

**KINAZOLIN-SZÁRMAZÉKOK ABNORMÁLIS SEJTNÖVEKEDÉS
KEZELÉSÉRE****KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY****K i v o n a t**

5

A találmány kis molekulájú erbB2 inhibitorokra vonatkozik, amelyek erbB2 receptor szelektivitása az erbB1 receptorhoz képest 50 és 1500 közötti. Ezek a vegyületek kinolin-származékok, amelyek felhasználhatók emlősöknél, így az embernél abnormális sejtnövekedés, például rákos megbetegedések kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására. A rákos megbetegedés a következőkben felsorolt megbetegedések valamelyike lehet: tüdőrák, úgynevezett non-small cell lung (NSCL), csonttrák, hasnyálmirigyrák, bőrrák, a fej vagy a nyak rákja, bőr- vagy intraokuláris melanóma, méhrák, petefészekrák, végbélrák, az anális régió rákja, gyomorrák, gasztrikus rák, vastagbélrák, mellrák, a petevezeték-karcinóma, méhnyálkahártya-karcinóma, méhnyak-karcinóma, vagina-karcinóma, vulva-karcinóma, Hodginkór, nyelvcső-rák, vékonybél-rák, az endokrin rendszer rákja, pajzsmirigyrák, mellékpajzsmirigy-rák, mellékvese-rák, lágyszöveti szarkóma, húgycső-rák, hímvessző-rák, prosztataraák, krónikus vagy akut leukémia, limfocitózis limfómák, húgyhólyagrák, veserák vagy húgyvezeték-rák, végbél-sejt karcinóma, vesemedence-karcinóma, a központi idegrendszer (CNS) neoplazmái, kolorektális rák (CRC), primer CNS-límfóma, gerincoszlop-tumorok, agyi stemglioma, hipofízis-adenoma, vagy az előzőekben felsorolt rákos megbetegedések közül egy vagy több kombinációja.

10

15

20

fellemző képlet: nincs

25

El.

P0501069



A2

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5

KINAZOLIN-SZÁRMAZÉKOK ABNORMÁLIS SEJTNÖVEKEDÉS KEZELÉSÉRE

10

A találmány olyan kis molekulákra vonatkozik, amelyek felhasználhatók emlősöknél abnormális sejtnövekedés, így például rák kezelésére. A találmány továbbá az ilyen vegyületek olyan gyógyászati készítmények előállításánál való alkalmazására vonatkozik, amelyek felhasználhatók emlősöknél, különösen az embernél abnormális sejtnövekedés kezelésére. A találmány továbbá ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik. Végül a találmány olyan kis molekulákra vonatkozik, amelyek az erbB2 tirozin kináz receptor vonatkozásában hatékonyak és nagy mértékben szelektív hatásúak, illetve hatásuk szelektivitása az említett receptor homológ családtagjához, azaz az erbB1 tirozin kináz receptorhoz képest mutatkozik meg.

20

Ismeretes, hogy egy sejt rákossá válhat azáltal, hogy dezoxiribonukleinsavjának egy része egy onkogénné alakul át, azaz egy olyan génné, amely aktiválásakor káros tumorsejtek képződéséhez vezet. Számos onkogén olyan fehérjéket kódol, amelyek úgynevezett aberráns tirozin kinázok és így képesek a sejtátalakulást kiváltani. Alternatív módon egy normális proto-onkogén tirozin kináz túlzott mértékű expresszálása is szaporodási rendellenességekhez vezet, egyes esetekben egy malignáns, azaz káros fenotípust eredményezve.

25

A receptor tirozin kinázok olyan enzimek, amelyek átfogják a sejtmembránt és a növekedési faktorok, így például az epidermális növekedési faktor vonatkozásában extracelluláris kötési doménnel, valamint transzmembrán doménnel és olyan intracelluláris, azaz sejten belüli résszel bírnak, amely képes kinázként hatni és így foszforilezni fehérjékben specifikus tirozin-maradékokat, ezáltal pedig a sejtszaporodást befolyásolni. A receptor tirozin kinázok közé tartozik a c-erbB-2 (ismeretes a következő két név alatt is: erbB2 vagy HER2), c-met, tie-2, PDGFr, FGFr, VEGFR és EGFR (ismeretes a következő két név alatt is: erbB1 vagy HER1). Ismeretes továbbá, hogy az ilyen kinázok gyakran aberráns, azaz káros módon kerülnek expresszálásra olyan szokásosnak mondható humán rákok esetén, mint a

30



mellrák, a gasztrointesztinális rendszer rákos megbetegedései, így például vastagbél-, végbél-
vagy gyomorrák, fehérvérűség, petefészek-, hörgő- vagy hasnyálmirigy-rák. Még közelebből,
ismertté vált az, hogy az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) - amely tirozin kináz
aktivitást mutat - mutációt szenved és/vagy túlzott mértékben expresszálódik számos humán
5 rákos megbetegedésnél, így például agyi, tüdő, pikkelyes sejt, hólyag, gyomor, mell, fej és
nyak, nyelöcső, nőgyógyászati és tiroid tumoroknál.

