

30939 A2

P04 00554

165/1293

Tetrahidropiridin-származékok, előállításuk és felhasználásuk**sejtburjánzás-inhibítorként****KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**~~**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, 4070 Basel, Grenzacherstrasse 124, Svájc**~~~~Bejelentés napja: 2001. 12. 21.~~~~A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP01/15390~~~~A nemzetközi közzététel száma: WO 02/51842~~~~Elsőbbsége: 2000. 12. 23. 001 28 487.6 EP~~**K I V O N A T**

A találmány (I) általános képletű vegyületekre, ezek előállítására, valamint valamely fenti vegyületet tartalmazó, HDAC gátló aktivitással és sejtburjánzás-ellenes hatással rendelkező gyógyászati készítményekre vonatkozik.

Az (I) általános képletben

"A" jelentése

- a) fenil-csoport, amely helyettesítetlen lehet vagy egy, két vagy három azonos vagy különböző alábbi szubsztituenst hordozhat: halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxil-, benziloxil-, 1-3 szénatomos alkiléndioxil-, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkilamino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, 1-4 szénatomos alkanoilamino- és/vagy fenil-csoport, amely fenil-csoport helyettesítetlen lehet vagy egy, két vagy három azonos vagy különböző alábbi helyettesítőt hordozhat: klóratom, 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxil-, 1-3 szénatomos alkiléndioxil-, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkilamino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino- és/vagy 1-4 szénatomos alka-

noilamino-csoport;

vagy

- b) indolil-csoport, amely helyettesítetlen lehet vagy egy, két vagy három azonos vagy különböző alábbi helyettesítőt hordozhat: halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, benziloxi-, 1-3 szénatomos alkiléndioxi-, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkilamino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino- és/vagy 1-4 szénatomos alkanoilamino-csoport;

R^1 és R^2 azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil- vagy aril-csoport;

X jelentése 5, 6 vagy 7 szénatomot tartalmazó egyenesláncú alkilén-csoport, amelyben az egyik metilén-csoport helyén oxigén- vagy kénatom lehet jelen, vagy két szénatom együtt $C=C$ kettőskötést képezhet; mimellett az alkilén-csoport helyettesítetlen lehet vagy egy vagy két 1-4 szénatomos alkil-csoporttal és/vagy halogénatommal helyettesítve lehet.

TK

felülre ábra (1) ill. képlet

P 0 4 0 0 5 5 4

000000

AR

Képviselő: Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr. Miskolczy Mária ügyvéd

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

165/1293

Tetrahidropiridin-származékok, előállításuk és felhasználásuk sejtburjánzás-inhibítorként

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

Feltalálók:

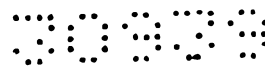
GEORGES Guy	Hoehlmuehlerstr. 1, 82392 Habach, DE
GROSSMANN Adelbert	Heimgartenstrasse 1, 82436 Eglfing, DE
MUNDIGL Olaf	Obermuehlstrasse 9, 82398 Polling, DE
VON DER SAAL Wolfgang	Wachenbergstrasse 9, 69469 Weinheim, DE
SATTELKAU Tim	Renzstrasse 1, 68161 Mannheim, DE

Bejelentés napja: 2001. 12. 21.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP01/15390

A nemzetközi közzététel száma: WO 02/51842

Elsőbbsége: 2000. 12. 23. 001 28 487.6 EP

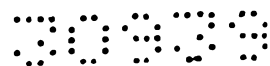


Találmányunk sejtburjánzás-ellenes (pl. rákellenes) aktivitással rendelkező és az emberi vagy állati test kezelésére felhasználható tetrahidropiridin-származékokra és gyógyszerilag alkalmas sóikra vonatkozik. Találmányunk továbbá a fenti tetrahidropiridin-származékok előállítási eljárására, a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre és e vegyületeknek melegvérű állatokon (beleértve az embert) sejtburjánzás-ellenes hatású gyógyászati készítmények előállítására történő felhasználására vonatkozik.

A találmány háttere

A transzkripció szabályozás a sejt-differenciálódás, burjánzás és apoptózis fő eseménye. A gének egy sorozatának transzkripció 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 nukleosómás integritást a mag hisztonok acetilezési státusa szabályozza. Hipoacetilezett állapotban a nukleosómák szorosan tömörítve vannak és ezért a transzkripciót nem teszik lehetővé. Ezzel szemben a nukleosómákat 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 apoptózist megállítják. Feltéve, hogy az apoptózis a rák kifejlődésének kulcs tényezője, a HDAC inhibitorok az apoptózis hatékony indukálásával a rákterápia ígéretes gyógyszereinek tekinthetők [Koyama Y. és tsai: *Blood*, 96, 1490-1495 (2000)].

Az alábbi irodalmi helyen a HDAC inhibitorok több szerkezeti osztályát azonosították és áttekintették: Marks P.M.: *J. Natl. Cancer Inst.*, 92, 1210-1216 (2000). A WO 98/55449 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban és az 5 369 108 sz. USA szabadalmi leírásban HDAC-gátló aktivitással rendelkező alkanoil-hidroxamátokat ismertettek.



Azt találtuk, hogy bizonyos tetrahidropiridin-származékok a fent említett irodalmi helyen leírt vegyületeknél erősebb sejtburjánzás-ellenes tulajdonságokkal rendelkeznek. Ezek a tulajdonságok a HDAC-gátlásnak tudhatók be.

A találmány leírása

Találmányunk tárgya (I) általános képletű tetrahidropiridin-származékok

[mely képletben

"A" jelentése

- a) fenil-csoport, amely helyettesítetlen lehet vagy egy, két vagy három azonos vagy különböző alábbi szubsztituenszt hordozhat: halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxil-, benziloxil-, 1-3 szénatomos alkiléndioxil-, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkilamino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, 1-4 szénatomos alkanoilamino- és/vagy fenil-csoport, amely fenil-csoport helyettesítetlen lehet vagy egy, két vagy három azonos vagy különböző alábbi helyettesítőt hordozhat: klóratom, 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxil-, 1-3 szénatomos alkiléndioxil-, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkilamino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino- és/vagy 1-4 szénatomos alkanoilamino-csoport;

vagy

- b) indolil-csoport, amely helyettesítetlen lehet vagy egy, két vagy három azonos vagy különböző alábbi helyettesítőt hordozhat: halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxil-, benziloxil-, 1-3 szénatomos alkiléndioxil-, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkilamino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino- és/vagy 1-4 szénatomos alkanoilamino-csoport;

R^1 és R^2 azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil- vagy aril-csoport;

X jelentése 5, 6 vagy 7 szénatomot tartalmazó egyenesláncú alkilén-csoport, amelyben az egyik metilén-csoport helyén oxigén- vagy kénatom lehet jelen, vagy két szénatom együtt C=C kettőskötést képezhet; mimellett az alkilén-csoport helyettesítetlen lehet vagy egy vagy két 1-4 szénatomos alkil-csoporttal és/vagy halogénatommal szubsztituálva lehet]

enantiomerjeik, diasztereoizomerjeik, racemátjaik és ezek keverékei és e vegyületek gyógyászati lag alkalmas sói.

