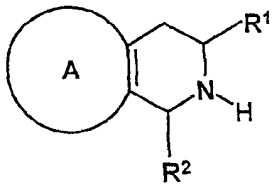
其中Y是合适的保护基。式II的化合物是新的化合物，并且包含在本发明中。

合适的保护基是苄基-，对-甲氧基苄基-，叔-丁氧基羰基-，三苯甲基-，或甲硅烷基例如三甲基甲硅烷基-或二甲基-叔-丁基甲硅烷基-。依据保护基的类型实施反应。当保护基是苄基-或对-甲氧基苄基时，实施的反应是在合适载体上的贵金属催化剂例如钯存在的条件下，在环境温度和压力下，在惰性溶剂例如醇如甲醇或乙醇中进行的氢解反应，所述载体例如碳，硫酸钡或碳酸钡。当保护基是叔丁氧基羰基-，三苯甲基或甲硅烷基例如三甲基甲硅烷基或二甲基-叔丁基甲硅烷基时，在-20℃－60℃，优选0℃－环境温度下，在存在酸的条件下实施反应。酸可以是盐酸在惰性溶剂例如乙醚或二噁烷中的溶液，或三氟乙酸在二氯甲烷中的溶

液。当保护基是甲硅烷基例如三甲基甲硅烷基或二甲基-叔丁基甲硅烷基时，在惰性溶剂例如二氯甲烷中，在存在氟化物来源例如氟化钠或氟化四丁铵的条件下进行反应。

式I的四氢吡啶衍生物可以游离碱的形式获自该方法，或备选地，它可以盐的形式获得。当希望从盐获得游离碱时，可用合适的碱处理盐，所述碱例如碱或碱土金属碳酸盐或氢氧化物，例如碳酸钠，碳酸钾，碳酸钙，氢氧化钠或氢氧化钾。

在不存在或存在合适的碱的条件下，通过式III的四氢吡啶与式IV的化合物反应来获得式II的化合物



(III)

其中A，R^1和R^2具有上文所定义的含义，

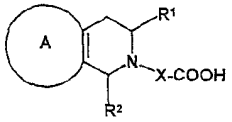
Z-X-CONH-O-Y (IV)

其中Z是可置换的基团，X和Y具有上文所定义的含义。

合适的可置换的基团Z是，例如卤代基或磺酰氧基，例如氯、溴、甲磺酰氧基或甲苯-对-磺酰氧基。合适的碱是，例如有机胺碱例如，吡啶，2,6-二甲基吡啶，三甲基吡啶，4-二甲基氨基吡啶，三乙胺，吗啉，N-甲基吗啉或二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7烯，或例如碱或碱土金属碳酸盐或氢氧化物，例如碳酸钠，碳酸钾，碳酸钙，氢氧化钠或氢氧化钾。

在存在合适的惰性溶剂或稀释剂的条件下，便利地进行反应，所述惰性溶剂或稀释剂例如烷醇或酯如甲醇、乙醇、异丙醇或乙酸乙酯，卤化溶剂如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳，醚如四氢呋喃或1,4-二噁烷，芳香溶剂如甲苯，或偶极非质子溶剂如N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺，N-乙基吡咯烷-2-酮或二甲基亚砜。在例如10-250℃，优选40-200℃的温度下便利地进行反应。

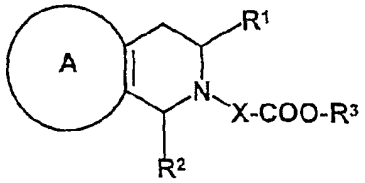
(b)另一种制备式I的化合物的优选方法涉及式V的化合物与羟胺的反应



(V)

