

P 0 4 0 5 7 9



A2

165/1292

Tetralon-származékok, mint tumorelleses gyógyászati hatóanyagok előállítására és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, 4070 Basel, Grenzacherstrasse 124, Svájc

Bejelentés napja: 2001. 12. 06.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP01/14311

A nemzetközi közzététel száma: WO 02/46144

Elsőbbsége: 2000. 12. 07.

00126820.0

EP

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K I V O N A T

A találmány (I) általános képletű vegyületekre, ezek előállítására és az e vegyületeket tartalmazó, HDAC inhibítor aktivitással rendelkező gyógyászati készítményekre vonatkozik.

A képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-csoport, karboxil-csoport vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport;

R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, ariloxi-, aralkoxi-, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, piperidino-, morfolino-, pirrolidino-, 1-4 szénatomos alkanoil-amino-, aril- vagy heteroaril-csoport; vagy

R^2 és R^3 együtt, vagy R^3 és R^4 együtt, vagy R^4 és R^5 együtt 1-3 szénatomos alkiléndioxi-csoportot képez; vagy

R^2 és R^3 együtt, vagy R^3 és R^4 együtt, vagy R^4 és R^5 együtt 3-5 szénatomos alkilén-láncot képez;

- Y** jelentése $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;
- X** jelentése 4-10 szénatomos, telített vagy telítetlen, utóbbi esetben egy vagy két kettőskötést vagy egy vagy két hármaskötést vagy egy kettőskötést és egy hármaskötést tartalmazó, egyenes- vagy elágazóláncú vagy 3-7 szénatomos cikloalkil-csoporttal megszakított alkilén-csoport].

TK

Jellemező a (1) al. képlet

Képviselő: Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr. Miskolczi Mária ügyvéd

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

165/1292

Tetralon-származékok, mint tumorelleses gyógyászati hatóanyagok eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, 4070 Basel, Grenzacherstrasse 124, Svájc

Feltalálók:

GEORGES Guy	Hoehlmuehlerstr. 1, 82392 Habach, DE
GROSSMANN Adelbert	Heimgartenstrasse 1, 82436 Eglfing, DE
SATTELKAU Tim	Renzstrasse 1, 68161 Mannheim, DE
SCHAEFER Wolfgang	Tannhäuserring 190, 68199 Mannheim, DE
TIBES Ulrich	Am Sandberg 102, 60599 Frankfurt, DE

Bejelentés napja: 2001. 12. 06.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP01/14311

A nemzetközi közzététel száma: WO 02/46144

Elsőbbsége: 2000. 12. 07. 00126820.0 EP

Találmányunk (1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-alkánsav-hidroxiamidokra és gyógyászatilag alkalmas sóikra vonatkozik. Ezek a vegyületek sejtburjánzásellenes - pl. rákellenes - aktivitással rendelkeznek és ezért az emberi vagy állati test kezelésére alkalmazhatók. Találmányunk tárgya továbbá eljárás a fenti (1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-alkánsav-hidroxiamidok előállítására, továbbá a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények és e vegyületek felhasználása melegvérű állatban és emberben sejtburjánzásellenes hatással rendelkező gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány műszaki háttere

A transzkripciós szabályozás a sejt-differenciálódás, burjánzás és apoptózis fő eseménye. A gének egy sorozatának transzkripciós aktiválása a sejt sorsát meghatározza és ezért a transzkripciót számos tényező szorosan szabályozza. Az egyik szabályozó mechanizmus a DNS tercier szerkezetének változásában játszik szerepet, amely a transzkripciót oly módon befolyásolja, hogy a transzkripció faktoroknak a cél (target) DNS szegmensekhez való hozzáférhetőségét modulálja. A nukleoszómás integritást a mag hisztonok acetilezési státusa szabályozza. Hipoacetilezett állapotban a nukleoszómák szorosan tömörítve vannak és ezért a transzkripciót nem teszik lehetővé. Ezzel szemben a nukleoszómákat a mag hisztonok acetilezése fellazítja és ennek eredményeként a transzkripciót lehetővé teszik. A hisztonok acetilezési státusát a hiszton-acetil-transzferáz (HAT) és hiszton-deacetiláz (HDAC) aktivitásának egyensúlya szabályozza. Az utóbbi időben azt találták, hogy az HDAC inhibitorok különböző ráksejt-típusok (pl. vastagbélrák, T-sejt limfóma és eritro leukémiás sejtek) növekedését és apoptózisát megállítják. Feltéve, hogy az apoptózis a rák kifejlődésének kulcs tényezője, a HDAC inhibitorok az apoptózis hatékony indukálásával a rákterápia ígéretes gyógyszereinek tekinthetők.

A HDAC inhibitorok különböző szerkezeti osztályait az irodalomban leírták és az alábbi irodalmi helyen tekintették át: Marks P.M.: *J. Natl. Cancer Inst.*, 92, 1210-1216 (2000). HDAC gátló hatással rendelkező hidroxamsav-származékokat továbbá a WO 98/55449 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban és az 5 369 108 sz. USA szabadalmi leírásban ismertettek.

Azt találtuk, hogy (1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-alkánsav-hidroxamidok HDAC gátló aktivitásukból következően sejtburjánzás-ellenes tulajdonságokkal rendelkeznek. A jelen szabadalmi leírás szerinti számos (1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-alkánsav-hidroxamid HDAC gátló aktivitása erősebb az 5 369 108 sz. USA szabadalmi leírásban leírt SAHA (szuberoil-anilid-hidroxámsav) HDAC gátló aktivitásánál.

A találmány leírása

Találmányunk tárgya (I) általános képletű új vegyületek és tumorelles szerként történő felhasználásuk

[mely képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-csoport, karboxil-csoport vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport;

R^2, R^3, R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, ariloxi-, aralkoxi-, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, piperidino-, morfolino-, pirrolidino-, 1-4 szénatomos alkanoil-amino-, aril- vagy heteroaril-csoport; vagy

R^2 és R^3 együtt, vagy R^3 és R^4 együtt, vagy R^4 és R^5 együtt 1-3 szénatomos alkiléndioxi-csoportot képez; vagy

R^2 és R^3 együtt, vagy R^3 és R^4 együtt, vagy R^4 és R^5 együtt 3-5 szénatomos alkilén-láncot képez;

Y jelentése $-CH_2-CH_2-$;

X jelentése 4-10 szénatomos, telített vagy telítetlen, utóbbi esetben egy vagy két kettőskötést vagy egy vagy két hármaskötést vagy egy kettőskötést és egy hármaskötést tartalmazó, egyenes- vagy elágazóláncú vagy 3-7 szénatomos cikloalkil-csoporttal megszakított alkilén-csoport].

Találmányunk továbbá az (I) általános képletű vegyületek enantiomerjeire, diasztereoisomerjeire, racemátjaira és ezek keverékeire, valamint az (I) általános képletű vegyületekre és ezek gyógyászati alalmas savakkal vagy bázisokkal képezett sóira is kiterjed.

Bizonyos (I) általános képletű vegyületek szolvatált és nem-szolvatált formában (pl. hidratált formában) lehetnek jelen. Találmányunk a rákellenes aktivitással rendelkező valamennyi szolvatált formára is kiterjed.

Előnyösek az R^2 és R^5 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek. Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^2 , R^3 , R^4 és R^5 közül három hidrogénatomot képvisel.

A "halogénatom" kifejezés pl. a fluor-, klór-, bróm- és jódatomot öleli fel.

Az "1-4 szénatomos alkil-csoport" pl. metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil- vagy szekunder-butil-csoport lehet.

Az "1-4 szénatomos alkoxi-csoport" kifejezés pl. metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi- vagy butoxi-csoport lehet.

Az "1-4 szénatomos alkilamino-csoport" kifejezés pl. metilamino-, etilamino- vagy izopropilamino-csoport lehet.

Az "di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport" pl. dimetilamino-, N-etil-N-metil-amino-, dietilamino-, N-metil-N-propilamino- vagy dipropilamino-csoport lehet.

Az "1-4 szénatomos alkanoilamino-csoport" pl. formilamido-, acetamido-, propionamido- vagy butiramido-csoport lehet.

Az "1-3 szénatomos alkiléndioxi-csoport" pl. metiléndioxi-, etiléndioxi- vagy propiléndioxi-csoport lehet.