A fentiekkel összhangban felismerték, hogy a receptor tirozin kinázok inhibitorai fel-
használhatók emlősöknél rákos sejtek növekedésének szelektív inhibitoraiként. Így például az
erbstatin, egy tirozin kináz inhibitor, szelektív módon csökkenti athymusos meztelen egerek-
10 nél egy transzpantált humán emlőkarcinóma - amely expresszál epidermális növekedési faktor
receptor tirozin kinázt (EGFR) - növekedését, ugyanakkor hatástalan olyan más karcinómák
esetén, amelyek nem expresszálnak EGF receptort. E felismerés alapján a találmány szerinti
vegyületek - amelyek egy adott receptor tirozin kináz szelektív inhibitorai - felhasználhatók
abnormális sejtnövekedés, különösen rák kezelésére emlősöknél.

15 Az 1993. október 20-án közrebocsátott EP 0 566 226 A1, az 1994. július 22-én közre-
bocsátott EP 0 602 851 A1, az 1995. január 25-én közrebocsátott EP 0 635 507 A1, az 1995.
január 25-én közrebocsátott EP 0 635 498 A1 és az 1992. december 30-án közrebocsátott EP
0 520 722 A1 számú európai szabadalmi publikációkban olyan biciklusos származékokat,
különösen kinazolin-származékokat ismertetnek, amelyek rákelleni tulajdonságúak abból
20 adódóan, hogy ezek a vegyületek tirozin kinázt gátló tulajdonságúak. Ugyanakkor az 1992.
november 26-án publikált WO 92/20642 számú nemzetközi közrebocsátási iratban olyan bisz-
mono- és biciklusos aril- és heteroaril-származékokat ismertetnek, amelyek mint tirozin kináz
inhibitorok felhasználhatók abnormális sejtszaporodás gátlására. Az 1996. július 6-án közre-
bocsátott WO 96/16960, az 1996. március 28-án WO 96/09294, az 1997. augusztus 21-én
25 közrebocsátott WO 97/30034, valamint az 1998. január 22-én közrebocsátott WO 98/02434,
WO 98/02437 és WO 98/02438 számú nemzetközi közrebocsátási iratokban is olyan szubsztí-
tuált biciklusos heteroaromás származékokat ismertetnek, amelyek mint tirozin kináz inhibito-
rok ugyanerre a célra hasznosíthatók. Rákellenes vegyületeket ismertetnek továbbá a 2000.
január 20-án bejelentett 09/488,350 és 09/488,378 számú amerikai egyesült államokbeli sza-
30 badalmi bejelentéseink is.

Bizonyos tirozin kináz receptorokat közelebből is tanulmányoztak. Így például az
EGFR családot négy egymáshoz közel álló receptor alkotja, ezek az EGFR (erbB1), erbB2
(HER2), erbB3 (HER3) és erbB4 (HER4). Az is felismerésre került, hogy az erbB2 receptor
túlzott mértékben expresszálódik humán mellrák és petefészek rák esetében [(Slamon és



munkatársai: *Science*, 244, 707-712 (1989)]. Az erbB2 receptor is nagy mértékben expresszálódik számos rákos megbetegedés, így például prosztaták [Lyne és munkatársai: *Proceedings of the American Association for Cancer Research*, 37, 243 (1996)] és gyomorrák (Yonemura és munkatársai: *Cancer Research*, 51, 1034 (1991)] esetén. Vizsgálatok során megállapításra került továbbá, hogy erbB2 gént beültetve tartalmazó transzgenetikus egerek esetén mellrák fejlődik ki [Guyre és munkatársai: *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, 89, 10578-10582, (1992)].

A következő táblázatban túlzott mértékben expresszált HER2 receptorral jellemezhető betegek %-os arányát adjuk meg. Megjegyezzük, hogy a túlzott mértékű expresszálódás aránya változhat az alkalmazott metodológiától és kritériumoktól függően. A következő szakirodalmi publikációkat teljes terjedelmében idézzük a jelen találmányi bejelentés vonatkozásában: (i) Scholl, S. és munkatársai: "Targeting HER2 in other tumor types", *Annals of Oncology*, 12, első kiegészítés, 81-87 (2001); (ii) Koeppen, H. K. és munkatársai: "Overexpression of HER2/neu in solid tumours: an immunohistochemical survey", *Histopathology*, 38(2), 96-104 (2001. február); és (iii) Osman, I. és munkatársai: *Clinical Cancer Research*, 7(9), 2643-2647 (2001. szeptember)].

| Rák | Túlzott mértékű expresszió %-osan |
|------------------------------|-----------------------------------|
| mell | 20-30 % |
| petefészek | 18-43 % |
| nem kicsi sejtes tüdő (NSCL) | 13-55 % |
| vastag- és végbél (CRC) | 33-85 % |
| prosztata | 5-46 % |
| hólyag | 27-63 % |
| vese | 22-36 % |
| gyomor | 21-64 % |
| méhbelhártya | 10-52 % |
| fej- és nyak (H&N) | 16-50 % |
| nyelőcső | 10-26 % |