其中A，R^1，R^2和X具有上文所定义的含义。该反应典型地涉及两步一罐（two-step one-pot）程序。在第一步中，活化式V的羧酸酯。在存在活化剂的条件下，在惰性溶剂或稀释剂中，例如在二氯甲烷，二噁烷或四氢呋喃中进行该反应。合适的酸的活性衍生物是例如，酰卤，例如通过酸与无机酰基氯反应形成的酰氯，所述无机酰基氯例如亚硫酰氯；混合的酸酐，例如通过酸与氯甲酸酯如氯甲酸异丁酯反应形成的酸酐；活性酯，例如通过酸与苯酚如五氟苯酚、酯例如三氟乙酸五氟苯酯或醇例如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇或N-羟基苯并三唑反应形成的酯；酰叠氮，例如通过酸与叠氮化物如二苯基磷酰基叠氮化物反应形成的叠氮化物；酰基氰（acyl cyanide），例如通过酸与氰化物如二乙基磷酰氰反应形成的氰化物；或酸和碳二亚胺如二环己基碳二亚胺反应的产物。在-30℃－60℃，便利地，在0℃或0℃以下进行反应。在第二步中，在用于活化的温度下，向溶液中加入羟胺，并且该温度被缓慢地调至环境温度。

通过水解，从式VI的化合物来制备式V的化合物



(VI)

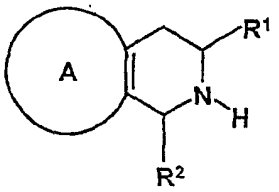
其中A，R^1，R^2和X具有上文所定义的含义，R^3是烷基，例如甲基，乙基或叔丁基或苄基。进行水解的条件取决于基团R^3的性质。当R^3是甲基或乙基时，在存在碱例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾的条件下，在惰性溶剂或稀释剂中，如在甲醇或乙醇中进行反应。当R^3是叔丁基时，在存在酸例如盐酸在惰性溶剂中的溶液或三氟乙酸在二氯甲烷中的溶液的条件下进行反应，所述惰性溶剂例如乙醚或二噁烷。当R^3是苄基时，在存在于合适的载体如碳上贵金属催化剂例如钯的条件下，通过氢解进行反应。

在不存在或存在合适的碱的条件下，通过反应式VII的化合物，

$$Z\text{-}X\text{-}COO\text{-}R^3 \qquad (VII)$$

其中Z，X和R^3具有上文所定义的含义，

从式III的化合物来制备式VI的化合物



(III)

其中A，R^1和R^2具有上文所定义的含义。

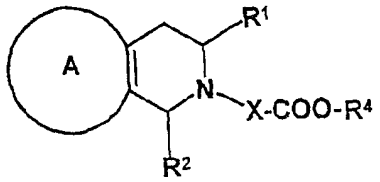
合适的碱是，例如有机胺碱例如，吡啶，2,6-二甲基吡啶，三甲基吡啶，4-二甲基氨基吡啶，三乙胺，吗啉，N-甲基吗啉或二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯，或例如碱或碱土金属碳酸盐或氢氧化物，例如碳酸钠，碳酸钾，碳酸钙，氢氧化钠或氢氧化钾。

在存在合适的惰性溶剂或稀释剂的条件下，便利地进行反应，所述惰性溶剂或稀释剂例如烷醇或酯如甲醇、乙醇、异丙醇或乙酸乙酯，卤化溶剂如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳，醚如四氢呋喃或1,4-二烷，芳香溶剂如甲苯，或偶极非质子溶剂如N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺，N-乙基吡咯烷-2-酮或二甲基亚砜。在例如10－250℃，优选40－200℃的温度下便利地进行反应。

可用已建立的方法来制备式III的化合物，所述已建立的方法例如依照Hoshino, O., 等., In: The Chemistry of Heterocyclic Compounds; E. C. Taylor, 编., 38卷，部分3，225页以及下列等等，Wiley, New York (1995)；或依照Cox, E. D.,和Cook, J. M., Chem. Rev. 95 (1995) 1797-1842；或Badia, D., 等., Trends Heterocycl. Chem. 2 (1991) 1-11的方法。