Az "aril-csoport" kifejezésen helyettesítetlen vagy egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan helyettesített karbociklikus konjugált gyűrűrendszerek értendők, pl. fenil-, naftil-

-csoport, előnyösen fenil-csoport. Az aril-csoport egy-három azonos vagy különböző alábbi helyettesítőt hordozhat: halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, hidroxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-, aralkoxi-, ariloxi-, 1-3 szénatomos alkilén-dioxi-, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino- és/vagy 1-4 szénatomos alkanoilamino-csoport. A helyettesítőkben szereplő csoportok meghatározása a korábbiakban megadott.

A "heteroaril-csoport" kifejezésen 5- vagy 6-tagú, egy vagy két nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmazó gyűrűs konjugált gyűrűrendszerek értendők, pl. piridinil-, tiofenil-, furil- vagy pirrolil-csoport, vagy annulált biciklikus konjugált gyűrűrendszerek, pl. indolil-, kinolil- vagy izokinolil-gyűrű. A heteroaril-csoportok helyettesíthetetlenek lehetnek vagy egy, két vagy három azonos vagy különböző alábbi helyettesítőt hordozhatnak: halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, hidroxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-, aralkoxi-, ariloxi-, 1-3 szénatomos alkiléndioxi-, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino- és/vagy 1-4 szénatomos alkanoil-amino-csoport. A helyettesítőkben szereplő csoportok értelmezése a korábbiakban megadott. Az aralkoxi-csoport előnyösen benziloxi-csoport lehet.

A "3-7 szénatomos cikloalkil-csoport" előnyösen ciklopropil- vagy ciklobutil-csoport lehet, amelyben a gyűrű a lánchoz 1,1'-kapcsolódással kötődhet.

Az X lánc jelentése előnyösen $-(CH_2)_n-$ vagy $-CH=CH-(CH_2)_{n-2}-$ csoport, ahol n értéke 3-7, különösen 4-6. X jelentése továbbá előnyösen $-(CH_2)_{n-1}-CH(CH_3)-$, $-(CH_2)_{n-1}-C(CH_3)_2-$ vagy $-(CH_2)_{n-1}-C(-CH_2-CH_2-)-$ csoport, ahol n értéke 3-7, előnyösen 4-6.

Találmányunk tárgya továbbá gyógyászati készítmény, amely hatékony mennyiségben egy vagy több (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját és gyógyászatilag alkalmas hígítóanyagot, excipienst vagy hordozóanyagot tartalmaz.

A találmányunk szerinti gyógyászati készítmények orálisan (pl. tabletta vagy kapszula), parenterálisan (pl. intravénás, szubkutáns, intramuszkuláris, intravaszkuláris vagy infú-

ziós injekciók, steril oldat, szuszpenzió vagy emulzió formájában), helyi úton (pl. kenőcs vagy krém), vagy rektálisan (pl. kúp) adagolhatók. A találmány szerinti gyógyászati készítményeket általában a szokásos excipiensek felhasználásával állíthatjuk elő.

Az orális gyógyászati készítmények pl. tabletták, bevonatos tabletták, kemény- vagy lágyzselatinkapszulák, oldatok, emulziók vagy szuszpenziók formájában állíthatók elő. A rektális készítmények pl. kúpok, míg a parenterális készítmények pl. injekciós oldatok formájában állíthatók elő.

Az (I) általános képletű vegyületet, diasztereomerjét, racemátját vagy ezek keverékét vagy a sókat tartalmazó gyógyászati készítményeket a gyógyszergyártás szokásos módszereivel állíthatjuk elő, pl. szokásos keverési, kapszulázási, oldási, granulálási, emulgeálási, bezáró, bevonatképző vagy liofilizáló módszerekkel. A gyógyászati készítmények inert szervesetlen vagy szerves hordozóanyagokat tartalmazhatnak. A tabletták, bevonatos tabletták, drazsék és keményzselatinkapszulák készítésénél hordozóanyagként pl. laktózt, kukoricakeményítőt vagy származékait, talkumot, sztearinsavat vagy sóit alkalmazhatunk. A lágyzselatinkapszulák hordozóként pl. növényi olajokat, viaszokat, zsírokat, félszilárd vagy folyékony poliolokat tartalmazhatnak. A lágyzselatinkapszulák azonban - a hatóanyag jellegétől függően - általában hordozó nélkül előállíthatók. Az oldatok és szirupok hordozóként pl. vizet, poliolokat, szacharózt, invert cukrot vagy glükózt tartalmazhatnak. Az injekciók készítésénél hordozóként pl. vizet, alkoholokat, poliolokat, glicerint, növényi olajokat, foszfolipideket és felületaktív anyagokat alkalmazhatunk. A kúpok hordozóként pl. természetes vagy keményített olajokat, viaszokat, zsírokat és féligfolyékony poliolokat tartalmazhatnak.

A gyógyászati készítmények továbbá tartósító-, szolubilizáló-, stabilizáló-, nedvesítő-, emulgeálószerket, édesítőszerket, színezőanyagokat, ízesítőanyagokat, az ozmózis nyomás változtatására szolgáló sókat, puffereket, bevonatanyagokat vagy antioxidánsokat tartalmazhatnak. A gyógyászati készítmények az (I) általános képletű vegyület mellett más gyógyászati hatóanyagot is tartalmazhatnak.



A találmány szerinti (1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-alkánsav-hidroxamidokat általában $5-5000 \text{ mg/m}^2$ testfelület, azaz kb. 0,1-100 mg/kg dózis-egység mennyiségben adagolhatjuk, és ez általában a kívánt gyógyászati hatáshoz elegendő. A dózis-egységek (pl. tabletták vagy kapszulák) általában 1-250 mg hatóanyagot tartalmaznak. A napi dózis előnyösen 1-100 mg/kg. A napi dózis azonban a kezelt betegről, az adagolás módjától és a kezelt betegség súlyosságától függően változik. Az optimális dózist mindenkor a kezelő orvos határozza meg.

Találmányunk tárgya továbbá az (I) általános képletű (1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-alkánsav-hidroxiamid-származékok, az emberi vagy állati test kezelésére történő felhasználásra. Azt találtuk, hogy a találmány szerinti vegyületek hiszton-deacetiláz gátló aktivitásuk következtében sejtburjánzás-ellenes tulajdonságokkal rendelkeznek. Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek rosszindulatú sejtek burjánzásának kezelésére alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek várhatóan rák kezelésére alkalmazhatók burjánzás-ellenes hatásuk révén, éspedig különösen emlőrák, tüdőrák, vastagbélrák, végbélrák, gyomorrák, prosztatarák, hólyagrák, hasnyálmirigyrák és petefészekrák kezelésére. A találmány szerinti vegyületek továbbá várhatóan leukémiák, limfoid malignanciák és szolid tumorok, pl. szövetekben (mint pl. májban, vesében, prosztatában és hasnyálmirigyben) előforduló karcinómák és szarkómák kezelésére alkalmazhatók.

Találmányunk tárgya továbbá az (I) általános képletű (1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-alkánsav-hidroxiamid-származékok vagy gyógyászatilag alkalmas sóik felhasználása melegvérű állatokban és az emberben sejtburjánzás-ellenes hatású gyógyászati készítmények előállítására.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás sejtburjánzás-ellenes hatás kifejtésére melegvérű állatokban oly módon, hogy a kezelésre rászoruló egyednek hatékony mennyiségben valamely (I) általános képletű (1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-alkánsav-hidroxiamid-származékot vagy gyógyászatilag alkalmas sóját adunk be.



A fenti sejtburjánzás-ellenes kezelési eljárás során a találmány szerinti vegyületeket önmagában monoterápiában vagy egy vagy több más tumorellenes hatóanyaggal együtt alkalmazhatjuk. További tumorellenes hatóanyagként pl. mitotikus inhibítorok (pl. vinblastine), alkilezőszerek (pl. cisz-platin, carboplatin és ciklofoszfamid), a mikrotubulus rendszer inhibítorai (pl. paclitaxel vagy más taxánok), antibetabolitok (pl. 5-fluor-uracil, capecitabine, citozin-arabinozid és hidroxikarbamid) vagy pl. interkaláló antibiotikumok (pl. adriamicin és bleomicin), immunostimulánsok (pl. trastuzumab), DNS szintézis inhibítorok (pl. gemcitabine); enzimek (pl. aszparagináz), topoizomeráz inhibítorok (pl. etoposide); biológiai válasz modifikátorok (pl. interferon), anti-hormonok (pl. antiösztrogének mint pl. tamoxifen) vagy pl. antiandrogének mint pl. 4'-ciano-3-(4-fluor-fenilszulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluor-metil)-propionanilid vagy más gyógyászati hatóanyagok és elvek alkalmazhatók. Erre vonatkozó irodalmi helyként az alábbi közleményre hivatkozunk DeVita V.T., Jr. Hellmann S., Rosenberg S.A.: *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 5. kiadás, Lippincott-Raven Publishers (1997). A fenti kombinációs kezelést az egyes hatóanyag-komponensek egyidejű, szekvenciális vagy külön-külön történő beadásával végezhetjük el.