Az erbB2 inhibitor vonatkozásában szelektív kis molekulák fejlesztése során az egyik kihívás az, hogy az erbB2 receptor és családtagja, az EGFR nagy mértékben homológok. Egy specifikusan megcélzott családtag vonatkozásában az inhibitorok specifikusságának hiánya tapasztalatok szerint hátrányos következményekkel jár klinikai vizsgálatokban. Közelebbről



ilyen kedvezőtlen eseményeket tapasztaltunk olyan klinikai vizsgálatokban, amelyeket az erbB inhibitorok vonatkozásában általánosan hatékony vegyületekkel, azaz az EGFR család minden tagját inhibáló vegyületekkel végeztünk. Így például az ilyen hatású erbB receptor inhibitorokkal (CI-1033 és EKB-569) végzett klinikai vizsgálatok során bőrtoxicitás jelentkezik kiütések formájában. Feltételezzük, hogy a kiütés annak a ténynek a következménye, hogy a tanulmányozás alatt álló kis molekulák inhibálják az erbB1 receptor tirozin kinázt, ami ehhez a hátrányos eseményhez vezet. Ezt az elméletet alátámasztja az a tény, hogy ugyanilyen típusú bőrtoxicitás volt tapasztalható olyan klinikai vizsgálatokban, amelyeket szelektív erbB1 receptor inhibitoroként ható vegyületekkel végeztünk. Így például ugyanez a hátrányos hatás volt megfigyelhető olyan klinikai vizsgálatok során, amelyek egyrészt a Pfizer cég CP-358,774 jelölésű, kis molekulájú erbB1 (EGFR) inhibitorával (ezt most OSI-774 jelöléssel vagy Tarceva védjeggyel forgalmazzuk), másrészt az AstraZeneca ZD1839 jelölésű, kis molekulájú EGFR inhibitorával (Irressa védjeggyel kerül forgalmazásra) végeztünk. Más vegyületek, így például a Novartis cég PKI-166 jelölésű erbB1 inhibitora a szakirodalom szerint ugyancsak hasonló bőrtoxicitást okoz 1. fázisú klinikai vizsgálata során (lásd "2nd International anti-Cancer Drug Discovery and Development Summit", 2001, Princeton, New Jersey állam, Amerikai Egyesült Államok). Az Imclone cég C-225 jelölésű, anti-erbB1 monoklonális antitestként kialakított hatóanyagának vizsgálatai során ugyanilyen kiütés volt észlelhető (lásd: "2nd International anti-cancer Drug Discovery and Development summit", 2001, Princeton, New Jersey állam, Amerikai Egyesült Államok). Figyelembe véve a szerkezeti különbségeket az előbb említett Tarceva, Irressa, PKI-166 és monoklonális antitest termékek között az adott szakterületen jártas szakember ma már feltételezheti, hogy az erbB1 receptor tirozin kináz inhibitorai lehetnek az okozói az ilyen típusú ágensek klinikai alkalmazásakor a betegek szignifikáns %-ánál megjelenő bőrtoxicitásnak. Ezzel ellentétben a Genentech cég (South San Francisco, Kalifornia állam, Amerikai Egyesült Államok) herceptin márkanévű, erbB2 receptor tirozin kináz vonatkozásában hatékony monoklonális antitest nem okoz ilyen kiütéseket. Így tehát az erbB2 és erbB1 receptorok megkülönböztetésében egy kis molekula által mutatott képesség minimalizálhatja vagy eliminálhatja a klinikai vizsgálatokban megfigyelt hátrányos események bekövetkeztét. Ez az adott területen jártas szakember számára egy drámai továbbfejlesztést jelent. A kiütések által okozott kinézésszervi problémák a kemoterápiás kezelés gyenge elfogadhatóságát eredményezhetik.

Bár az előző bekezdésben említett, Herceptin márkanévű készítmény lehetővé teszi erbB2 vonatkozásában kezelést igénylő betegek kezelését egy olyan ágenssel, amelynél nem jelentkezik ez az erbB1 viszonylatú bőrtoxicitás, a Herceptin olyan lényeges hátrányokkal bír,



amelyek gátolják alkalmazhatóságát és általános felhasználhatóságát. A Herceptin esetében egy úgynevezett "Black Box" típusú figyelmeztetés van, amely kardiomiopátiával és túlérzékenységi reakciókkal, beleértve az anafilaxist, kapcsolatos. Az utóbb említett mellékhatások azzal függenek össze, hogy a Herceptin egy antitest.

5 Így tehát fennáll az orvostudomány részéről az az igény, hogy olyan, gyógyászatilag hatékony ágensek kerüljenek kidolgozásra, amelyek alkalmazhatók erbB2 viszonylatú megbetegedések kezelésére anélkül, hogy az erbB1 viszonylatú bőrtotoxicitás, illetve a monoklonális antitestek, így például Herceptin esetén észlelhető túlérzékenységi reakciók megjelenjenek. Továbbá egy szelektív erbB2 inhibitor hasznos lenne olyan megbetegedések kezelésére, amelyeknél az erbB2 receptor túlzott mértékben expresszálódik. Ilyen megbetegedésként megemlíthetjük a mell-karcinómákat és a petefészek-rákot.

A *Journal of Medicinal Chemistry*, 34, 1896-1907 (1991) szakirodalmi helyen Gazit és munkatársai utalnak olyan tyrphostin-vegyületekre, amelyek a kutatók megállapítása szerint megkülönböztetik az erbB1 receptor tirozin kinázt és az erbB2 receptor tirozin kinázt. Azonban a Gazit és munkatársai által ismertetett vegyületek túlnyomó többsége szelektív volt az erbB1 receptorok vonatkozásában az erbB2 receptorokhoz képest. Továbbá a Gazit által azonosított vegyületek nem különösebben hatékonyak sem az erbB1 receptor, sem az erbB2 receptor vonatkozásában. Az utóbbi időkben a 2000. augusztus 3-án publikált WO 00/44728 és a 2001. október 18-án publikált WO 01/77107 számú nemzetközi közrebocsátási iratokban ismertetnek olyan vegyületeket, amelyek felhasználhatók mint növekedési faktor receptor tirozin kináz (közelebbről HER2) inhibitorok. Igen nagy az igény olyan kis molekulájú erbB2 inhibitorokra, amelyek képesek szelektíven inhibálni az erbB2 inhibitorokat az erbB család más tagjaihoz, különösen az erbB1 inhibitorhoz képest.