(c)第三种产生式I的化合物的优选方法涉及在存在合适的碱的条件下，式

VIII的化合物与羟胺的反应



(VIII)

其中A，R^1，R^2和X具有上文所定义的含义，和R^4是(1- 4C)烷基，例如甲基或乙基。

在如下条件下便利地进行反应：在惰性溶剂或稀释剂如甲醇或乙醇中，在0℃－100℃的温度下，便利地在或在近于环境温度下，pH为9－11。合适的碱是，例如醇化物如甲醇钠。

(d) 通过还原式I的衍生物来制备那些式I的化合物，在该式I的化合物中的取代基之一为氨基，在该式I的衍生物中所述的取代基是硝基。可通过已知适于这种转换的很多程序的任何一种程序来便利地进行还原。例如，可通过在存在合适的金属催化剂例如钯或铂的条件下，在如上文所定义的惰性溶剂或稀释剂中，通过硝基化合物溶液的氢化来进行还原。另一个合适的还原剂是，例如活性金属如活性铁（通过用酸如盐酸的稀溶液洗涤铁粉来生产）。因此，例如，可在合适的溶剂或稀释剂中，通过将硝基化合物和活性金属的混合物加热至例如50－150℃，便利地，70℃或近于70℃的温度来进行还原，所述溶剂或稀释剂例如水和醇如甲醇或乙醇的混合物。

(e) 通过酰化式I的衍生物来制备那些式I的化合物，在该式I的化合物中，取代基之一为(1-4C)烷酰氨基，在该式I的衍生物中，该取代基是氨基。合适的酰化剂是例如任何本领域中已知的便利地在存在如上文所定义的合适的碱的条件下将氨基酰化为酰氨基的试剂，例如，酰卤，如烷酰氯或溴，链烷酸酐或混合的酸酐，例如乙酐或通过链烷酸与烷氧羰基卤化物如烷氧羰基氯化物反应形成的混合酸酐，在存在如上文所定义的合适的碱的条件下。通常，在如上文所定义的合适的惰性溶剂或稀释剂中，

和在例如-30－120℃，便利地在环境温度或近于环境温度下进行酰化。

依照本发明的另一个方面，提供了如上文所定义的与药用稀释剂或载体相关的包含式I的四氢吡啶衍生物的药物组合物，或它的药用盐。组合物可以是适于口服给药的形式，如片剂或胶囊，适于胃肠外注射（包括静脉内，皮下，肌肉，血管内或灌输）的形式，如无菌溶液、混悬液或乳剂，适于局部给药的形式如油膏或乳膏或适于直肠给药的形式，如栓剂。通常，，上述组合物可利用常规的赋形剂来制备。通常以5-5000 mg/平方米动物的体表面积，即约0.1-100 mg/kg的单位剂量将四氢吡啶对温血动物给药，这通常提供了治疗有效的剂量。单位剂量形式如片剂或胶囊通常包含例如1-250 mg的活性成分。优选地，使用1-50 mg/kg的日剂量。然而，依据所治疗的宿主、具体的给药路径和所治疗的疾病的严重程度，必然需要改变日剂量。因此，最佳剂量由治疗具体患者的医师来决定。

依照本发明的另一个方面，提供了如上文所定义的式I的四氢吡啶衍生物，用于通过治疗的人或动物体的治疗方法。令人惊讶地发现，本发明的化合物具有抗细胞增殖性能，认为该性能是由于它们的组蛋白脱乙酰酶抑制活性而产生的。因此，本发明的化合物提供了一种治疗恶性细胞增殖的方法。因此，本发明的化合物可通过提供抗增殖作用来治疗癌症，特别是治疗乳腺癌，肺癌，结肠癌，直肠癌，胃癌，前列腺癌，膀胱癌，胰腺癌和卵巢癌。另外，依照本发明的化合物具有抗一系列的白血病、淋巴系统恶性肿瘤和实体瘤例如肝、肾、前列腺和胰腺组织中的如癌和肉瘤的活性。