Találmányunk tárgya továbbá gyógyszertermék rák kombinált kezelésére, amely valamely (I) általános képletű vegyületet és további, a fentiekben meghatározott tumorellenes hatóanyagot tartalmaz.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmas sói gyógyászatilag alkalmas bázisokkal képezett sók lehetnek. E sók közül pl. az alkálifém-, alkáliföldfém-, ammónium- és alkil-ammónium-sókat (pl. nátrium-, kálium-, kalcium-, tetrametil-ammónium-sók) említjük meg.

A racém vegyületeket kromatográfiás úton, analitikai, félpreparatív vagy preparatív méretekben, megfelelő optikailag aktív stacioner fázis és megfelelő eluálószerrel felhasználásával választhatjuk szét az enantiomerekre. Az optikailag aktív stacioner fázisok közül például a nem korlátozó jelleggel pl. a kovássavat (pl. ChiraSper[®], Merck; Chiralpak[®] OT/OP, Baker), cellulóz-észtereket vagy karbamátokat (pl. Chiracel[®] OB/OY, Baker),

vagy más anyagokat (pl. Crownpak[®], Daicel[®] vagy Chiracel[®] OJ-R, Baker) említjük meg. Az enantiomerek más módszerekkel is szétválaszthatók pl. oly módon, hogy valamely (I) általános képletű vegyületből és egy optikailag aktív vegyületből (pl. kámforszulfonsav vagy brucin) diasztereomer vegyületeket képezünk, ezeket szétválasztjuk, majd az optikailag aktív ágenszt felszabadítjuk. Az enantiomerekben feldúsított vagy enantiomer-tiszta (I) általános képletű vegyületek optikailag aktív kiindulási anyagok felhasználásával is előállíthatók.

A találmány szerinti vegyületek előállítása

Az (I) általános képletű vegyületeket az irodalomból ismert módszerekkel állíthatjuk elő (pl. standard kézikönyvek, mint pl. Houben-Weyl: "*Methoden der Organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag", Stuttgart; *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc., New York) és a példákban hivatkozott irodalmi helyek. A reakciókörülmények az ilyen típusú reakcióknál használatosak. Azonban a jelen szabadalmi leírásban és a citátumokban külön nem említett ismert variánsokat is alkalmazhatunk. Az (I) általános képletű vegyületeket kémiaiailag hasonló szerkezetű vegyületek készítésére használt eljárásokkal állíthatjuk elő. Ezenkívül az (I) általános képletű vegyületeket ismert módszerekkel más (I) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű (1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-alkánsav-hidroxiamid-származékok és gyógyászatilag alkalmas sóik előállítására. A képletben X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ és n jelentése a fent megadott. Az eljárást példálózó azonban nem korlátozó jelleggel a példákban mutatjuk be. A kiindulási anyagok a szerves kémiai standard módszereivel állíthatók elő. Egyes kiindulási anyagok előállítását példálózó nem korlátozó jelleggel a példákban mutatjuk be. A többi kiindulási anyagot a példákban bemutatott eljárásokkal analóg módon állíthatjuk elő, e módszerek megválasztása a szakember tudásához tartozik.

A) Az (I) általános képletű vegyületeket az egyik előnyös módszer szerint oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű vegyületből (mely képletben PG je-

lentése megfelelő védőcsoport és R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X és Y jelentése a fent megadott) a védőcsoportot eltávolítjuk.

A (II) általános képletű vegyületek újak és szintén találmányunk tárgyát képezik.

A PG helyén levő védőcsoport pl. benzil-, p-metoxi-benzil-, tercier-butoxikarbonil-, tritil- vagy szilil-csoport (pl. trimetil-szilil- vagy dimetil-tercier-butil-szilil-csoport) lehet. A védőcsoport eltávolításánál használt reakciókörülmények a védőcsoport jellegétől függenek. A benzil- vagy p-metoxi-benzil-csoportot inert oldószerben (pl. alkoholok, mint pl. metanol vagy etanol), nemesfém-katalizátor (pl. megfelelő hordozóra, mint pl. szénre, bárium-szulfátra vagy bárium-karbonátra felvitt palládium vagy platina) jelenlétében, szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson végrehajtott hidrogenolízissel távolíthatjuk el. A tercier-butoxikarbonil- vagy tritil-csoport eltávolítását -20 és 60 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőfokon sav jelenlétében végezhetjük el. Savként sósav inert oldószerrel (pl. dietil-éter vagy dioxán) képezett oldatát vagy trifluor-ecetsavat diklór-metánban alkalmazhatunk. A szilil-csoportot (pl. trimetil-szilil- vagy dimetil-tercier-butil-szilil-csoport) eltávolítását fluorid-forrás (pl. nátrium-fluorid vagy tetrabutil-ammónium-fluorid) jelenlétében inert oldószerben (pl. diklór-metán) végezhetjük el.

Az R^1 helyén karboxil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket az R^1 helyén 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületekből az észter-csoport hidrolízisével állíthatjuk elő. A reakciót az 1-4 szénatomos alkil-csoport jellegétől függően végezhetjük el. Az 1-4 szénatomos alkil-csoport helyén metil- vagy etil-csoportot tartalmazó vegyületek esetében a reakciót bázis (pl. lítium-hidroxid, nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid) jelenlétében, inert oldószerben vagy hígítószerben (pl. metanol, etanol vagy tetrahidrofurán) végezhetjük el. A tercier-butil-csoportot sav jelenlétében hasíthatjuk le. Savként pl. hidrogén-klorid inert oldószerrel (pl. dietil-éter vagy dioxán) képezett oldatát vagy trifluor-ecetsavat diklór-metánban alkalmazhatunk.

Az R^1 helyén hidrogénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket az R^1 helyén karboxil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületekből termikus dekarboxilezéssel állíthatjuk elő. A reakciót inert oldószerben 1-48 órán át, előnyösen 5-9 órán keresztül, 60-200 °C-on, előnyösen 80-120 °C-on történő hevítéssel hajthatjuk végre.

Az R^1 helyén 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (III) általános képletű vegyületet (mely képletben R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és Y jelentése a fent megadott és G1 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport) megfelelő bázis jelenlétében vagy anélkül valamely (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben A jelentése lecserélhető csoport; PG jelentése a fent megadott és X jelentése a fent megadott).

Az "A" helyén levő lecserélhető csoport pl. halogénatom vagy szulfoniloxi-csoport (pl. klór-, brómatom, metánszulfoniloxi- vagy p-toluolszulfoniloxi-csoport) lehet. Bázisként pl. szerves aminokat (mint pl. piridin, 2,6-lutidin, kollidin, 4-dimetilamino-piridin, trietil-amin, morfolin, N-metil-morfolin vagy diazabiciklo[5.4.0]undec-7-en) vagy pl. alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonátokat vagy -hidroxidokat (pl. nátrium-karbonát, kálium-karbonát, kalcium-karbonát, nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid) alkalmazhatunk.

A reakciót előnyösen inert oldószer vagy hígítószer jelenlétében hajthatjuk végre. Reakcióközegként pl. alkanolokat vagy észtereket (pl. metanol, etanol, izopropanol vagy etil-acetát), halogénezett oldószereket (pl. metilén-klorid, kloroform vagy szén-tetraklorid), étereket (pl. tetrahidrofurán vagy 1,4-dioxán), aromás oldószereket (pl. toluol) vagy dipoláris aprotikus oldószereket (pl. N,N-dimetil-formamid, N,N-dimetil-acetamid, N-etil-pirrolidin-2-on vagy dimetil-szulfoxid) alkalmazhatunk. A reakciót előnyösen pl. 10-250 °C-on, különösen előnyösen 50-150 °C-on hajthatjuk végre.