A jelen szabadalmi leírásban használt kifejezések értelmezése a következő.

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 propilamino-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 (I) általános képletű vegyületek "gyógyászati lag alkalmas sói" szervesetlen vagy szerves savakkal képezett sók lehetnek. A sóképzéshez pl. sósav, hidrogén-bromid, kénsav, foszforsav, trifluor-ecetsav, citromsav vagy maleinsav alkalmazható.

Az annelált tetrahidropiridin-gyűrűrendszer előnyösen 3,4-dihidro-1H-izokinolin-gyűrű, vagy 1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-gyűrű vagy 1,3,4,9-tetrahidro-β-karbolin-gyűrű lehet.

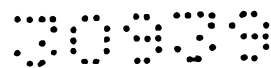
A találmány szerinti (I) általános képletű tetrahidropiridin-származékok előnyös csoportját képezik azok a vegyületek, amelyekben

- "A" jelentése fenil-csoport, amely helyettesítetlen lehet vagy egy vagy két azonos vagy különböző hidrox-, 1-4 szénatomos alkoxi-, benziloxi- és/vagy fenil-csoporttal helyettesítve lehet; vagy
- "A" jelentése helyettesítetlen vagy halogénatommal helyettesített indolil-csoport; R^1 és R^2 azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil- vagy fenil-csoport;
- X jelentése 5, 6 vagy 7 szénatomot tartalmazó egyenesláncú alkilén-csoport, amelynek egyik metilén-csoportja helyén oxigén- vagy kénatom lehet jelen; vagy amelyben két szénatom $C=C$ kettőskötést képezhet; mimellett az alkilén-csoport helyettesítetlen lehet vagy egy vagy két metil-csoporttal, fluoratommal és/vagy klór-atommal szubsztituálva lehet,

enantiomerjeik, diasztereoizomerjeik, racemátjaik és ezek keverékei, illetve e vegyületek gyógyászatilag alkalmas sói.

A találmány szerinti vegyületek előállítás

Az (I) általános képletű tetrahidropiridin-származékokat és gyógyászatilag alkalmas sóikat az irodalomból ismert, kémiaiailag hasonló szerkezetű vegyületek előállítására használható bármelyik eljárással előállíthatjuk. Találmányunk tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik előállítására. Ezeket az eljárásokat a példákban mutatjuk be. A képletekben A, R^1 , R^2 és X jelentése a fent megadott, feltéve, hogy mást nem közlünk. A kiindulási anyagokat a szerves kémia standard eljárásaival állíthatjuk elő. Néhány kiindulási anyag előállítását a nem-korlátozó jellegű példákban mutatjuk be. Alternatív módon a kiindulási anyagokat a jelen szabadalmi leírásban ismertetett eljárásokkal analóg módszerekkel állíthatjuk elő, amelyek megválasztása a szerves vegyész szokásos tudásához tartozik.

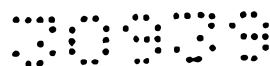


a) Az (I) általános képletű vegyületek egyik előnyös előállítás módja szerint valamely (II) általános képletű vegyületből (ahol Y jelentése megfelelő védőcsoport) a védőcsoportot eltávolítjuk. A (II) általános képletű vegyületek újak és szintén találmányunk tárgyát képezik.

A védőcsoport pl. benzil-, p-metoxi-benzil-, tercier-butoxikarbonil-, tritil- vagy valamely szilil-csoport (pl. trimetil-szilil- vagy dimetil-tercier-butil-szilil-csoport) lehet. A védőcsoport eltávolítását az adott védőcsoport jellegétől függően végezhetjük el. A benzil- vagy p-metoxi-benzil-csoportot inert oldószerben (pl. valamely alkohol mint pl. metanol vagy etanol) nemesfém-katalizátor (pl. megfelelő hordozóra - mint pl. szénre, bárium-szulfátra vagy bárium-karbonátra - felvitt palládium) jelenlétében, szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson hasíthatjuk le. A tercier-butoxikarbonil-, tritil- és szilil-csoport (pl. trimetil-szilil- vagy dimetil-tercier-butil-szilil-csoport) lehasítását sav jelenlétében, -20°C és 60°C közötti hőmérsékleten, előnyösen 0°C és szobahőmérséklet közötti hőfokon hajthatjuk végre. Savként inert oldószerben (pl. dietil-éter vagy dioxán) hidrogén-kloridot vagy diklór-metánban trifluor-ecetsavat alkalmazhatunk. A szilil-csoport (pl. trimetil-szilil- vagy dimetil-tercier-butil-szilil-csoport) eltávolítását valamely fluorid-forrás (pl. nátrium-fluorid vagy tetrabutil-ammónium-fluorid) jelenlétében, inert oldószerben (pl. diklór-metán) végezhetjük el.

A fenti eljárásnál az (I) általános képletű vegyületeket a szabad bázis vagy só formájában kapjuk. A szabad bázis sójából kívánt esetben oly módon szabadítható fel, hogy a sót megfelelő bázissal (pl. alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonátok vagy -hidroxidok, mint pl. nátrium-karbonát, kálium-karbonát, kalcium-karbonát, nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid) reagáltatjuk.

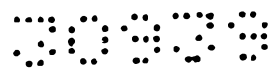
A (II) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (III) általános képletű tetrahidropiridin-származékot (mely képletben A, R^1 és R^2 jelentése a fent megadott) valamely (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben Z jelentése lecserélhető csoport és X és Y jelentése a fent megadott). A reakciót megfelelő bázis jelenlétében vagy anélkül végezhetjük el.