20 Sikerült kidolgoznunk olyan kis molekulákat, amelyek egyaránt hatékonyak és nagy mértékben szelektívek mint erbB2 receptor tirozin kináz inhibitorok az erbB1 receptor tirozin kinázhoz képest.

A fentiek alapján a találmány kis molekulájú erbB2 inhibitorokra vonatkozik, amelyek erbB2 szelektivitása az erbB1-hez képest 50 és 1500 közötti tartományba esik. A találmány egy előnyös kiviteli alakja értelmében az erbB2 inhibitor szelektivitási tartománya az erbB1-hez képest között 60 és 1200 közötti. A találmány egy még előnyösebb kiviteli alakja értelmében ez a szelektivitási tartomány 80 és 1000 közötti. A találmány egy még előnyösebb kiviteli alakja értelmében a szelektivitási tartomány 90 és 500 közötti. A találmány leginkább előnyös kiviteli alakja értelmében ez a szelektivitási tartomány 100 és 300, még ennél is előnyösebben 110 és 200 közötti.



A találmány egy másik specifikus kiviteli alakja értelmében az erbB2 inhibitor IC₅₀-értéke kisebb, mint mintegy 100 nM. A találmány egy előnyösebb kiviteli alakja értelmében az erbB2 inhibitor IC₅₀-értéke kisebb, mint mintegy 50 nM.

A találmány egy előnyös kiviteli alakja értelmében a kis molekulájú erbB2 inhibitorok a következő vegyületek, valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói, prodrugjai és szolvátjai közül választhatók meg:

- N-{3-[4-(5-metil-6-fenoxipiridin-3-ilamino)kinazolin-6-il]prop-2-inil}-2-oxopropionamid,
E-ciklopropánkarbonsav-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}-allil)amid,
- 10 2-metoxi-N-(3-{4-[4-(3-metoxifenoxi)-3-metilfenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)-acetamid,
E-ciklopropánkarbonsav-(3-{4-[3-klór-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}-allil)amid,
E-N-(3-{4-[3-klór-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}allil)acetamid,
- 15 E-5-metil-izoxazol-3-karbonsav-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]-kinazolin-6-il}allil)amid,
E-3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}allil)-karbaminsav-metilészter,
3-metoxipirrolidin-1-karbonsav-(1,1-dimetil-3-{4-[3-metil-4-(6-etilpiridin-3-iloxi)-fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)amid,
- 20 E-2-metoxi-N-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}allil)-acetamid,
1-etil-3-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)karbamid,
E-ciklopropánkarbonsav-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}-allil)amid,
- 25 1-(3-{4-[3-klór-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)-3-etilkarbamid,
2-dimetilamino-N-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)-acetamid,
3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenil)-(6-piperidin-4-iletinil-kinazolin-4-il)-amin,
(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)karbaminsav-
- 30 -metilészter és
3-metilizoxazol-5-karbonsav-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)amid.



A találmány egy előnyösebb kiviteli alakja értelmében az erbB2 inhibitor az alábbi vegyületek, valamely gyógyászatilag elfogadható sóik, prodrugjaik és szolvátjaik közül valamelyik:

- 5 E-ciklopropánkarbonsav-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}-allil)amid,
E-5-metiloxazol-3-karbonsav-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}allil)amid,
E-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}allil)karbaminsav-metilészter,
3-metoxipirrolidin-1-karbonsav-(1,1-dimetil-3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-
10 fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)amid és
3-metiloxazol-5-karbonsav-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)amid.

A találmány egy leginkább előnyös kiviteli alakja értelmében az erbB2 inhibitor a következő két vegyület, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik, prodrugjaik és szolvátjaik
15 közül választjuk meg.

E-ciklopropánkarbonsav-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}-allil)amid és

E-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}allil)karbaminsav-metilészter.

A találmány továbbá olyan kis molekulájú erbB2 inhibitorokra vonatkozik, amelyek
20 erbB2 szelektivitása az erbB1-hez képest 50 és 1500 közötti tartományba esik, illetve gátolják olyan tumorsejtek növekedését, amelyekben az erbB2 receptor túlzott mértékben expresszálódik, és pedig úgy, hogy az adott beteg az adott erbB2 inhibitor terápiásan hatásos mennyiségével kezelésre kerül.

A találmány egy másik olyan előnyös kiviteli alakja értelmében kis molekulájú erbB2
25 inhibitorokra vonatkozik, amelyek erbB2 szelektivitása az erbB1-hez képest 60 és 1200 közötti tartományba esik, illetve gátolják olyan tumorsejtek növekedését, amelyekben az erbB2 receptor túlzott mértékben expresszálódik, és pedig úgy, hogy az adott beteg az adott erbB2 inhibitor terápiásan hatásos mennyiségével kezelésre kerül.