Az R^1 helyén hidrogénatomot, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket oly módon is előállíthatjuk, hogy valamely (V) általános képletű vegyületet (mely képletben R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X és Y

jelentése a fent megadott és G2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport) valamely (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (ahol PG jelentése a fentiekben megadott megfelelő védőcsoport). A reakció tipikus két-lépéses "egy-készülékes" eljárás. Az első lépésben az (V) általános képletű karboxilátot aktiváljuk. A reakciót inert oldószerben vagy hígítószerben (pl. diklór-metán, dioxán vagy tetrahidrofurán) aktiválószer jelenlétében végezzük el. Az (V) általános képletű vegyületek alábbi előnyös reakcióképes aktivált származékait állíthatjuk pl. elő: acil-halogenidek (pl. acil-kloridok), amelyeket a sav és valamely szervetlen sav-klorid (pl. tionil-klorid) reakciójával állíthatunk elő; vegyes anhidridek, pl. amelyeket a sav és valamely klór-formiát (pl. izobutil-klór-formiát) reakciójával képezhetünk; aktív észterek, pl. a sav és valamely fenol (pl. pentafluor-fenol) reakciójával előállított észterek; aktív észterek, amelyek a sav és N-hidroxi-benzotriazol reakciójával állíthatók elő; acil-azidok, amelyek pl. a sav és valamely azid (pl. difenil-foszforszil-azid) reakciójával állíthatók elő; acil-cianidok, amelyek pl. a sav és valamely cianid (pl. dietil-foszforszil-cianid) reakciójával képezhetők; a sav és valamely karbodiimid (pl. diciklohexilkarbodiimid) reakciójával képezett termékek; vagy a sav és bisz-(2-oxo-3-oxazolidinil)-foszforszil-klorid reakciójával előállított termékek. A reakciót -30°C és 60°C közötti hőmérsékleten, előnyösen 0°C -on vagy ennél alacsonyabb hőfokon hajthatjuk végre. A második lépésben az oldathoz az aktiválás hőmérsékleten hidroxil-amint adunk, majd a hőmérsékletet lassan szobahőfokra állítjuk be. A fenti módszerek az irodalomból jólismertek. Elvileg a peptid-kémiából ismert bármely amid-szintézis módszer felhasználható, lásd pl. "*Methoden der organischen Chemie* (Houben-Weyl)", XV/1 és XV/2 kötet.

Az (V) általános képletű vegyületeket a (VII) általános képletű vegyületekből [ahol X, Y, R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fent megadott és G3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport és R^6 jelentése alkil-csoport (pl. metil-, etil- vagy tercier-butil-csoport; vagy benzil-csoport)] hidrolízissel állíthatjuk elő. A hidrolízis körülményei az R^6 csoport jellegétől függenek. Az R^6 helyén levő metil- vagy etil-csoport esetében a reakciót bázis (pl. lítium-hidroxid, nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid) jelenlétében, inert oldószerben vagy hígítószerben (pl. metanol vagy etanol) végezhetjük el. Ha R^6 tercier-butil-csoportot képvisel, úgy a reakciót sav jelenlétében (pl. inert oldószerrel mint pl. dietil-

-éterrel vagy dioxánnal képezett hidrogén-klorid oldat, vagy trifluor-ecetsav diklór-metánban) hajthatjuk végre. Az R^6 helyén levő benzil-csoportot nemesfém-katalizátor (pl. megfelelő hordozóra - pl. szén - felvitt palládium vagy platina) jelenlétében végrehajtott hidrogenolízissel hasíthatjuk le.

A (VII) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (VIII) általános képletű vegyületet (ahol R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y és G3 jelentése a fent megadott) megfelelő bázis jelenlétében vagy anélkül valamely (IX) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (ahol A, X és R^6 jelentése a fent megadott). Bázisként pl. szerves aminokat (pl. piridin, 2,6-lutidin, kollidin, 4-dimetilamino-piridin, trietil-amin, morfolin, N-metil-morfolin vagy diazabiciklo[5.4.0]undec-7-en) vagy pl. alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonátokat vagy hidroxidokat (pl. nátrium-karbonát, kálium-karbonát, kalcium-karbonát, nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid) vagy hidrideket (pl. nátrium-hidrid) alkalmazhatunk. A reakciót előnyösen inert oldó- vagy hígítószer jelenlétében végezhetjük el. Reakcióközegként pl. alkanolokat vagy észtereket (pl. metanol, etanol, izopropanol vagy etil-acetát), halogénezett oldószereket (pl. metilén-klorid, kloroform vagy szén-tetraklorid), étereket (pl. tetrahidrofurán vagy 1,4-dioxán), aromás oldószereket (pl. toluol) vagy dipoláris aprotikus oldószereket (pl. N,N-dimetil-formamid, N,N-dimetil-acetamid, N-etil-pirrolidin-2-on vagy dimetil-szulfoxid) alkalmazhatunk. A reakciót pl. 10-250 °C-on, előnyösen 50-150 °C-on hajthatjuk végre.

A (VII) általános képletű vegyületeknek a (VIII) általános képletű vegyületekből történő előállítása az alábbi irodalmi helyen is ismertetésre került: Ugi I. és tsai: *Liebigs Ann. Chem.*, 641, 63-70 (1961).

B) Az (I) általános képletű vegyületeket előnyösen állíthatjuk elő továbbá oly módon, hogy valamely (V) általános képletű vegyületet hidroxil-aminnal reagáltatunk.

A reakció tipikus két-lépéses "egy-készülékes" eljárás. Az első lépésben az (V) általános képletű karboxilátot aktiváljuk. A reakciót inert oldószerben vagy hígítószerben (pl. diklór-metán, dioxán vagy tetrahidrofurán) aktiválószer jelenlétében végezzük el. Az (V)

általános képletű vegyületek alábbi előnyös reakcióképes aktivált származékait állíthatjuk pl. elő: acil-halogenidek (pl. acil-kloridok), amelyeket a sav és valamely szervetlen sav-klorid (pl. tionil-klorid) reakciójával állíthatunk elő; vegyes anhidridek, pl. amelyeket a sav és valamely klór-formiát (pl. izobutil-klór-formiát) reakciójával képezhetünk; aktív észterek, pl. a sav és valamely fenol (pl. pentafluor-fenol) reakciójával előállított észterek; aktív észterek, amelyek a sav és N-hidroxibenzotriazol reakciójával állíthatók elő; acil-azidok, amelyek pl. a sav és valamely azid (pl. difenil-foszforil-azid) reakciójával állíthatók elő; acil-cianidok, amelyek pl. a sav és valamely cianid (pl. dietil-foszforil-cianid) reakciójával képezhetők; a sav és valamely karbodiimid (pl. diciklohexilkarbodiimid) reakciójával képezett termékek; vagy a sav és bisz-(2-oxo-3-oxazolidinil)-foszforil-klorid reakciójával előállított termékek. A reakciót -30°C és 60°C közötti hőmérsékleten, előnyösen 0°C -on vagy ennél alacsonyabb hőfokon hajthatjuk végre. A második lépésben az oldathoz az aktiválás hőmérsékletén hidroxil-amint adunk, majd a hőmérsékletet lassan szobahőfokra állítjuk be. A fenti módszerek az irodalomból jólismertek. Elvileg a peptid-kémiából ismert bármely amid-szintézis módszer felhasználható, lásd pl. "*Methoden der organischen Chemie* (Houben-Weyl)", XV/1 és XV/2 kötet.

C) Az (I) általános képletű vegyületek előállításának harmadik előnyös módszere szerint valamely (X) általános képletű vegyületet (ahol X, Y, R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a megadott és G4 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport vagy tercier-butoxi-karbonil-csoport és R^7 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport, előnyösen metil- vagy etil-csoport) megfelelő bázis jelenlétében hidroxil-aminnal reagáltatunk. A reakciót inert hígító- vagy oldószerben (pl. metanol vagy etanol) $0-100^{\circ}\text{C}$ -on, előnyösen szobahőmérséklet közelében és 10-12 pH értéken végezzük el. Bázisként pl. alkoholátokat (mint pl. nátrium-metilát) alkalmazhatunk. A (X) általános képletű vegyületeket a (VII) általános képletű vegyülettel kapcsolatban leírt eljárással analóg módszerekkel állíthatjuk elő.

A példákkal kapcsolatos általános ismertetések.