A Z helyén levő lecserélhető csoport pl. halogénatom vagy szulfoniloxi-csoport lehet (pl. klóratom, brómatom, metánszulfoniloxi- vagy p-toluolszulfoniloxi-csoport). 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 alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonátokat vagy -hidroxidokat (pl. nátrium-karbonát, kálium-karbonát, kalcium-karbonát, nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid) alkalmazhatunk.

A reakciót előnyösen inert szerves oldószerben vagy hígítószerben végezhetjük el. E célra pl. alkanolokat vagy észtereket (pl. metanol, etanol, izopropanol vagy etil-acetát), halogénezett oldószereket (pl. metilén-klorid, kloroform vagy szén-tetraklorid), étereket (pl. tetrahydrofuran 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, előnyösen 40-200 °C-on hajthatjuk végre.

b) Az (I) általános képletű vegyületek másik előnyös előállítási módja szerint valamely (V) általános képletű vegyületet (mely képletben, A, R¹, R² és X jelentése a fent megadott) hidroxil-ammal reagáltatunk. Ez 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 tetrahydrofuran) aktiválószer jelenlétében végezzük el. A sav reakcióképes származékaként pl. sav-halogenideket (pl. sav-kloridokat) képezünk a sav és valamely szerves sav-klorid (pl. tionil-klorid) reakciójával. Aktivált sav-származékként egyes anhidridek is előállíthatók, pl. a sav és valamely klór-formiát (pl. izobutil-klór-formiát) reakciójával. Az aktivált sav-származékok további képviselői az aktív észterek, amelyek pl. a sav és valamely fenol (pl. pentafluor-fenol), észter (pl. pentafluor-fenil-trifluoracetát) vagy alkohol (pl. metanol, etanol, izopropanol, butanol vagy N-hidroxibenzotriazol) reakciójával képezhetők. További aktivált sav-származékok az acil-azidok, amelyek pl. a sav és valamely azid (pl. difenil-foszforil-azid) reakciójával képezhetők. Az aktivált sav-származékok közé tartoznak az acil-cianidok, amelyek pl. a sav és valamely cianid (pl. dietil-foszforil-cianid) reakciójával képezhetők. Idetartoznak továbbá a sav és valamely karbodiimid (pl. diciklohexilkarbo-



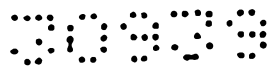
diimid) reakciójának termékei. A reakciót -30°C és 60°C közötti hőmérsékleten, előnyösen 0°C -on vagy ennél alacsonyabb hőfokon végezzük el. A második lépésben az oldathoz az aktiváláshoz felhasznált hőmérsékleten hidroxil-amint adunk, majd a hőmérsékletet lassan szobahőmérsékletre hagyjuk emelkedni.

Az (V) általános képletű vegyületeket a (VI) általános képletű vegyületek (mely képletben A, R^1 , R^2 és X jelentése a fent megadott és R^3 jelentése alkil-csoport, pl. metil-, etil- vagy tercier-butil-csoport; vagy benzil-csoport) hidrolízisével állíthatjuk elő. A hidrolízis körülményei az R^3 csoport jellegétől függenek. R^3 helyén metil- vagy etil-csoportot tartalmazó (VI) általános képletű vegyületek hidrolízisét bázis (pl. lítium-hidroxid, nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid) jelenlétében, inert oldószerben vagy hígítószerben (pl. metanol vagy etanol) végezhetjük el. Az R^3 helyén tercier-butil-csoportot tartalmazó (VI) általános képletű hidrolízisét sav jelenlétében, pl. sósavval inert oldószerben (pl. dietil-éter vagy dioxán) vagy trifluor-ecetsavval diklór-metánban hajthatjuk végre. Az R^3 helyén benzil-csoportot tartalmazó (VI) általános képletű vegyületek esetében a reakciót nemesfém-katalizátor (pl. megfelelő hordozóra, mint pl. szén felvitt palládium) jelenlétében történő hidrogenolízissel hajtjuk végre.

A (VI) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (III) általános képletű vegyületet (mely képletben A, R^1 és R^2 jelentése a fent megadott) megfelelő bázis jelenlétében vagy anélkül valamely (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben Z, X és R^3 jelentése a fent megadott).

Bázisként pl. szerves aminokat (pl. piridin, 2,6-lutidin, kollidin, 4-metilamino-piridin, trietil-amin, morfolin, N-metil-morfolin vagy diazabiciklo[5.4.0]undec-7-en) vagy alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonátokat vagy -hidroxidokat (pl. nátrium-karbonát, kálium-karbonát, kalcium-karbonát, nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid) alkalmazhatunk.

A reakciót előnyösen megfelelő inert hígítószer vagy oldószer jelenlétében végezhetjük el. E célra pl. alkanolokat vagy észtereket (pl. metanol, etanol, izopropanol vagy etil-acetát), halogénezett oldószereket (pl. metilén-klorid, kloroform vagy szén-tetraklorid), éte-



reket (pl. tetrahydrofuran 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 40-200 °C-on hajthatjuk végre.

A (III) általános képletű vegyületeket ismert módszerekkel pl. az alábbi irodalmi helyen leírtakkal szerint állíthatjuk elő: Hoshino O. és tsai: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, kiadó: E.C. Taylor, 38. kötet, 3. rész, 225. oldaltól, Wiley, New York (1995); vagy Cox E.D. és Cook J.M.: *Chem. Rev.*, 95 (1797-1842 (1995)); vagy Badia D. és tsai: *Trends Heterocycl. Chem.*, 2, 1-11 (1991).

c) Az (I) általános képletű vegyületek harmadik előnyös előállítási módja szerint valamely (VIII) általános képletű vegyületet (mely képletben A, R¹, R² és X jelentése a fent megadott és R⁴ jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport, pl. metil- vagy etil-csoport) megfelelő bázis jelenlétében hidroxil-aminnal reagáltatunk.

A reakciót inert oldószerben vagy hígítószerben (pl. metanol vagy etanol) 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten vagy e körüli hőfokon, 9 és 11 közötti pH-értéken végezzük el. Bázisként pl. alkoholátokat (pl. nátrium-metilát) alkalmazhatunk.

d) Az egyik szubsztituens helyén amino-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket a megfelelő (I) általános képletű nitro-vegyületek redukciójával állíthatjuk elő. A redukciót az ilyen típusú átalakításoknál ismert bármely módszerrel elvégezhetjük. Így pl. a nitro-vegyület inert oldószerrel vagy hígítószerrel képezett oldatát nemesfém-katalizátor (pl. palládium vagy platina) jelenlétében hidrogénezzük. Redukálószerként továbbá pl. aktivált fémek (pl. aktivált vas) alkalmazhatók (az aktivált vasat oly módon állíthatjuk elő, hogy vasport valamely sav - pl. sósav - híg oldatával mossuk). A redukciót pl. oly módon végezhetjük el, hogy a nitro-vegyület és az aktivált fém megfelelő oldószerrel vagy hígítószerrel (pl. víz és valamely alkohol - mint pl. metanol vagy etanol - elegye) kb. 50 °C és 150 °C közötti hőmérsékletre, előnyösen kb. 70 °C-ra hevítjük.