A találmány egy másik olyan előnyös kiviteli alakja értelmében kis molekulájú erbB2
30 inhibitorokra vonatkozik, amelyek erbB2 szelektivitása az erbB1-hez képest 80 és 1000 közötti tartományba esik, illetve gátolják olyan tumorsejtek növekedését, amelyekben az erbB2 receptor túlzott mértékben expresszálódik, és pedig úgy, hogy az adott beteg az adott erbB2 inhibitor terápiásan hatásos mennyiségével kezelésre kerül.



A találmány egy másik kiviteli alakja értelmében kis molekulájú erbB2 inhibitorokra vonatkozik, amelyek erbB2 szelektivitása az erbB1-hez képest 90 és 500 közötti tartományba esik, illetve gátolják olyan tumorsejtek növekedését, amelyekben az erbB2 receptor túlzott mértékben expresszálódik, és pedig úgy, hogy az adott beteg az adott erbB2 inhibitor terápia-
5 san hatásos mennyiségével kezelésre kerül.

A találmány egy előnyösebb kiviteli alakja értelmében kis molekulájú erbB2 inhibitorokra vonatkozik, amelyek erbB2 szelektivitása az erbB1-hez képest 100 és 300 közötti tartományba esik, illetve gátolják olyan tumorsejtek növekedését, amelyekben az erbB2 receptor túlzott mértékben expresszálódik, és pedig úgy, hogy az adott beteg az adott erbB2 inhibitor
10 terápiásan hatásos mennyiségével kezelésre kerül.

A találmány leginkább előnyös kiviteli alakja értelmében kis molekulájú erbB2 inhibitorokra vonatkozik, amelyek erbB2 szelektivitása az erbB1-hez képest 110 és 200 közötti tartományba esik, illetve gátolják olyan tumorsejtek növekedését, amelyekben az erbB2 receptor túlzott mértékben expresszálódik, és pedig úgy, hogy az adott beteg az adott erbB2 in-
15 hibitor terápiásan hatásos mennyiségével kezelésre kerül.

A találmány továbbá emlősöknél abnormális sejtnövekedés kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására olyan kis molekulájú erbB2 inhibitorok alkalmazására vonatkozik, amelyek erbB2 szelektivitása az erbB1-hez képest 50 és 1500 közötti tartomány-
20 ba esik, mimellett az ilyen gyógyászati készítmény az adott erbB2 inhibitor terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza.

A találmány továbbá emlősöknél abnormális sejtnövekedés kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására olyan kis molekulájú erbB2 inhibitorok alkalmazására vonatkozik, amelyek erbB2 szelektivitása az erbB1-hez képest 60 és 1200 közötti tartomány-
25 ba esik, mimellett az ilyen gyógyászati készítmény az adott erbB2 inhibitor terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza.

A találmány továbbá emlősöknél abnormális sejtnövekedés kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására olyan kis molekulájú erbB2 inhibitorok alkalmazására vonatkozik, amelyek erbB2 szelektivitása az erbB1-hez képest 80 és 1000 közötti tartomány-
30 ba esik, mimellett az ilyen gyógyászati készítmény az adott erbB2 inhibitor terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza.

A találmány továbbá emlősöknél abnormális sejtnövekedés kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására olyan kis molekulájú erbB2 inhibitorok alkalmazására vonatkozik, amelyek erbB2 szelektivitása az erbB1-hez képest 90 és 500 közötti tartományba



esik, mimellett az ilyen gyógyászati készítmény az adott erbB2 inhibitor terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza.

5 A találmány továbbá emlősöknél abnormális sejtnövekedés kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására olyan kis molekulájú erbB2 inhibitorok alkalmazására vonatkozik, amelyek erbB2 szelektivitása az erbB1-hez képest 100 és 300 közötti tartományba esik, mimellett az ilyen gyógyászati készítmény az adott erbB2 inhibitor terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza.

10 A találmány továbbá emlősöknél abnormális sejtnövekedés kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására olyan kis molekulájú erbB2 inhibitorok alkalmazására vonatkozik, amelyek erbB2 szelektivitása az erbB1-hez képest 110 és 200 közötti tartományba esik, mimellett az ilyen gyógyászati készítmény az adott erbB2 inhibitor terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza.

15 A találmány szerinti alkalmazással előállított gyógyászati készítmények emlősöknek az abnormális sejtnövekedés kezelésére alkalmas hatásos mennyiségű, az erbB1-hez képest az erbB2-höz szelektívebb erbB2 inhibitorot tartalmaznak.

A fentiekben említett abnormális sejtnövekedés alatt például a rákot értjük.

20 A rákos megbetegedések közé tartoznak a következők: tüdőrák, úgynevezett non-small cell lung (NSCL) rák, csontrák, hasnyálmirigyrák, bőrrák, a fej vagy a nyak rákja, bőr- vagy intraokuláris melanóma, méhrák, petefészekrák, végbélrák, az anális régió rákja, gyomorrák, gasztrikus rák, vastagbélrák, mellrák, a petevezeték-karcinóma, méhnyálkahártya-karcinóma, méhnyak-karcinóma, vagina-karcinóma, vulva-karcinóma, Hodgkin-kór, nyelöcső-rák, vékonybél-rák, az endokrin rendszer rákja, pajzsmirigyrák, mellékpajzsmirigy-rák, mellékvese-
25 -rák, lágy szöveti szarkóma, húgycső-rák, hímvessző-rák, prosztataraák, krónikus vagy akut leukémia, limfocitás limfómák, húgyhólyag-rák, veserák vagy húgyvezeték-rák, végbélsejt-
-karcinóma, vesemedence-karcinóma, a központi idegrendszer (CNS) neoplazmái, kolorektális rák (CRC), primer CNS-limfóma, gerincoszlop-tumorok, agyi stem-glioma, hipofízis-adenoma, vagy az előzőekben felsorolt rákos megbetegedések közül egy vagy több kombinációja.