因此，依照本发明的这个方面，提供了如上文所定义的式I的四氢吡啶衍生物或它的药物盐在制备药物中的应用，所述药物用于在温血动物例如人中产生抗细胞增殖作用。

依照本发明这个方面的另一个特征，提供了一种在温血动物例如人中产生抗细胞增殖作用的方法，所述温血动物需要这种治疗，包含对所述动物给药有效量的如上文所定义的四氢吡啶衍生物。

上文定义的抗细胞增殖治疗可作为一种单独的治疗来应用，或除了本发明的化合物以外，还可包括一种或多种其它抗肿瘤物质，例如那些选自例如有丝分裂抑制剂如长春碱；烷基化剂如顺铂，顺羧酸铂和环磷

酰胺；微管组装抑制剂，如紫杉醇或其它紫杉烷类；抗代谢物类，如5-氟尿嘧啶，卡培他滨，阿糖胞苷和羟基脲；或，例如，插入抗生素，例如阿霉素和博来霉素；免疫刺激剂，如曲妥单抗；DNA合成抑制剂，如吉西他滨；酶，如天冬酰胺酶；拓扑异构酶抑制剂，如依托伯苷；生物反应调节物，如干扰素；和抗激素类，如抗雌激素类如他莫昔芬，或例如抗雄激素药类如(4'-氰基-3-(4-氟苯基磺酰基)-2-羟基-2-甲基-3'-(三氟甲基)-N-丙酰苯胺，或描述于例如DeVita, V.T.,Jr., Hellmann, S., Rosenberg, S.A.; In: Cancer: Principles & Practice of Oncology, 第五版., Lippincott-Raven Publishers (1997)的其它治疗剂和原则。这种联合治疗可通过同时、顺次或单独给药治疗用的单独组分得以实现。依照本发明的这个方面，提供了一种药品，其包含用于联合治疗癌症的如上文所定义的式I的四氢吡啶衍生物和如上文所定义的另外的抗肿瘤物质。

在下述非限制性的实施例中将举例说明本发明，在所述实施例中，如果未另外声明：

(i) 通过在真空中旋转蒸发来进行蒸发，并且在通过过滤去除残余的固体如干燥剂后进行加工（work-up）程序；

(ii)在环境温度即18－25℃，在惰性气体如氩气和氮气气氛下进行操作；

(iii) 在购自E. Merck, Darmstadt，德国的Merck Kieselgel硅石或Merck Lichroprep RP-18 反相硅石上进行柱层析（通过快速程序）和高压液相色谱（HPLC）；

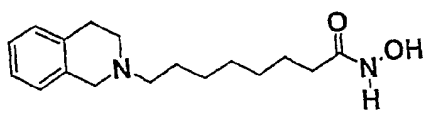
(iv) 提供的产率仅是为了举例说明的目的而不必是所达到的最大值；

(v) 使用Mettler SP62自动熔点仪一油浴仪或Kofler热板仪测量熔点；

(vi) 通过核（通常是质子）磁共振（NMR）和质谱技术（利用APCI的Micromass 台式II仪或利用电雾化的Micromass台式ZMD）确认式I的终产物的结构；

(vii) 通常不完全表征中间体，并且通过薄层层析评价纯度。

实施例1



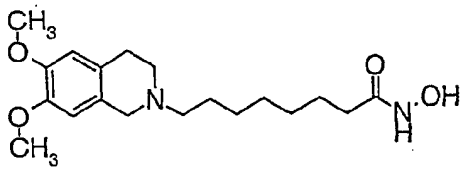
8-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸羟基酰胺