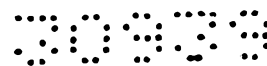


e) Az egyik helyettesítő helyén 1-4 szénatomos alkanoilamino-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket a megfelelő (I) általános képletű amino-vegyületek acilezésével állíthatjuk elő. Acilezőszerként az irodalomból amino-csoportnak acilamino-csoporttá történő átalakítására bármely ismert megfelelő szer alkalmazható. Így pl. acil-halogenideket (pl. alkanoil-kloridok vagy alkanoil-bromidok) alkalmazhatunk, előnyösen a fentiekben meghatározott megfelelő bázis jelenlétében. Acilezőszerként továbbá alkán-savanhidridek (pl. ecetsavanhidrid) vagy az alkánkarbonsav és alkoxikarbonil-halogenidek (pl. alkoxikarbonil-kloridok) reakciójával képezett vegyes anhidridek alkalmazhatók. Ezt a reakciót a fentiekben meghatározott megfelelő bázis jelenlétében végezhetjük el. Az acilezést általában megfelelő inert hígítószerben vagy oldószerben (pl. a fentiekben felsorolt oldószerekben), -30°C és 120°C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérséklet körüli hőfokon hajthatjuk végre.

Találmányunk tárgya továbbá gyógyászati készítmény, amely valamely (I) általános képletű tetrahidropiridin-származékot vagy gyógyászatilag alkalmas sóját és gyógyászatilag alkalmas hígítószereket vagy hordozóanyagokat tartalmaz.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények orálisan (pl. tabletták vagy kapszulák), parenterálisan (pl. intravénás, szubkutáns, intramuszkuláris, intravaszkuláris vagy infúziós injekciók; steril oldatok, szuszpenziók vagy emulziók), helyileg (pl. kenőcsök vagy krémek), vagy rektálisan (kúpok) adagolhatók. A gyógyászati készítményeket szokásos excipiensek felhasználásával állítjuk elő. Az (I) általános képletű tetrahidropiridin-származékokat melegvérű állatoknak általában $5\text{-}5000\text{ mg/m}^2$ testfelület, azaz kb. $0,1\text{-}100\text{ mg/kg}$ dózisban adagolhatjuk, amely a kívánt gyógyászati hatás eléréséhez megfelelő. A dózis-egységek (pl. tabletták vagy kapszulák) általában $1\text{-}250\text{ mg}$ hatóanyagot tartalmaznak. A napi dózis előnyösen $1\text{-}50\text{ mg/kg}$. A napi dózis azonban a kezelt beteg igényeitől, az adagolás módjától és a kezelt betegség súlyosságától függően változik. Ezért az optimális dózist mindenkor a kezelő orvos határozza meg.

Találmányunk tárgya továbbá (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik, az ember- vagy állatgyógyászatban betegségek kezelésére való felhasználásra. Meg-



lepő módon azt találtuk, hogy a találmány szerinti vegyületek sejburjánzás-ellenes hatással rendelkeznek, amely feltételezésünk szerint e vegyületek hiszton-deacetiláz-gátló aktivitásának köszönhető. Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek rosszindulatú sejtek burjánzásának kezelésére alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek burjánzás-ellenes hatásuk révén rák kezelésére alkalmazhatók, különösen emlőrák, tüdőrák, vastagbélrák, végbélrák, gyomorrák, prosztatarák, hólyagrák, hasnyálmirigyrák és petefészekrák kezelésére. Ezenkívül a találmány szerinti vegyületek a leukémiák széles skálájában, a limfoid malignanciákban és szolid tumorokban (pl. karcinómák) és különböző szövetekben (pl. máj, vese, prosztata és hasnyálmirigy) előforduló szarkómák és karcinómák ellen is hatékonyak bizonyultak.

Találmányunk tárgya továbbá ennek megfelelően az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik felhasználása burjánzás-ellenes hatással rendelkező, a humán- és állatgyógyászatban felhasználható gyógyászati készítmények előállítására.

Találmányunk tárgya továbbá sejtburjánzás-ellenes kezelési eljárás melegvérű állatokon - beleértve az embert - oly módon, hogy a kezelésre rászoruló betegnek gyógyászatilag hatékony mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját adunk be.

A fenti sejtburjánzás-ellenes kezelési eljárás során a találmány szerinti vegyületet önmagában monoterápiában vagy egy vagy több más tumorellenes hatóanyaggal együtt alkalmazhatjuk. További tumorellenes hatóanyagként pl. mitotikus inhibitorok (pl. vinblasztin), alkilezőszerek (pl. cisz-platin, carboplatin és ciklofoszfamid), a mikrotubulus rendszer inhibitorai (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 inhibitorok (pl. gemcitabine); enzimek (pl. aszparaginát), topoizomeráz inhibitorok (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 hatóanya-



gok 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 gyógyászati termék, amely valamely (I) általános képletű tetrahidropiridin-származékot vagy gyógyászatilag alkalmas sóját és valamely, a fentiekben meghatározott további tumorellenes hatóanyagot tartalmaz, a rák kombinációs kezelésére.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy a találmányt a példákra korlátoznánk.

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 oszlopkromatografálást (flash-eljárással) és a nagynyomású folyadékkromatografálást (HPLC) Merck Kieselgel szilikagélén vagy Merck Lichroprep RP-18 fordított fázisú szilikagélén (gyártó cég: E. Merck, Darmstadt, Németország) végezzük el.
- (iv) A megadott kitermelések csupán tájékoztató jellegűek és nem törekedtünk maximális kitermelés elérésére.