30 Közelebbről a leggyakoribb rákos megbetegedések az alábbiak: mellrák, vastagbélrák, petefészekrák, non-small cell lung (NSCL) rák, kolorektális rák (CRVC), prosztataraák, hólyag-rák, végbélrák, gyomorrák, méhnyálkahártya-rák, fej- és nyak-rák és nyelöcső-rák.

Még ezeknél is gyakoribb rák a végbélsejt-karcinóma, gyomorrák, vastagbélrák, mellrák és petefészekrák.

A leginkább gyakori rák a vastagbélrák, mellrák és petefészekrák.



A találmány szerinti kis molekulájú erbB2 inhibitorok hasznosíthatók olyan gyógyászati készítmények formájában is, amelyek egyrészt hatásos mennyiségben, azaz olyan mennyiségben tartalmaznak erbB2 inhibitorot, hogy az szelektív az erbB2 vonatkozásában az erbB1-hez képest, azaz hatékony abnormális sejtnövekedés kezelésére, másrészt az ilyen készítmények kombinációban egy tumorelleni hatású ágenst, éspedig mitotikus inhibitorok, alkilezőszerek, anti-metabolitok, beágyazódó antibiotikumok, növekedési faktor inhibitorok, sejtciklus inhibitorok, enzimek, topoizomeráz inhibitorok, biológiai választ módosító ágensek, antitestek, citotoxikus ágensek, antihormonok és antiandrogének közül megválasztott ágenst tartalmaz. A találmány szerinti gyógyászati készítmények hasznosíthatók az említett erbB2 inhibitor tartalommal besugárzás közben is.

Az előbb említett, kombinált hatóanyag tartalmú gyógyászati készítmények közül előnyösek azok, amelyek egy erbB2 inhibitoron kívül egy citotoxikus ágenst tartalmaznak.

Különösen előnyösek az olyan gyógyászati készítmények, amelyek citotoxikus ágensként a Taxol védjegy alatt forgalmazott paclitaxel hatóanyagot tartalmazzák.

Abnormális sejtnövekedés kezelése céljából emlősöknél előnyösen hasznosíthatók az olyan gyógyászati készítmények, amelyek hatásos mennyiségben a találmány szerinti erbB2 inhibitorok mellett kombinációban a következőkben felsorolt vegyületek közül valamelyiket tartalmazzák: ciklofoszfamid, 5-fluoruracil, floxuridin, gemcitabin, vinblastin, vinkrisztin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, tamoxifen, metilprednizolon, ciszplatin, karboplatin, CPT-11, gemcitabin, paklitaxel és docetaxel.

Különösen előnyösek az olyan gyógyászati készítmények, amelyek valamelyik találmány szerinti erbB2 inhibitor mellett, illetve azzal kombinációban tamoxifent, ciszplatin, karboplatin, paklitaxelt vagy docetaxelt tartalmaznak.

A találmány tehát olyan gyógyászati készítményekre is kiterjed, amelyek emlősöknél abnormális sejtnövekedés kezeléséhez szükséges mennyiségű olyan erbB2 inhibitorot tartalmaznak, amely szelektív erbB2 vonatkozásában az erbB1-hez képest, azaz hatékony abnormális sejtnövekedés kezelésében. A találmány szerinti gyógyászati készítmények e hatóanyag mellett a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokat tartalmazzák.

A találmány továbbá a találmány szerinti kis molekulájú erbB2 inhibitorok olyan gyógyászati készítmények előállításánál való alkalmazására vonatkozik, amelyek hatékonyak abnormális sejtnövekedés kezelésében, illetve az ilyen erbB2 inhibitor szelektivitási tartománya az erbB1-hez képest az erbB2 vonatkozásában 50 és 1500 közötti, *in vitro* sejtvizsgálatban mérve.

5 A találmány továbbá a találmány szerinti kis molekulájú erbB2 inhibitorok olyan gyógyászati készítmények előállításánál való alkalmazására vonatkozik, amelyek hatékonyak abnormális sejtnövekedés kezelésében, illetve az ilyen erbB2 inhibitor szelektivitási tartománya az erbB1-hez képest az erbB2 vonatkozásában 60 és 1200 közötti, *in vitro* sejtvizsgálatban mérve.

10 A találmány továbbá a találmány szerinti kis molekulájú erbB2 inhibitorok olyan gyógyászati készítmények előállításánál való alkalmazására vonatkozik, amelyek hatékonyak abnormális sejtnövekedés kezelésében, illetve az ilyen erbB2 inhibitor szelektivitási tartománya az erbB1-hez képest az erbB2 vonatkozásában 80 és 1000 közötti, *in vitro* sejtvizsgálatban mérve.

15 A találmány továbbá a találmány szerinti kis molekulájú erbB2 inhibitorok olyan gyógyászati készítmények előállításánál való alkalmazására vonatkozik, amelyek hatékonyak abnormális sejtnövekedés kezelésében, illetve az ilyen erbB2 inhibitor szelektivitási tartománya az erbB1-hez képest az erbB2 vonatkozásában 90 és 500 közötti, *in vitro* sejtvizsgálatban mérve.