(a) 在冰浴中，向3.2 g (20 mmol) O-苄基胺氢氯化物在150 ml二氯甲烷的混悬液中加入14 ml三乙胺。进行搅拌直至溶液变得清澈。然后，加入4.5 g (20 mmol) ω-溴代辛酸，然后加入5.6 g (22 mmol)二-(2-氧-3-噁唑烷基)-磷酰氯。在环境温度下搅拌18小时。用150 ml 1M含水盐酸萃取该溶液两次，并用150 ml 1M碳酸氢钠萃取两次。真空下去除有机溶剂，以提供5.1 g (78%)无色油状的8-溴-辛酸苄氧基-酰胺。MS: 330 ($M+H^+$)。

(b) 将0.39 ml (3.12 mmol) 1,2,3,4-四氢异喹啉，1.08 g (3.3 mmol) 8-溴-辛酸苄氧基-酰胺和0.46 g (3.3 mmol) 碳酸钾在12 ml乙腈中的溶液加热至回流2小时。冷却至环境温度后，加入水，并用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机相，硫酸钠干燥，过滤，并蒸发溶剂。用甲醇作为洗脱剂，通过反相HPLC纯化残余物。因此获得了无色油状的1 g (84%) 8-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸苄氧基-酰胺。MS: 381 ($M+H^+$)。

(c) 在环境温度和压力下，在硫酸钡上存在钯的条件下，将30 ml甲醇中的200 mg (0.53 mmol) 8-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸苄氧基-酰胺氢化。通过过滤去除催化剂，并蒸发溶剂。因此获得了150 mg (98%)非晶形固体的8-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸羟基酰胺。MS: 291 ($M+H^+$)。

实施例2

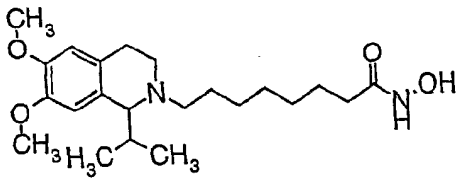


8-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸羟基酰胺

(a) 以类似于实施例1(b)的方法，在存在碳酸钾（0.18 g, 1.4 mmol）和DMF作为溶剂的条件下，使8-溴-辛酸苄氧基-酰胺（实施例1 (a)；0.3 g, 1.3 mmol）与6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉氢氯化物（0.43 g, 1.3 mmol）反应，以提供几乎无色蜡状的8-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸苄氧基酰胺（产率0.28 g，49%；利用硅胶和作为洗脱剂的乙酸乙酯:甲醇＝9:1，通过柱层析来纯化）。MS ($M+H^+$) = 441。

(b) 以类似于实施例1(c)的方法，氢化8-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸苄氧基酰胺，以提供产率为98％的非晶形固体的标题化合物。MS(M+H$^+$)=351。

实施例3

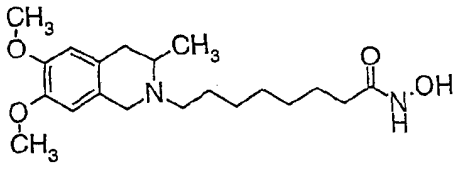


8-(1-异丙基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸羟基酰胺

(a) 以类似于实施例1(b)的方式，在存在碳酸钾（0.15 g, 1.1 mmol）和DMF作为溶剂的条件下，使8-溴-辛酸苄氧基-酰胺（实施例1 (a)；0.3g, 1.1mmol）与1-异丙基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉氢氯化物（0.3 g, 1.1 mmol）反应，以提供几乎无色蜡状的8-(1-异丙基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸苄氧基酰胺（产率0.1 g，20％；利用硅胶和作为洗脱剂的乙酸乙酯，通过柱层析来纯化）。MS (M+H$^+$) = 483。

(b) 以类似于实施例1(c)的方式，氢化8-(1-异丙基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸苄氧基酰胺，以提供非晶形固体的标题化合物。MS (M+H$^+$) = 393。

实施例4



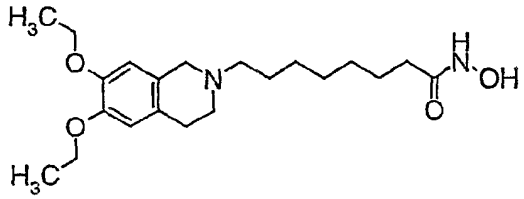
8-(6,7-二甲氧基-3-甲基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸羟基酰胺