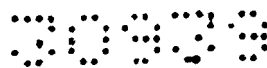
- (v) Az olvadáspontokat Mettler SP62 automata olvadáspont meghatározó készülék felhasználásával, olajfürdős készülékben vagy Kofler forrólemezes készülékben határoztuk meg.
- (vi) Az (I) általános képletű végtermékek szerkezetét nukleáris (általában proton) mágneses rezonancia (NMR) és tömegspektrum módszerek segítségével határoztuk meg (Micromass Platform II készülék APCI felhasználásával, vagy Micromass Platform ZMD elektropray alkalmazásával).
- (vii) A közbenső termékeket nem jellemeztük teljes mértékben és a tisztaságot vékonyrétegekromatográfiával határoztuk meg.

1. példa

Az (1) képletű 8-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-hidroxi-amid

a) 14 ml trietil-amint jégfürdőn 3,2 g (20 millimól) O-benzil-hidroxil-amin-hidroklorid 150 ml diklór-metánnal képezett szuszpenziójához adunk. A keverést addig folytatjuk, amíg az oldat átlátszóvá nem válik. Ekkor 4,5 g (20 millimól) omega-bróm-oktánsavat, majd 5,6 g (22 millimól) bisz-(2-oxo-3-oxazolidinil)-foszforil-kloridot adunk hozzá. A keverést szobahőmérsékleten 18 órán át folytatjuk. Az oldatot 2x150 ml 1 mólos sósavval és 2x150 ml 1 mólos vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháljuk. A szerves oldószert vákuumban eltávolítjuk. Színtelen olaj alakjában 5,1 g 8-bróm-oktánsav-benziloxi-amidot kapunk. Kitermelés 78 %. MS: 330 ($M+H^+$).

b) 0,39 ml (3,12 millimól) 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin, 1,08 g (3,3 millimól) 8-bróm-oktánsav-benziloxi-amid és 0,46 g (3,3 millimól) kálium-karbonát 12 ml acetonitrillel képezett elegyét 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, vizet adunk hozzá és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mosuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és az oldószert eltávolítjuk. A maradékot fordított fázisú HPLC segítségével tisztítjuk; eluálószerként metanolt alkalmazunk. Színtelen olaj alakjában 1 g 8-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánv-



-benziloxi-amidot kapunk. Kitermelés 84 %. MS: 381 ($M+H^+$).

c) 200 mg (0,53 millimól) 8-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-benziloxi-amidot 30 ml metanolban bárium-szulfátra felvitt palládium-katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson hidrogénezünk. A katalizátort szűréssel eltávolítjuk és a szűrletet bepároljuk. Amorf szilárd anyag alakjában 150 mg 8-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-hidroxi-amidot kapunk. Kitermelés 98 %. MS: 291 ($M+H^+$).

2. példa

A (2) képletű 8-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-hidroxi-amid

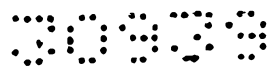
a) Az 1b) példában ismertetett eljárással analóg módon 0,3 g (1,3 millimól) az 1a) példa szerint előállított 8-bróm-oktánsav-benziloxi-amidot 0,43 g (1,3 millimól) 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-hidrokloriddal reagáltatunk 0,18 g (1,4 millimól) kálium-karbonát jelenlétében dimetil-formamidos közegben. Csaknem színtelen viasz-szerű anyag alakjában 0,28 g 8-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-benziloxi-amidot kapunk. Kitermelés 49 %. A terméket szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával és 9:1 arányú etil-acetát/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. MS ($M+H^+$) = 441.

b) Az 1c) példában ismertetett eljárással analóg módon 8-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-benziloxi-amidot hidrogénezéssel a cím szerinti vegyületté alakítunk. Amorf szilárd anyag. Kitermelés 98 %. MS ($M+H^+$) = 351.

3. példa

A (3) képletű 8-(1-izopropil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-hidroxi-amid

a) Az 1b) példában ismertetett eljárással analóg módon 0,3 g (1,1 millimól) az 1a) példa szerint előállított 8-bróm-oktánsav-benziloxi-amidot 0,15 g (1,1 millimól) kálium-



-karbonát jelenlétében dimetil-formamidban mint oldószerben 0,3 g (1,1 millimól) 1-izopropil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-hidrokloriddal reagáltatunk. Csaknem színtelen viasz-szerű anyag alakjában 0,1 g 8-(1-izopropil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-benziloxi-amidot kapunk. Kitermelés 20 %. A terméket szilikagélen végzett oszlopkromatografálással és etil-acetátos eluálással tisztítjuk.

MS ($M+H^+$) = 483.

b) Az 1c) példában ismertetett eljárással analóg módon 8-(1-izopropil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-benziloxi-amidot hidrogénezéssel az amorf szilárd cím szerinti vegyületté alakítjuk. MS ($M+H^+$) = 393.

4. példa

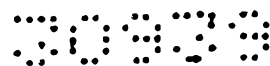
A (4) képletű 8-(6,7-dimetoxi-3-metil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-hidroxi-amid

a) Az 1b) példában ismertetett eljárással analóg módon 0,7 g (2,1 millimól) az 1a) példa szerint előállított 8-bróm-oktánsav-benziloxi-amidot 0,3 g (2,2 millimól) kálium-karbonát jelenlétében dimetil-formamidban mint oldószerben 0,5 g (2,1 millimól) 6,7-dimetoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-hidrokloriddal reagáltatunk. Csaknem színtelen viasz-szerű anyag alakjában 0,35 g 8-(6,7-dimetoxi-3-metil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-benziloxi-amidot kapunk. Kitermelés 37 %. A terméket szilikagélen végzett oszlopkromatografálással és 95:5 arányú etil-acetát/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. MS ($M+H^+$) = 455.

b) Az 1c) példában ismertetett eljárással analóg módon 8-(6,7-dimetoxi-3-metil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-benziloxi-amidot hidrogénezéssel a cím szerinti vegyületté alakítjuk. Kitermelés 98 %. Csaknem színtelen olaj. MS ($M+H^+$) = 365.

5. példa

Az (5) képletű 8-(6,7-dietoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-hidroxi-amid



a) Az 1b) példában ismertetett eljárással analóg módon 0,38 g (1,2 millimól) az 1a) példa szerint előállított 8-bróm-oktánsav-benziloxi-amidot 0,16 g (1,2 millimól) kálium-karbonát jelenlétében dimetil-formamidban mint oldószerben 0,3 g (1,2 millimól) 6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-hidrokloriddal reagáltatunk. Csaknem színtelen viasz-szerű anyag alakjában 0,15 g 8-(6,7-dietoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-benziloxi-amidot kapunk. Kitermelés 27 %. A terméket szilikagélen végzett oszlopkromatografálással és 9:1 arányú etil-acetát/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. MS ($M+H^+$) = 469.

b) Az 1c) példában ismertetett eljárással analóg módon 8-(6,7-dietoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-benziloxi-amidot hidrogénezéssel 98 %-os kitermeléssel alakítjuk a cím szerinti vegyületté. Amorf szilárd anyag. MS ($M+H^+$) = 379.