- (i) A bepárlási műveleteket vákuumban forgóbepárlóban végezzük el; a feldolgozást a szilárd maradékok (pl. szárítószer) szűréssel történő eltávolítása után hajtjuk végre.
- (ii) A műveleteket szobahőmérsékleten - azaz 18-25 °C-on - inert gáz-atmoszférában (pl. argon vagy nitrogén) végezzük el.
- (iii) Az oszlopkromatográfiát (flash-eljárással) és a nagynyomású folyadékkromatográfiát (HPLC) Merck Kieselgel szilikagélen vagy Merck Lichroprep RP-18 fordított fázisú szilikagélen (gyártó cég: E. Merck, Darmstadt, Németország) végezzük el.
- (iv) A megadott kitermelések csupán tájékoztató jellegűek és nem törekedtünk maximális kitermelés elérésére.
- (v) Az olvadáspontokat Büchi 510 olvadáspont meghatározó készülékben mértük.
- (vi) Az (I) általános képletű végtermékek szerkezetét mag (általában proton) mágneses rezonancia (NMR) és tömegspektrum segítségével igazoljuk.
- (vii) A közbelső termékeket általában nem teljesen jellemeztük és a tisztaságukat vékonyréteg-kromatográfiával (TLC) határoztuk meg.
- (viii) Az alábbi rövidítéseket alkalmazzuk:
 - DMF = N,N-dimetil-formamid
 - DMSO = dimetil-szulfoxid
 - THF = tetrahidrofuran
 - MeOH = metanol
 - HCl = sósav
 - NaH = nátrium-hidrid
 - CH₂Cl₂ = diklór-metán
 - H₂SO₄ = kénsav
 - tel = telített
 - old = oldat
 - szh = szobahőmérséklet

1. példa

Az (1d) képletű 5-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-pentánsav-hidroxiamid

5,0 g (22,9 millimól) 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-karbonsav-etil-észter [(1a); Pradeep K. és Saravanan K.: *Tetrahedron*, 54, 2161-2168 (1998)] és 5,79 g (27,7 millimól) etil-5-bróm-pentanoát 10 ml etanollal képezett oldatához visszafolyató hűtő alkalmazása mellett történő forralás közben 0,53 g nátriumból és 15 ml etanolból frissen elkészített oldatot adunk. A reakcióelegyet 10 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd a kiváló csapadék feloldásához elegendő mennyiségű vizet adunk hozzá. Az oldószert eltávolítjuk. A maradékot 3,85 g kálium-hidroxid, 7 ml metanol és 5 ml víz oldatában oldjuk, majd az oldatot további 10 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, 25 ml jéghideg 4 n sósavba öntjük és diklór-metánnal extraháljuk. Az oldószer eltávolítása után visszamaradó nyers 5-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-pentánsavat (1b) 100 ml metanolban oldjuk, néhány csepp kénsavat adunk hozzá, majd az oldatot egy éjjelen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Kevés nátrium-hidrogén-karbonát oldat hozzáadása után az oldószert eltávolítjuk és a maradékot oszlopkromatográfiának vetjük alá. 1,9 g metil-[5-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-pentanoátot] kapunk (1c).

1,6 g (23 millimól) hidroxil-amin-hidroklorid 40 ml metanollal képezett oldatához 0,8 g (35 millimól) nátrium és 30 ml metanol oldatából 15 ml-t adunk. A kapott oldathoz 3,0 g (11,5 millimól) metil-[5-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-pentanoát] (1c) és 20 ml metanol oldatát adjuk, majd hozzáadagoljuk a maradék 15 ml nátrium-metilát oldatot. Az oldószert 16 órás keverés után eltávolítjuk, a maradékot 2 n sósavval megsavanyítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist bepároljuk, a maradékot oszlopkromatográfia úton tisztítjuk. Olaj alakjában 2,2 g cím szerinti vegyületet kapunk.

MS (APCI): 260,1 (M-1).

2. példa

A (2d) képletű 5-(6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-pentánsav-hidroxiamid

A (2b) 5-(6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-pentánsavat 6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-karbonsav-etil-észterből (2a) [Basu B. és tsai: *Synth. Commun.*, 11, 10, 803-810 (1981)] az 1b) példában ismertett eljárással analóg módon állítjuk elő. 6,6 g (24,3 millimól) (1b) vegyületet 140 ml diklór-metánban oldunk. Az oldathoz szekvenciálisan 3,3 ml trietil-amint, 6,9 g bisz-(2-oxo-3-oxazolidinil)-foszforil-kloridot, 3,0 g O-benzil-hidroxil-amint és további 10,2 ml trietil-amint adunk. A reakcióelegyet egy éjjelen át keverjük, 2 n sósavval, majd telített nátrium-klorid oldattal mosuk és bepároljuk. Dietil-éteres kezelés után élénk színű kristályok alakjában 8,5 g 5-(6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-pentánsav-benziloxi-amidot (2c) kapunk. 0,5 g (2c) vegyületet metanolban bárium-karbonátra felvitt palládium-katalizátor jelenlétében hidrogénezünk, a reakcióelegyet leszűrjük és a szűrletet bepároljuk, majd dietil-éterrel kezeljük. 0,3 g cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 118-120 °C.

A (2d) képletű vegyület enantiomerjeit félpreparatív HPLC segítségével, Chiracel OJ-R és mobil fázisként víz/metanol felhasználásával választjuk szét. A tisztaságot analitikai HPLC Chiracel OJ-R lemezekken határozzuk meg (15 cm, 4,6 mm, részecskénagyság 5 µm) 35 térfogatrész víz/65 térfogatrész metanol elegy felhasználásával; átfolyási sebesség 0,6 ml/perc, 5 µl mintákat fecskendezünk be. Az egyes enantiomerek retenciós ideje és százalékos ee-értéke 17,53 perc (91 %ee), illetve 21,96 perc (84 %ee).

3. példa

A (3c) képletű 6-(6-klór-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hexánsav-hidroxiamid

6-(6-Klór-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hexánsavat (3b) a 6-klór-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-karbonsav-etil-észterből (3a) [WO 98/54350] az 1b) példában ismertett eljárással analóg módon állítjuk elő, azzal a változtatással, hogy etil-5-brómpentanoát helyett etil-6-bróm-hexanoátot alkalmazunk. 1,6 g (3b) vegyület 20 ml diklór-metánnal képezett oldatához 1,5 g bisz-(2-oxo-3-oxazolidinil)-foszforil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 30 percen át keverjük, 1,7 g o-tritil-hidroxil-amint adunk hozzá és a keverést egy éjjelen át folytatjuk. Az oldatot 2 n sósavval extraháljuk és az extraktumot be-

pároljuk. A kapott olajat (2,9 g) 20 ml diklór-metánban és 10 ml trifluor-ecetsavban újra oldjuk. A reakcióelegyet 4 órán át keverjük, vízzel mossuk és bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatografálásnak vetjük alá. Olaj alakjában 60 mg cím szerinti vegyületet kapunk. MS (APCI): 308,1 (M-1).

4. példa

A (4c) képletű 6-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hexánsav-hidroxiamid

0,7 g nátrium-hidrid és 40 ml vízmentes tetrahidrofurán szuszpenziójához 4,0 g 2-metil-1-tetralon 20 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatát adjuk. Az elegyet 30 percen át keverjük, 5,5 g etil-6-bróm-hexanoát és 10 ml tetrahidrofurán oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 6 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd az oldószert eltávolítjuk. A maradékot 4,16 g kálium-hidroxid, 50 ml metanol és 20 ml víz oldatában oldjuk, egy éjjelen át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd a metanolt eltávolítjuk. A vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk, 2 n sósavval megsavanyítjuk és etil-acetáttal újra extraháljuk. A második extraktum bepárlásakor 4,2 g nyers 6-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hexánsavat (4a) kapunk. A 3b → 3c átalakítással analóg módon a (4a) vegyületet a cím szerinti (4c) képletű vegyületté alakítjuk. Olaj. MS (APCI): 288,1 (M-1).

A (4c) képletű enantiomereket félpreatatív HPLC úton, Chiracel OJ-R és mobil fázisként víz/metanol elegy felhasználásával választjuk szét. A tisztaságot analitikai HPLC segítségével (Chiracel OJ-R oszlop) [15 cm, 4,6 mm, részecskenagyság 5 µm], 40 térfogatrész víz/60 térfogatrész metanol elegy felhasználásával, 0,6 ml/perc átfolyási sebesség mellett, 10 µl mintákat befecskendezve határozzuk meg. Az egyes enantiomerek retenciós ideje és %ee értéke 16,75 perc (100 %ee), illetve 20,25 perc (87 %ee).