(a) 以类似于实施例1(b)的方式，在存在碳酸钾（0.3 g, 2.2 mmol）和DMF作为溶剂的条件下，使8-溴-辛酸苄氧基-酰胺（实施例1 (a)；0.7 g, 2.1

mmol）与6,7-二甲氧基-3-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉氢氯化物（0.5 g, 2.1 mmol）反应，以提供几乎无色蜡状的8-(6,7-二甲氧基-3-甲基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸苄氧基酰胺（产率0.35 g，37%；利用硅胶和作为洗脱剂的乙酸乙酯:甲醇＝95:5，通过柱层析来纯化）。MS ($M+H^+$) = 455。

(b) 以类似于实施例1(c)的方式，氢化8-(6,7-二甲氧基-3-甲基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸苄氧基酰胺，以提供产率为98%，几乎无色油状的标题化合物。MS ($M+H^+$) = 365。

实施例5

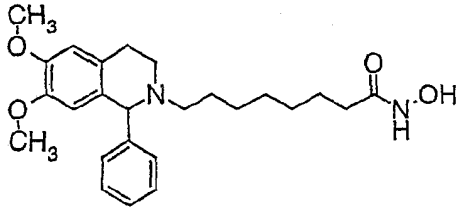


8-(6,7-二乙氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸羟基酰胺

(a) 以类似于实施例1(b)的方式，在存在碳酸钾（0.16 g, 1.2 mmol）和DMF作为溶剂的条件下，使8-溴-辛酸苄氧基-酰胺（实施例1 (a)；0.38 g, 1.2 mmol）与6,7-二乙氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉氢氯化物（0.3 g, 1.2 mmol）反应，以提供几乎无色蜡状的8-(6,7-二乙氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸苄氧基酰胺（产率0.15 g，27%；利用硅胶和作为洗脱剂的乙酸乙酯:甲醇＝9:1，通过柱层析来纯化）。MS ($M+H^+$) = 469。

(b) 以类似于实施例1(c)的方式，氢化8-(6,7-二乙氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸苄氧基酰胺，以提供产率为98%，非晶形固体的标题化合物。MS ($M+H^+$) = 379。

实施例6

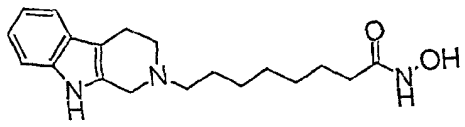


8-(6,7-二甲氧基-1-苯基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸羟基酰胺

(a) 以类似于实施例1(b)的方式，在存在碳酸钾（0.14 g, 1 mmol）和DMF作为溶剂的条件下，使8-溴-辛酸苄氧基-酰胺（实施例1 (a)；0.3 g, 1.1 mmol）与6,7-二甲氧基-1-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉氢氯化物（0.32 g, 1 mmol）反应，以提供非晶形固体的8-(6,7-二甲氧基-1-苯基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸苄氧基酰胺（产率0.12 g，23%；利用硅胶和作为洗脱剂的乙酸乙酯:庚烷＝1:1，通过柱层析来纯化）。MS ($M+H^+$) = 517。

(b) 以类似于实施例1(c)的方式，氢化8-(6,7-二甲氧基-1苯基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-辛酸苄氧基酰胺，以提供产率为98%的非晶形固体的标题化合物。($M+H^+$) = 427。