6. példa

A (6) képletű 8-(6,7-dimetoxi-1-fenil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-hidroxi-amid

a) Az 1b) példában ismertetett eljárással analóg módon 0,3 g (1,1 millimól) az 1a) példa szerint előállított 8-bróm-oktánsav-benziloxi-amidot 0,14 g (1 millimól) kálium-karbonát jelenlétében dimetil-formamidban mint oldószerben 0,32 g (1 millimól) 6,7-dimetoxi-1-fenil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-hidrokloriddal reagáltatunk. Amorf szilárd anyag alakjában 0,12 g 8-(6,7-dimetoxi-1-fenil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-benziloxi-amidot kapunk. Kitermelés 23 %. A terméket szilikagélen végzett kromatografálással és 1:1 arányú etil-acetát/heptán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. MS ($M+H^+$) = 517.

b) Az 1c) példában ismertetett eljárással analóg módon 8-(6,7-dimetoxi-1-fenil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-benziloxi-amidot hidrogénezéssel 98 %-os kitermeléssel alakítunk a cím szerinti vegyületté. Amorf szilárd anyag. MS ($M+H^+$) = 427.

7. példa**A (7) képletű 8-(1,3,4,9-tetrahidro-β-karbolin-2-il)-oktánsav-hidroxi-amid**

- a) Az 1b) példában ismertetett eljárással analóg módon 0,5 g (1,5 millimól) az 1a) példa szerint előállított 8-bróm-oktánsav-benziloxi-amidot 0,2 g (1,4 millimól) kálium-karbonát jelenlétében dimetil-formamidban mint oldószerben 0,25 g (1,4 millimól) 1,2,3,4-tetrahidro-9H-pirido[3,4-b]indollal reagáltatunk. Amorf szilárd anyag alakjában 0,18 g 8-(1,3,4,9-tetrahidro-β-karbolin-2-il)-oktánsav-benziloxi-amidot kapunk. Kitermelés 30 %. A terméket szilikagélen végzett oszlopkromatografálással és etil-acetátos eluálással tisztítjuk. MS ($M+H^+$) = 420.
- b) Az 1c) példában ismertetett eljárással analóg módon 8-(1,3,4,9-tetrahidro-β-karbolin-2-il)-oktánsav-benziloxi-amidot hidrogénezéssel 98 %-os kitermeléssel alakítunk a cím szerinti vegyületté. Amorf szilárd anyag. MS ($M+H^+$) = 330.

8. példa

Az 1-7. példában ismertetett eljárással analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

- a) A (8a) képletű 7-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-heptánsav-hidroxi-amid
- b) A (8b) képletű 6-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-hexánsav-hidroxi-amid
- c) A (8c) képletű 8-(3,4-dihidro-6-fenil-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-hidroxi-amid
- d) A (8d) képletű 8-(7-fenil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-hidroxi-amid
- e) A (8e) képletű 8-[1-(trifluor-metil)-1,3,4,9-tetrahidro-β-karbolin-2-il]-oktánsav-hidroxi-amid
- f) A (8f) képletű 8-(6-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-il)-oktánsav-hidroxi-amid

- g) A (8g) képletű 7-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-5-metil-heptánsav-hidroxi-amid
- h) A (8h) képletű 7-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-4-metil-heptánsav-hidroxi-amid
- i) A (8i) képletű 7-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-3-metil-heptánsav-hidroxi-amid
- j) A (8j) képletű 7-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-2-metil-heptánsav-hidroxi-amid
- k) A (8k) képletű 7-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-2-klór-heptánsav-hidroxi-amid
- l) A (8l) képletű 7-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-2,2-dimetil-heptánsav-hidroxi-amid
- m) A (8m) képletű 7-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-2,2-diklór-heptánsav-hidroxi-amid
- n) A (8n) képletű 8-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-2-metil-oktánsav-hidroxi-amid
- (o) A (8o) képletű 6-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-2-metil-hexánsav-hidroxi-amid
- (p) A (8p) képletű 7-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-4-oxa-heptánsav-hidroxi-amid
- q) A (8q) képletű 7-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-3-metil-4-oxa-heptánsav-hidroxi-amid
- (r) A (8r) képletű 7-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-3-oxa-heptánsav-hidroxi-amid
- (s) A (8s) képletű 7-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-3-oxa-5-cisz-hepténsav-hidroxi-amid
- (t) A (8t) képletű 7-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-3-oxa-5-transz-hepténsav-

-hidroxi-amid

- (u) A (8u) képletű 7-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-yl)-2-metil-3-oxa-heptánsav-hidroxi-amid

9. példa

A találmány szerinti vegyületek HDAC gátló tulajdonságainak értékelése

A találmány szerinti vegyületek HDAC gátló tulajdonságainak meghatározásánál enzim-szubsztrátumként egy omega-acetilezett lizin amino-kumarin-származékát alkalmazzuk. A teszt részletesen az alábbi irodalmi helyen került ismertetésre: Hoffmann K. és tsai: *Nucleic Acids Res.*, 27, 2057-2058 (1999). Az ott leírt jegyzőkönyv felhasználásával a találmány szerinti 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 10 nM mellett %-ban
1.	54
5.	26
6.	26
7.	26

Hivatkozások felsorolása:

Badia D. és tsai: *Trends Heterocycl. Chem.*, 2, 1-11 (1991)

Cox E.D. és Cook J.M.: *Chem. Rev.*, 95, 0797-1842 (1995)

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

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

Hoshino O. és tsai: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, kiadó: E.C. Taylor,

38. kötet, 3. rész, 225. oldaltól, Wiley, New York (1995)

Koyama Y. és tsai: *Blood* 96, 1490-1495 (2000)