20 A találmány továbbá a találmány szerinti kis molekulájú erbB2 inhibitorok olyan gyógyászati készítmények előállításánál való alkalmazására vonatkozik, amelyek hatékonyak abnormális sejtnövekedés kezelésében, illetve az ilyen erbB2 inhibitor szelektivitási tartománya az erbB1-hez képest az erbB2 vonatkozásában 100 és 300 közötti, *in vitro* sejtvizsgálatban mérve.

25 A találmány továbbá a találmány szerinti kis molekulájú erbB2 inhibitorok olyan gyógyászati készítmények előállításánál való alkalmazására vonatkozik, amelyek hatékonyak abnormális sejtnövekedés kezelésében, illetve az ilyen erbB2 inhibitor szelektivitási tartománya az erbB1-hez képest az erbB2 vonatkozásában 110 és 200 közötti, *in vitro* sejtvizsgálatban mérve.

30 Miként említettük, a találmány szerinti kis molekulájú erbB2 inhibitorok alkalmazásával előállított gyógyászati készítmények abnormális sejtnövekedés kezelésére hasznosíthatók, amelynek során a kezelendő emlős – beleértve az embert – szervezetébe az abnormális sejtnövekedés kezelésében hatásos mennyiségű találmány szerinti kis molekulájú erbB2 inhibitor vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sóját, szolvátját vagy prodrugját adjuk be. Az abnormális sejtnövekedés alatt többek között a rákos megbetegedéseket értjük. A rákos megbetegedések közé tartoznak a következők: tüdőrák, úgynevezett non-small cell lung (NSCL), csontrák, hasnyálmirigyrák, bőrrák, a fej vagy a nyak rákja, bőr- vagy intraokuláris melanóma, méhrák, petefészekrák, végbélrák, az anális régió rákja, gyomorrák, gasztrikus rák,

vastagbélrák, mellrák, petevezeték-karcinóma, méhnyálkahártya-karcinóma, méhnyak-karcinóma, vagina-karcinóma, vulva-karcinóma, Hodgkin-kór, nyelőcső-rák, vékonybél-rák, az endokrin rendszer rákja, pajzsmirigy-rák, mellékpajzsmirigy-rák, mellékvese-rák, lágy szöveti szarkóma, húgycső-rák, hímvessző-rák, prosztataraák, krónikus vagy akut leukémia, limfocitás limfómák, húgyhólyag-rák, veserák vagy húgyvezeték-rák, végbélsejt-karcinóma, vesemedence-karcinóma, a központi idegrendszer (CNS) neoplazmái, kolorektális rák (CRC), primer CNS-limfóma, gerincoszlop-tumorok, agyi stem-glioma, hipofízis-adenoma, vagy az előzőekben felsorolt rákos megbetegedések közül egy vagy több kombinációja. Az abnormális sejtnövekedés lehet jóindulatú proliferatív megbetegedés, például övsömör (pszoriázis), jóindulatú prostatamegnagyobbodás vagy resztinózis.

Miként említettük, a találmány szerinti kis molekulájú erbB2 inhibitorok hasznosíthatók olyan gyógyászati készítmények formájában is, amelyek a találmány szerinti erbB2 inhibitor mellett kombinációban egy tumor elleni hatású ágens, és pedig mitotikus inhibitorok, alkilezőszerek, anti-metabolitok, beágyazódó antibiotikumok, növekedési faktor inhibitorok, sejtciklus inhibitorok, enzimek, topoizomeráz inhibitorok, biológiai választ módosító ágensek, antitestek, citotoxikus ágensek, antihormonok és antiandrogének közül megválasztott ágens tartalmaznak.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények hasznosíthatók továbbá emlősöknél olyan megbetegedések kezelésére, amelyek erbB2 túlzott mértékű expresszáásával jellemezhetők. Ilyen esetekben a találmány szerinti kis molekulájú erbB2 inhibitorot tartalmazó készítményt olyan mennyiségben adjuk be, amely erbB2 inhibitor túlzott mértékű expresszáásával jellemezhető betegség kezelésére alkalmas, illetve szelektív az erbB2 inhibitor vonatkozásában az erbB1 inhibitorhoz képest tetszőleges aránynál és bármely, a leírásban definiált IC₅₀-értéknél.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények hasznosíthatók továbbá sejtpusztulás kiváltására úgy, hogy erbB2 túlzott mértékű expresszáásával jellemezhető sejteket hatásos mennyiségben vett, erbB1 inhibitor vonatkozásában csökkent mértékben hatásos erbB2 inhibitorral, továbbá egy növekedésgátló ágenssel kezelünk. E kezelés során a sejteket előnyösen egy kemoterápiás ágens hatásának vagy besugárzásnak tesszük ki.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények hasznosíthatók továbbá embernél erbB2 expresszáásával jellemezhető rákos megbetegedések kezelésére. Ennek során a rákos betegnek hatásos mennyiségben vett, erbB1 inhibitor vonatkozásában csökkent mértékben hatásos erbB2 inhibitorot tartalmazó gyógyászati készítményt adunk be. A kezelhető rákos meg-