实施例7



8-(1,3,4,9-四氢-(3-咔啉-2-基)-辛酸羟基酰胺

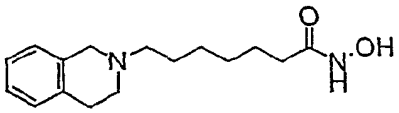
(a) 以类似于实施例1(b)的方式，在存在碳酸钾（0.2 g, 1.4 mmol）和DMF作为溶剂的条件下，使8-溴-辛酸苄氧基-酰胺（实施例1 (a)；0.5 g, 1.5 mmol）与1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚（0.25 g, 1.4 mmol）反应，以提供非晶形固体的8-(1,3,4,9-四氢-b-咔啉-2-基)-辛酸苄氧基酰胺（产率0.18 g，30%；利用硅胶和作为洗脱剂的乙酸乙酯，通过柱层析来纯化）。MS ($M+H^+$) = 420。

(b) 以类似于实施例1(c)的方式，氢化8-(1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基)-辛酸苄氧基酰胺，以提供产率为98%，非晶形固体的标题化合物。MS ($M+H^+$) = 330。

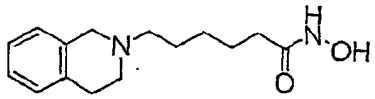
实施例8

以与实施例1-7中所描述的相类似的方式，制备下述化合物：

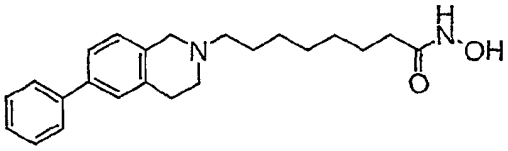
(a) 7-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-庚酸羟基酰胺



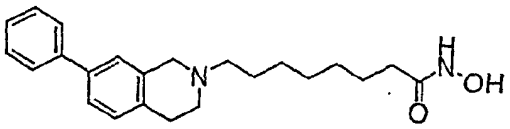
(b) 6-(3,4-二氢-1H-异喹啉2-基)-己酸羟基酰胺



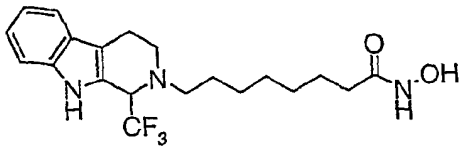
(c) 8-(3,4-二氢-6-苯基-1H-异喹啉-2-基)-辛酸羟基酰胺



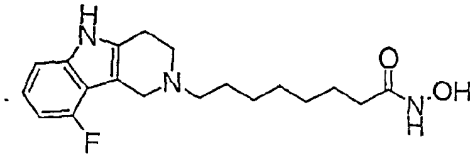
(d) 8-(3,4-二氢-7-苯基-1H-异喹啉-2-基)-辛酸羟基酰胺



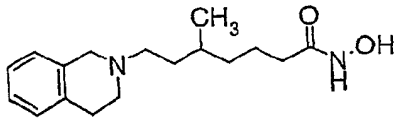
(e) 8-(1-三氟甲基-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基)-辛酸羟基酰胺



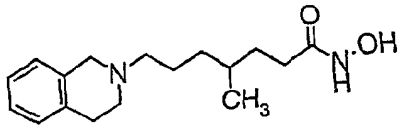
(f) 8-(6-氟-1,3,4,5-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-基)-辛酸羟基酰胺



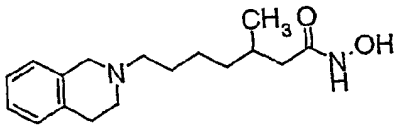
(g) 7-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-5-甲基-庚酸羟基酰胺



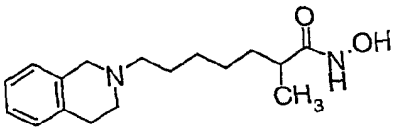
(h) 7-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-4-甲基-庚酸羟基酰胺



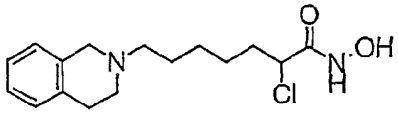
(i) 7-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-3-甲基-庚酸羟基酰胺



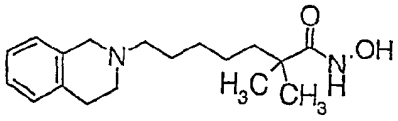
(j) 7-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2-甲基-庚酸羟基酰胺