5. példa

Az (5c) képletű 6-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hexánsav-hidroxiamid



A 6-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalin-2-il)-hexánsav-hidroxiamidot (5c) 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalin-2-karbonsav-etil-észterből (1a) a 3a → 3c átalakítással analóg módon állítjuk elő. Az utolsó lépés kitermelése 10 %. MS (APCI): 274,1 (M-1).

6. példa

A (6b) képletű 5-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalin-2-il)-pentánsav-hidroxiamid

0,86 g nátrium-hidrid 40 ml vízmentes tetrahydrofuránnal képezett szuszpenziójához 5,0 g 2-metil-1-tetralon és 20 ml tetrahydrofurán oldatát adjuk. Az elegyet 30 percen át keverjük, majd 7,5 g etil-5-bróm-pentanoát 20 ml tetrahydrofuránnal képezett oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 6 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, lehűtjük, vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktum bepárlása után nyers etil-5-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalin-2-il)-pentanoátot (6a) kapunk, amelyet oszlopkromatográfiás úton tisztítunk. 3,6 g tiszta (6a) vegyületet kapunk, amelyet az 1c → 1d átalakítással analóg módon alakítunk át a (6b) képletű vegyületté. Olaj. MS (APCI): 274,1 (M-1).

A (6b) képletű enantiomereket félpreparatív HPLC úton, Chiracel OJ-R és mobil fázisként víz/metanol elegy felhasználásával választjuk szét. A tisztaságot analitikai HPLC Chiracel OJ-R oszlopon [15 cm, 4,6 mm, részecskenagyság 5 µm], 40 térfogatrész víz/60 térfogatrész metanol elegy felhasználásával, 0,6 ml/perc átfolyási sebességgel, 10 µl minták befecskendezésével határozzuk meg. Az egyes enantiomerek retenciós ideje és %ee értéke 11,48 perc (100 %ee), illetve 13,86 perc (95 %ee).

7. példa

A (7c) képletű 6-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalin-2-il)-hex-5-en-sav-hidroxiamid

1,55 ml diizopropil-amin 40 ml tetrahydrofuránnal képezett oldatához -78 °C-on 4,36 ml 2,5 mólos hexános n-butillítium oldatot adunk. Az elegyhez 10 perc múlva 1,63 g 2-me-



til-1-tetralon 5 ml tetrahydrofuránnal képezett oldatát adjuk. Az oldatot 50 percen át keverjük, majd 1,60 g 6-oxo-hexánsav-metil-észter és 5 ml tetrahydrofurán oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet 15 percen át keverjük, majd a hűtőfürdőt eltávolítjuk és az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni. Ezután tömény ammónium-klorid oldatot adunk hozzá és etil-acetáttal extraháljuk. Bepárlás után a maradékot oszlopkromatográfiás úton tisztítjuk. 0,8 g 6-hidrox-6-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalin-2-il)-hexánsav-metil-észtert kapunk (7a).

2,5 g (7a) alkoholt 50 ml diklór-metánban oldunk és 2,27 ml trietil-amint adunk hozzá. Az elegyet 0 °C-ra hűtjük, majd 2,86 g metánszulfonsavanhidrid 20 ml diklór-metánnal képezett oldatát csepegtetjük hozzá. Az adagolás befejezése után a hűtőfürdőt eltávolítjuk és a keverést egy éjjelen át folytatjuk. Az oldatot 2 n sósavval és vízzel mossuk, elválasztjuk, szárítjuk és bepároljuk. A nyersterméket és 1,6 g 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecen-7-ént (DBU) 60 ml toluolban oldunk. Az oldatot 24 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, 2 n sósavba öntjük és diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot bepároljuk és a maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk. 0,6 g 6-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalin-2-il)-hex-5-en-sav-metil-észtert (7b) kapunk. A (7b) vegyületet az 1c → 1d átalakítással analóg módon alakítjuk át a cím szerinti (7c) képletű vegyületté. Olaj. MS (APCI): 286,1 (M-1).

8. példa

A (8f) képletű 5-(5-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalin-2-il)-hexánsav-hidroxiamid

2,34 g 5-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalin-2-karbonsav-etil-észtert (8a) [Genet J.P. és tsai: *Tetrahedron Lett.*, 35, 4559-4562 (1994)] etil-6-bróm-hexanoáttal reagáltatunk, a 3. példában a (3a) vegyület átalakításával analóg módon. A reakció során a 6-(5-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalin-2-il)-hexánsav (8b) és a 2-(5-karboxi-pentil)-5-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalin-2-karbonsav-etil-észter (8c) kb. 1:1 arányú keverékét kapjuk. A fenti savak ily módon kapott keverékét a 2. példában a (2b) → (2c) átalakítás-



sal analóg módon O-benzil-hidroxil-aminnal reagáltatjuk. A nyerterméket oszlopkromatográfiának vetjük alá és ily módon a 2-(5-benziloxikarbamoil-pentil)-5-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-karbonsav-etil-észter (8d) és a 6-(5-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hexánsav-benziloxi-amid (8e) szétválaszthatatlan keverékét kapjuk, amelyet szénre és bárium-szulfátra felvitt palládium-katalizátor jelenlétében metanolban hidrogénezünk.

A kapott nyertermékt LC/MS úton tisztítjuk. A 305 tömegszámú frakció összegyűjtésekor nyerjük a cím szerinti vegyületet. MS (APCI): 306,1 (M+1).

9. példa

A (9a) képletű 2-(5-hidroxikarbamoil-pentil)-5-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-karbonsav-etil-észter

A 8. példában leírt LC/MS elválasztásból a 377 tömegszámú frakcióból nyerjük a cím szerinti vegyületet. MS (APCI): 378,3 (M+1).

10. példa

A (10d) képletű 2-(7-hidroxikarbamoil-heptil)-5,7-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-karbonsav-etil-észter

Az 5,7-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-karbonsav-etil-észtert (10a) az 5,7-dimetil-1-tetralonból szokásos módon állítjuk elő. 3,5 g (10a) vegyület és 4,5 g metil-8-bróm-oktanonát 30 ml etanollal képezett oldatához visszafolyató hűtő alkalmazása mellett történő forralás közben 0,35 g nátrium és 15 ml etanol frissen elkészített oldatát adjuk. Az elegyet 15 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd az etanolt eltávolítjuk és a maradékhoz diklór-metánt és vizet adunk. Oszlopkromatográfiás szétválasztás után 4,0 g sárga olajat kapunk, amelyet 690 mg kálium-hidroxid, 10 ml víz és 10 ml metanol oldatában oldunk. Az elegyet további 13 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, lehűtjük, 2 n sósavval megsavanyítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. Az oldószer eltávolítása után nyers 2-(7-karboxi-heptil)-5,7-dimetil-1-oxo-



-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-karbonsav-etil-észter (10b) marad vissza, amelyet oszlop-kromatográfiás úton tisztítunk. 1,2 g (10b) vegyületet kapunk.

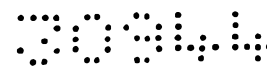
630 mg (10b) vegyületet 10 ml dietil-éterben oldunk, majd 0,3 ml N-metil-morfolint, 0,33 ml izobutil-klór-formiátot, végül 270 mg O-benzil-hidroxil-amint adunk hozzá. A szokásos feldolgozás után 600 mg 2-(7-benziloxikarbamoil-heptil)-5,7-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-karbonsav-etil-észtert (10c) kapunk. Kitermelés 71 %.

A (10c) vegyületet a 2. példában a 2c → 2d átalakítással analóg módon alakítjuk a cím szerinti (10d) képletű vegyületté. MS (APCI): 402,52 (M-1).