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

5 369 108 sz. USA szabadalmi leírás

WO 98/55449 sz. nemzetközi közrebocsátási irat

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek

[mely képletben

"A" jelentése

- a) fenil-csoport, amely helyettesítetlen lehet vagy egy, két vagy három azonos vagy különböző alábbi szubsztituenst hordozhat: halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxil-, benziloxil-, 1-3 szénatomos alkiléndioxil-, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkilamino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, 1-4 szénatomos alkanoilamino- és/vagy fenil-csoport, amely fenil-csoport helyettesítetlen lehet vagy egy, két vagy három azonos vagy különböző alábbi helyettesítőt hordozhat: klóratom, 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxil-, 1-3 szénatomos alkiléndioxil-, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkilamino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino- és/vagy 1-4 szénatomos alkanoilamino-csoport;

vagy

- b) indolil-csoport, amely helyettesítetlen lehet vagy egy, két vagy három azonos vagy különböző alábbi helyettesítőt hordozhat: halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxil-, benziloxil-, 1-3 szénatomos alkiléndioxil-, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkilamino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino- és/vagy 1-4 szénatomos alkanoilamino-csoport;

R¹ és R² azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil- vagy aril-csoport;

X jelentése 5, 6 vagy 7 szénatomot tartalmazó egyenesláncú alkilén-csoport, amelyben az egyik metilén-csoport helyén oxigén- vagy kénatom lehet jelen, vagy két szénatom együtt C=C kettőskötést képezhet; mimellett az alkilén-csoport helyettesítetlen lehet vagy egy vagy két 1-4 szénatomos alkil-csoporttal és/vagy halogénatommal helyettesítve lehet]

e vegyületek enantiomerjei, diasztereoizomerjei, racemátjai és ezek keverékei és e vegyületek gyógyászatiilag alkalmas sói.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

"A" jelentése fenil-csoport, amely helyettesíthetetlen lehet vagy egy vagy két azonos vagy különböző hidrox-, 1-4 szénatomos alkoxi-, benziloxi- és/vagy fenil-csoporttal helyettesítve lehet; vagy

"A" jelentése helyettesíthetetlen vagy halogénatommal helyettesített indolil-csoport; R^1 és R^2 azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil- vagy fenil-csoport;

X jelentése 5, 6 vagy 7 szénatomot tartalmazó egyenesláncú alkilén-csoport, amelynek egyik metilén-csoportja helyén oxigén- vagy kénatom lehet jelen; vagy amelyben két szénatom $C=C$ kettőskötést képezhet; mimellett az alkilén-csoport helyettesíthetetlen lehet vagy egy vagy két metil-csoporttal, fluoratómmal és/vagy klóráttal helyettesítve lehet,

e vegyületek enantiomerjei, diasztereoizomerjei, racemátjai és ezek keverékei és a fenti vegyületek gyógyászatiilag alkalmas sói.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti alábbi (I) általános képletű vegyületek:

8-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-hidroxi-amid;

8-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-hidroxi-amid;

8-(1-izopropil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-hidroxi-amid;

8-(6,7-dimetoxi-3-metil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-hidroxi-amid;

8-(6,7-dietoxi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-hidroxi-amid;

8-(6,7-dimetoxi-1-fenil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-oktánsav-hidroxi-amid; és

8-(1,3,4,9-tetrahidro- β -karbolin-2-il)-oktánsav-hidroxi-amid.

4. Eljárás az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek előállítására, *azzal jellemezve, hogy* valamely (III) általános képletű vegyületet (mely képletben A, R^1 és R^2 jelentése az 1. igénypontban megadott) megfelelő bázis jelenlétében valamely (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben Z jelentése lecserélhető csoport; Y jelentése védőcsoport és X jelentése az 1. igénypontban megadott), majd az Y védőcsoportot hidrogenolízissel lehasítjuk.

5. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely, az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet és gyógyászatilag alkalmas excipienst vagy hígítóanyagot tartalmaz.
6. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása hiszton-deacetyláz (HDAC) gátló aktivitással rendelkező gyógyászati készítmények előállítására.
7. A 6. igénypont szerinti felhasználás sejtburjánzás inhibítorként.

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

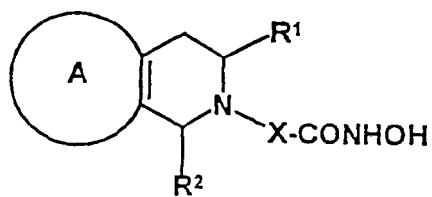


Aldal nyzud

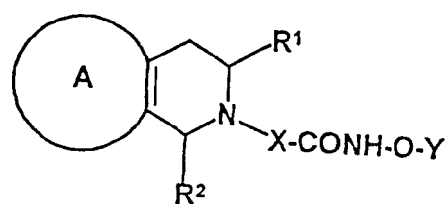
2004. 04. 06

PK

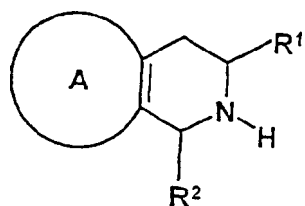
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(I)



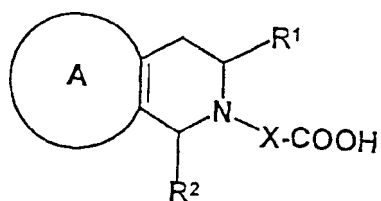
(II)



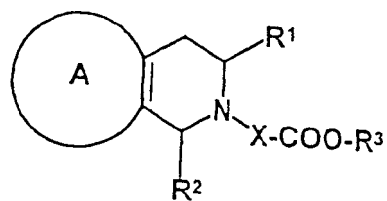
(III)

Z-X-CONH-O-Y

(IV)



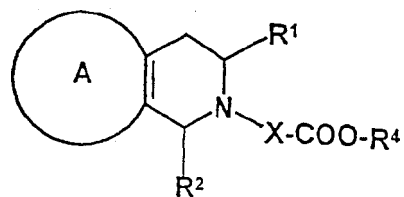
(V)



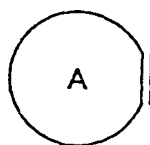
(VI)

Z-X-COO-R3

(VII)

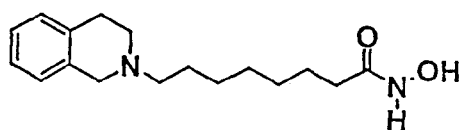


(VIII)

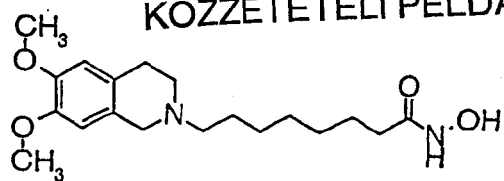


(A)