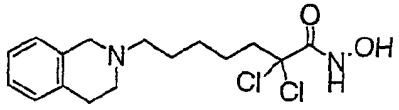
(k) 7-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2-氯-庚酸羟基酰胺



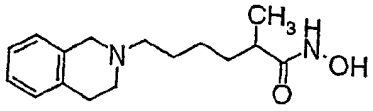
(l) 7-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2,2-二甲基-庚酸羟基酰胺



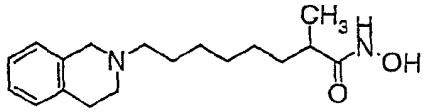
(m) 7-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2,2-二氯-庚酸羟基酰胺



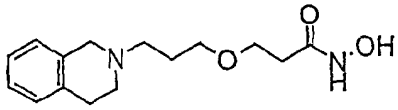
(n) 8-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2-甲基-辛酸羟基酰胺



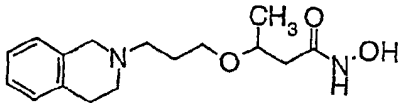
(o) 6-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2-甲基-己酸羟基酰胺



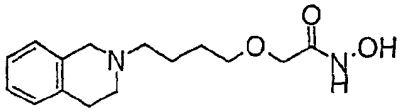
(p) 7- (3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-4-氧杂-庚酸羟基酰胺



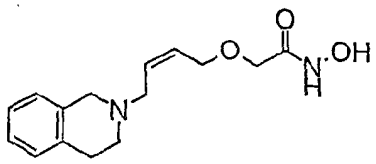
(q) 7-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-3-甲基-4-氧杂-庚酸羟基酰胺



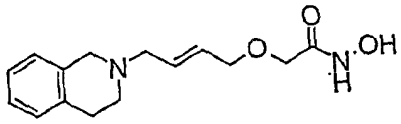
(r) 7-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-3-氧杂-庚酸羟基酰胺



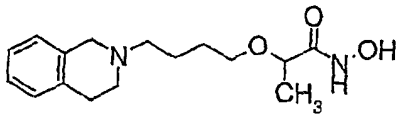
(s) 7-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-3-氧杂-5顺式-庚烯酸羟基酰胺



(t) 7-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-3-氧杂-5反式-庚酸羟基酰胺



(u) 7-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2-甲基-3-氧杂-庚酸羟基酰胺



实施例9

评价本发明化合物的HDAC抑制性能

为测定本发明化合物的HDAC抑制性能，利用ω-乙酰化的赖氨酸的氨基香豆素衍生物作为酶的底物，进行试验。该试验已详细描述于Hoffmann, K., 等., 核酸研究（Nucleic Acids Res.） 27 (1999) 2057-2058。利用其中描述的方案，在10 nM浓度下测定代表性化合物的抑制作用。所检测的所选择化合物的抑制率示于表1：

表1：

下述实施例的标题化合物	在10 nM 的抑制作用，以%表示
1	54
5	26
6	26
7	26

参考文献目录

Badia, D.等, Trends Heterocycl. Chem. 2 (1991) 1-11

Cox, E. D., 和Cook, J. M., Chem. Rev. 95 (1995) 1797-1842

DeVita, V. T., Jr., Hellmann, S., Rosenberg, S. A.; In: Cancer: Principles & Practice of Oncology, 5th ed., Lippincott-Raven Publishers (1997)

Hoffmann, K.等, Nucleic Acids Res. 27 (1999) 2057-2058

Hoshino, O.等, In: The Chemistry of Heterocyclic Compounds; E. C. Taylor, ed., Volume 38, part 3, page 225 et seq., Wiley, New York (1995)

Koyama, Y.等, Blood 96 (2000) 1490-1495

Marks, P. M., J. Natl. Cancer Inst. 92 (2000) 1210-1216

US 5,369,108

WO 98/55449