11. példa

Az 1-10. példában ismertetett eljárással analóg módon, az irodalomból ismert eljárások felhasználásával [lásd pl. standard művek, mint pl. Houben-Weyl: "Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag", Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York] az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

- a) 5-(6,7-dimetoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-pentánsav-hidroxiamid;
- b) 6-(6-dimetilamino-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hexánsav-hidroxiamid;
- c) 6-(6,7-dimetoxi-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hexánsav-hidroxiamid;
- d) 5-(6,7-dimetoxi-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-pentánsav-hidroxiamid;
- e) 6-(6-dietilamino-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hexánsav-hidroxiamid;
- f) 6-(2-metil-6-pirrolidin-1-il-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hexánsav-hidroxiamid;
- g) 6-(2-metil-6-piperidin-1-il-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hexánsav-hidroxiamid;



- h) 6-(2-metil-6-fenil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hexánsav-hidroxiamid;
- i) 6-(6-bróm-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hexánsav-hidroxiamid;
- j) 5-(7-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-pentánsav-hidroxiamid;
- k) 5-(5-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-pentánsav-hidroxiamid;
- l) 5-(5,7-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-pentánsav-hidroxiamid;
- m) 6-(2-metil-6-piridin-2-il-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hexánsav-hidroxiamid;
- n) 6-(2-metil-6-piridin-3-il-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hexánsav-hidroxiamid;
- o) 6-(2-metil-6-piridin-4-il-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hexánsav-hidroxiamid;
- p) 5-(7-dimetilamino-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-pentánsav-hidroxiamid;
- q) 5-(7-amino-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-pentánsav-hidroxiamid;
- r) 6-(2,6-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hexánsav-hidroxiamid;
- s) 5-(2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-pentánsav-hidroxiamid;
- t) 6-(2,5,8-trimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hexánsav-hidroxiamid;
- u) 5-(6,7-dimetoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-pentánsav-hidroxiamid;
- v) 2-(4-hidroxikarbamoil-butil)-5,7-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-karbonsav-metil-észter;
- w) 2-(5-hidroxikarbamoil-pentil)-6-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-karbonsav-metil-észter;
- x) 2-(4-hidroxikarbamoil-butil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-karbonsav;
- y) 5-(7-dimetilamino-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-2,2-dimetil-pentánsav-hidroxiamid;
- z) 2-metil-5-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-pentánsav-hidroxiamid;
- aa) 1-[3-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-propil]-ciklopropánkarbonsav-hidroxiamid;
- bb) 5-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-pent-4-en-sav-hidroxiamid;
- cc) 6-(7-klór-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hexánsav-hidroxiamid;
- dd) 2-(5-hidroxikarbamoil-pentil)-5,7-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-karbonsav-etil-észter.

12. példa

A találmány szerinti vegyületek gátló tulajdonságainak értékelése

A találmány szerinti vegyületek gátló tulajdonságainak meghatározásánál a screenelési teszthez enzim-szubsztrátumként egy omega-acetilezett lizin amino-kumarin-származékát alkalmazzuk. A teszt részletesen az alábbi irodalmi helyen került ismertetésre:

Hoffmann K. és tsai: *Nucleic Acid Research*, 27, 2057-2058 (1999). Az ott közölt jegyzőkönyv felhasználásával a találmány szerinti új vegyületek gátló hatását 10 nM koncentráció mellett határozzuk meg. A kapott gátlási értékeket az 1. táblázatban tüntetjük fel.

1. táblázat

Találmány szerinti vegyület példa sorszáma	Gátló hatás %-ban, 10 nM mellett
8.	72
4.	71
2.	64
7.	60
9.	57
10.	55

Ebben a tesztben a szuberanilo-hidroxámsav (SAHA; lásd hivatkozás a 2. oldalon) 10 nM mellett 42 %-os gátló aktivitást mutatott.

13. példa**Tabletta előállítás**

<u>Sorszám</u>	<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/tabletta</u>	
1.	(2d) képletű vegyület	25	100
2.	Vízmentes laktóz	73	35
3.	Kroszkarmellóz	6	8
	Nátrium		
4.	Povidone K30	5	6
5.	Magnézium-sztearát	<u>1</u>	<u>1</u>
	Össztömeg:	140	150

A (2d) képletű vegyületet a 2. példában ismertettük.

Gyártási eljárás

1. Az 1., 2. és 3. sz. komponenst megfelelő keverőberendezésben 15 percen át összekeverjük.
2. Az 1. lépésnél kapott porkeveréket 20 %-os Povidone K30 oldattal (4. sz. komponens) granuláljuk.
3. A 2. lépésnél kapott granulátumot 50 °C-on szárítjuk.
4. A 3. lépésnél granulátumot őrlőberendezésben megőröljük.
5. A 4. lépésnél kapott őrlött granulátumhoz az 5. sz. komponenst hozzáadjuk és 3 percen át keverjük.
6. Az 5. lépésnél kapott granulátumot megfelelő présen tablettázzuk.

14. példa**Kapszula előállítás**

<u>Sorszám</u>	<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/kapszula</u>	
1.	(2d) képletű vegyület	50	100
2.	Vízmentes laktóz	123	148
3.	Kukoricakeményítő	35	40
4.	Talkum	15	10
5.	Magnézium-sztearát	<u>2</u>	<u>2</u>
Kapszula töltőtömege:		225	300

Gyártási eljárás

1. Az 1., 2. és 3. sz. komponenst megfelelő keverőberendezésben 15 percen át keverjük.
2. A 4. és 5. sz. komponenst hozzáadjuk és 3 percen át keverjük.
3. A keveréket megfelelő kapszulákba töltjük.

Hivatkozott irodalmak jegyzéke:

Basu B. és tsai: *Synth. Commun.*, 10, 11, 803-810 (1981)

Genet J.P. és tsai: *Tetrahedron Lett.*, 35, 4559-4562 (1994)

Cancer: Principles & Practice of Oncology, Vincent T. DeVita, Jr., Samuel Hellmann, Steven A. Rosenberg, 5. kiadás, Lippincott-Raven Publishers (1997)

Hoffmann K. és tsai: *Nucleic Acids Res.*, 27, 2057-2058 (1999)

Houben-Weyl: *"Methoden der organischen Chemie"*, XV/1 és XV/2 kötet

Houben-Weyl: *"Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag"*, Stuttgart

Marks P.M.: *J. Natl. Cancer Inst.*, 92, 1210-1206 (2000)

Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York

Pradeep K. és Saravanan K.: *Tetrahedron*, 54, 2161-2168 (1998)

Ugi I. és tsai: *Liebigs Ann. Chem.*, 641, 63-70 (1961)

5 369 108 sz. USA szabadalmi leírás

WO 98/54350 sz. nemzetközi közrebocsátási irat

WO 98/55449 sz. nemzetközi közrebocsátási irat

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek

[mely képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-csoport, karboxil-csoport vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport;

R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, ariloxi-, aralkoxi-, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, piperidino-, morfolino-, pirrolidino-, 1-4 szénatomos alkanoil-amino-, aril- vagy heteroaril-csoport; vagy

R^2 és R^3 együtt, vagy R^3 és R^4 együtt, vagy R^4 és R^5 együtt 1-3 szénatomos alkiléndioxi-csoportot képez; vagy

R^2 és R^3 együtt, vagy R^3 és R^4 együtt, vagy R^4 és R^5 együtt 3-5 szénatomos alkilén-láncot képez;

Y jelentése $-CH_2-CH_2-$;

X jelentése 4-10 szénatomos, telített vagy telítetlen, utóbbi esetben egy vagy két kettőskötést vagy egy vagy két hármaskötést vagy egy kettőskötést és egy hármaskötést tartalmazó, egyenes- vagy elágazóláncú vagy 3-7 szénatomos cikloalkil-csoporttal megszakított alkilén-csoport]

e vegyületek enantiomerjei, diasztereomerjei és racemátjai, valamint e vegyületek gyógyászati lág alkalmas savakkal és bázisokkal képezett sói.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport vagy COOR (ahol R jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport).

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése hidrogénatom; vagy R^2 , R^3 , R^4 és R^5 közül három hidrogénatomot képvisel; vagy R^2 és R^5 jelentése hidrogénatom.

4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben X jelentése $-(CH_2)_n-$ vagy $-CH=CH-(CH_2)_{n-2}-$ és n értéke 3-7.

5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben X jelentése $-(CH_2)_{n-1}-CH(CH_3)-$, $-(CH_2)_{n-1}-C(CH_3)_2-$ vagy $-(CH_2)_{n-1}-C(-CH_2-CH_2)-$ és n értéke 3-7.

6. Az 1. igénypont szerinti alábbi (I) általános képletű vegyületek:

5-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-pentánsav-hidroxiamid;

5-(6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-pentánsav-hidroxiamid;

6-(6-klór-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hexánsav-hidroxiamid;

6-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hexánsav-hidroxiamid;

6-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hexánsav-hidroxiamid;

5-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-pentánsav-hidroxiamid;

6-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hex-5-en-sav-hidroxiamid;

5-(5-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hexánsav-hidroxiamid;

2-(5-hidroxikarbamoil-pentil)-5-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-karbonsav-
-etil-észter;

2-(7-hidroxikarbamoil-heptil)-5,7-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-karbonsav-
-etil-észter; és

6-(7-klór-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-hexánsav-hidroxiamid.