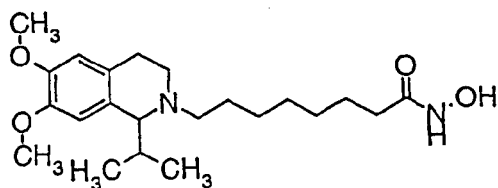
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



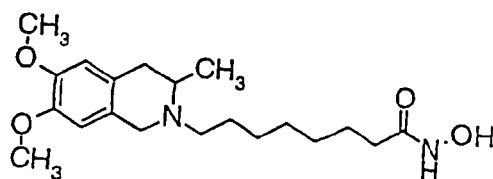
(1)



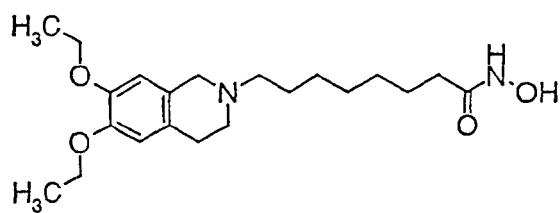
(2)



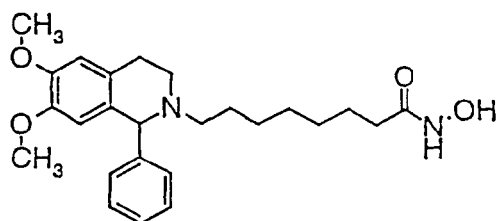
(3)



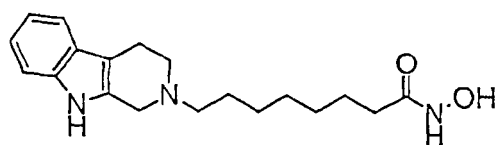
(4)



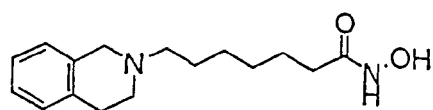
(5)



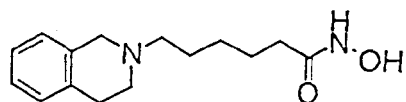
(6)



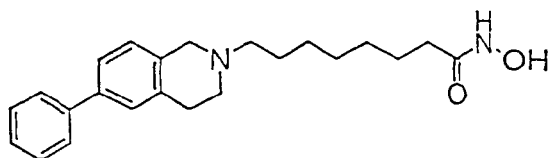
(7)



(8a)

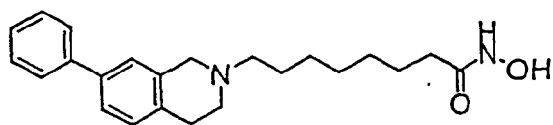


(8b)

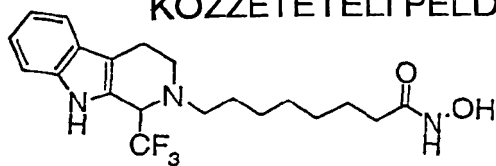


(8c)

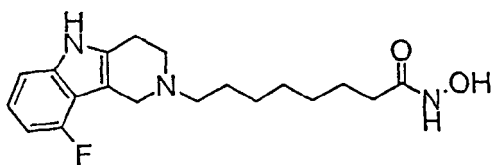
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



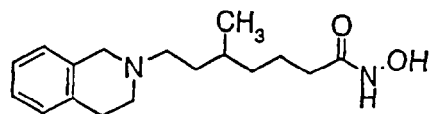
(8d)



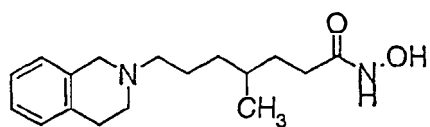
(8e)



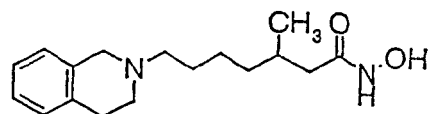
(8f)



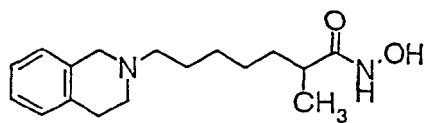
(8g)



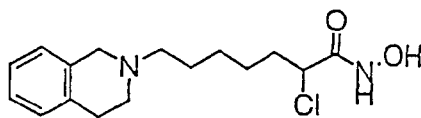
(8h)



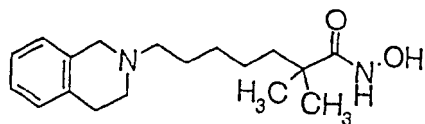
(8i)



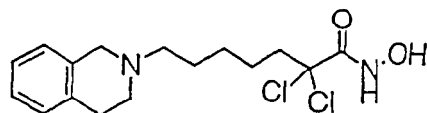
(8j)



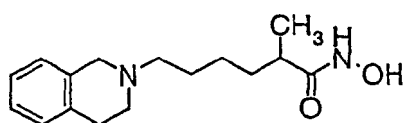
(8k)



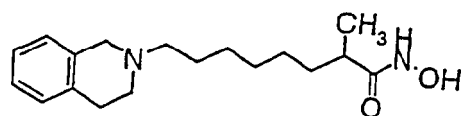
(8l)



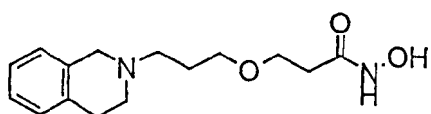
(8m)



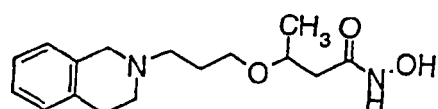
(8n)



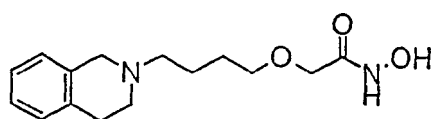
(8o)



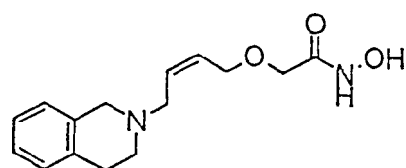
(8p)



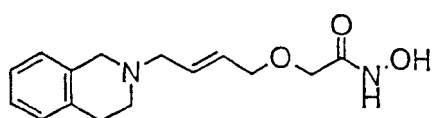
(8q)



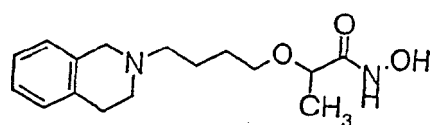
(8r)



(8s)



(8t)



(8u)