7. Eljárás (I) általános képletű vegyületek

[mely képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-csoport, karboxil-csoport vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport;

R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, ariloxi-, aralkoxi-, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, piperidino-, morfolino-, pirrolidino-, 1-4 szénatomos alkanoil-amino-, aril- vagy heteroaril-csoport; vagy

R^2 és R^3 együtt, vagy R^3 és R^4 együtt, vagy R^4 és R^5 együtt 1-3 szénatomos alkiléndioxi-csoportot képez; vagy

R^2 és R^3 együtt, vagy R^3 és R^4 együtt, vagy R^4 és R^5 együtt 3-5 szénatomos alkilén-láncot képez;

Y jelentése $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

X jelentése 4-10 szénatomos, telített vagy telítetlen, utóbbi esetben egy vagy két kettőskötést vagy egy vagy két hármaskötést vagy egy kettőskötést és egy hármaskötést tartalmazó, egyenes- vagy elágazóláncú vagy 3-7 szénatomos cikloalkil-csoporttal megszakított alkilén-csoport]

enantiomerjeik, diasztereomerjeik és racémátjaik, valamint e vegyületek gyógyászatilag alkalmas savakkal vagy bázisokkal képezett sói előállítására, *azzal jellemezve, hogy* valamely (III) általános képletű vegyületet (ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és Y jelentése a fent megadott) valamely (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben A jelentése lecserélhető csoport; PG jelentése védőcsoport és X jelentése a fent megadott), majd a kapott (II) általános képletű vegyületből (mely képletben PG jelentése védőcsoport és R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X és Y jelentése a fent megadott) a védőcsoportot eltávolítjuk.

8. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely, az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját és gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagokat, excipienseket vagy hígítóanyagokat tartalmaz.

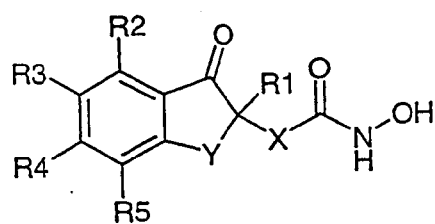
9. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása hiszton-deacetyláz (HDAC) inhibitor aktivitással rendelkező gyógyászati készítmények előállítására.

10. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek 9. igénypont szerinti felhasználása apoptózis inducerként vagy sejtburjánzás inhibitorként.

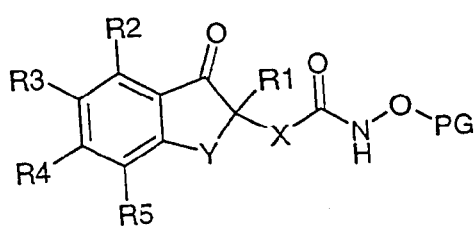
A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

Székely nap 2004
2004. 04. 07. TK

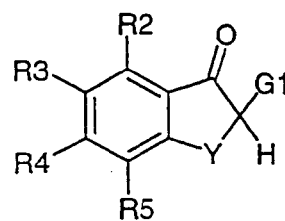
KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY



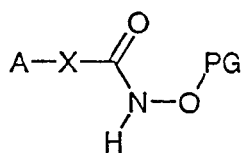
(I)



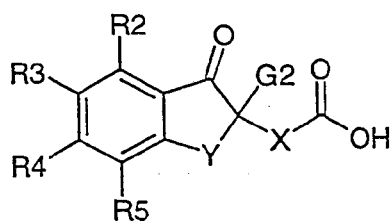
(II)



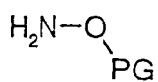
(III)



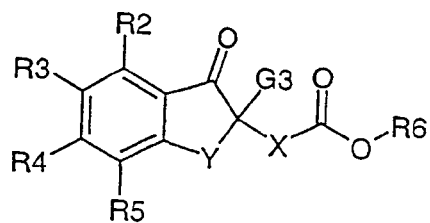
(IV)



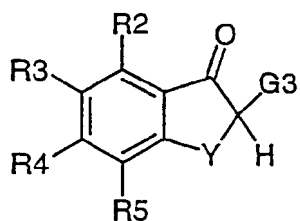
(V)



(VI)

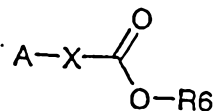


(VII)

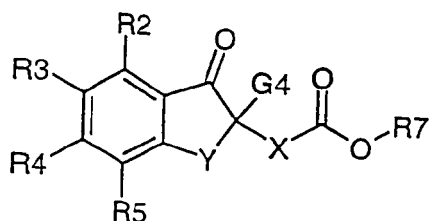


(VIII)

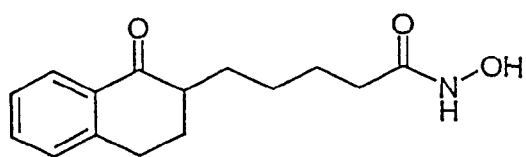
KOZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



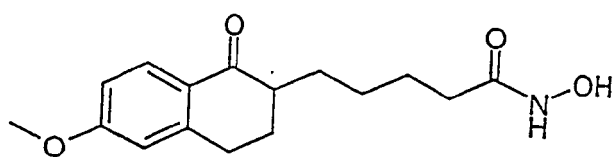
(IX)



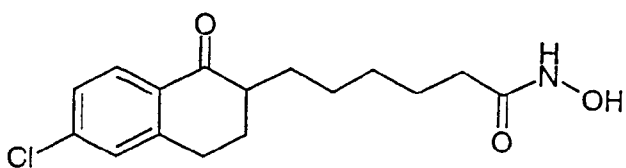
(X)



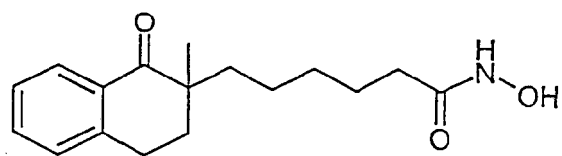
(1d)



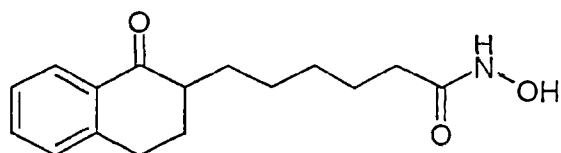
(2d)



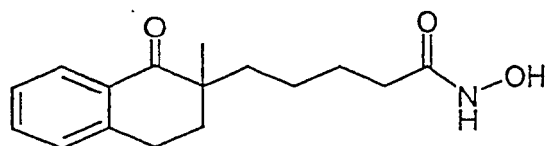
(3c)



(4c)



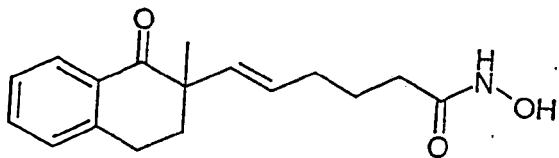
(5c)



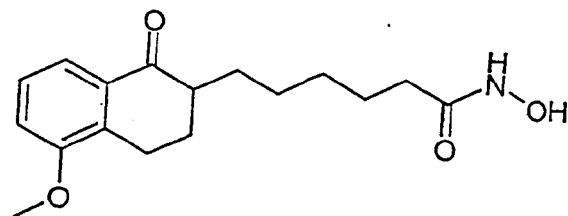
(6b)

P04 0579

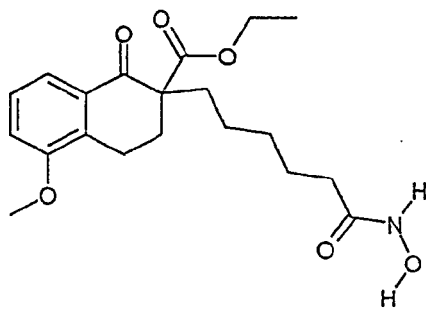
KÖZZETÉTELI PÉLDÁNY



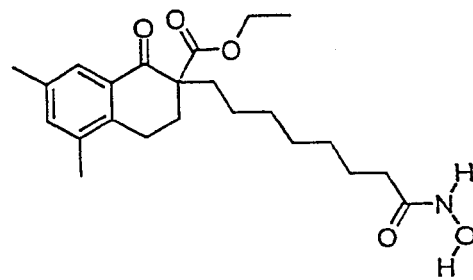
(7c)



(8f)



(9a)



(10d)

[Handwritten signature]