betegedések lehetnek erbB1 túlzott mértékű expresszálasával nem jellemezhető megbetegedések, illetve erB1 és erbB2 túlzott mértékű expresszálasával jellemezhető megbetegedések.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények hasznosíthatók továbbá emlősöknél, így az embernél az angiogenezissel kapcsolatos megbetegedések kezelésére. Ennek során a kezelendő emlőst egy találmány szerinti kis molekulájú erB2 inhibitor vagy ennek valamelyik gyógyászatilag elfogadható sóját, szolvátját vagy prodrugját hatásos mennyiségben tartalmazó gyógyászati készítménnyel kezeljük. Az ilyen típusú rendellenességek közé tartoznak rákos tumorok, például melanomák; a szem megbetegedései, például időskori foltos degeneráció, feltételezett okuláris histoplasmosis szindróma és burjánzó diabetikus recehártyabántalom következtében fellépő recehártya-újraerződés; reumás ízületi gyulladás; csonttömeggel kapcsolatos rendellenességek, például csontritkulás, Paget-kór, rosszindulatú humorális emelkedett vércalciumtűkőr, a csontokban áttételként jelentkező tumorokkal összefüggő emelkedett vércalciumtűkőr és glükokortikoid kezelés által kiváltott csontritkulás; koszorúéri restenosis; és egyes mikrobiális fertőzések, többek között adenovírusok, hantavírusok, *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia* spp., *Bordetella pertussis* és A csoportbeli *Streptococcus* mint mikrobiális kórokozók által okozott fertőzések.

Abnormális sejtnövekedés kezelése céljából a találmány szerinti gyógyászati készítmények egy találmány szerinti kis molekulájú erB2 inhibitor vagy ennek valamelyik gyógyászatilag elfogadható sója, szolvátja vagy prodrugja mellett tartalmazhatnak angiogenezis elleni ágensek, úgynevezett szignál-transzdukciós inhibitorok és burjánzás elleni ágensek közül egyet vagy többet, a hatóanyagok össz mennyiségét úgy megválasztva, hogy azok együttesen az abnormális sejtnövekedést hatékonyan gátolják.

A találmány szerinti, angiogenezis ellen hasznosítható ágensek közé tartoznak MMP-2 (mátrix-metalloproteináz 2) inhibitorok, MMP-9 (mátrix-metalloproteináz 9) inhibitorok és COX-II (ciklooxygenáz II) inhibitorok. Az utóbbiakra példaképpen megemlíthetjük a Celebrex márkanévű vegyületet (alecoxib), valamint a valdecoxib és rofecoxib nevű vegyületeket. A hasznosítható mátrix-metalloproteináz inhibitorokra példaképpen megemlíthetjük a következő publikációkban megnevezett inhibitorokat: az 1996. október 24-én WO 96/33172 számon publikált nemzetközi közrebocsátási irat, az 1996. március 7-én WO 96/27583 számon publikált nemzetközi közrebocsátási irat, az 1997. július 8-án 97304971.1 számon publikált európai szabadalmi bejelentés, az 1999. október 29-én 99308617.2 számon publikált európai szabadalmi bejelentés, az 1998. február 26-án WO 98/07697 számon publikált nemzetközi közrebocsátási irat, az 1998. január 29-én WO 98/03516 számon publikált nemzetközi közrebocsátási irat, az 1998. augusztus 13-án WO 98/34918 és WO 98/34915 számon publi-



kált nemzetközi közrebocsátási iratok, az 1998. augusztus 6-án WO 98/33768 számon publikált nemzetközi közrebocsátási irat, az 1998. július 16-án WO 98/30566 számon publikált nemzetközi közrebocsátási irat, az 1994. július 13-án 606 046 számon publikált európai szabadalmi publikáció, az 1999. július 28-án 931 788 számon publikált európai szabadalmi publikáció, az 1990. május 31-én WO 90/05719 számon publikált nemzetközi közrebocsátási irat, az 1999. október 21-én WO 99/52910 számon publikált nemzetközi közrebocsátási irat, az 1999. október 21-én WO 99/52889 számon publikált nemzetközi közrebocsátási irat, az 1999. június 17-én WO 99/29667 számon publikált nemzetközi közrebocsátási irat, az 1998. július 21-én PCT/IB98/01113 számon benyújtott nemzetközi szabadalmi bejelentés, az 1999. március 25-én 99302232.1 számon benyújtott európai szabadalmi bejelentés, az 1999. június 3-án 9912961.1 számon benyújtott nagy-britanniai szabadalmi bejelentés, az 1999. augusztus 12-én 60/148,464 számon benyújtott amerikai egyesült államokbeli ideiglenes szabadalmi bejelentés, az 1999. január 26-án 5 863 949 számon engedélyezett amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, az 1999. január 19-én 5 861 510 számon engedélyezett amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, valamint az 1997. június 25-én publikált 780 386 számú európai szabadalmi publikáció.

Előnyös MMP-2 és MMP-9 inhibitorok azok, amelyek az MMP-1 vonatkozásában csak csekély inhibáló hatást mutatnak vagy egyáltalán nem mutatnak ilyen hatást.

Méginkább előnyösek azok a vegyületek, amelyek szelektíven inhibálják az MMP-2 és/vagy MMP-9 metalloproteinázokat más mátrix-metalloproteinázokhoz (azaz MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, 25 MMP-10, MMP-11, MMP-12 és MMP-13) képest.

A találmány szerinti vegyületekkel kombinációban hasznosítható MMP inhibitorokra néhány specifikus példaképpen megemlíthetjük az AG-3340, RO 32-3555 és RS 13-0830 jelölésű vegyületeket, továbbá a következőkben felsorolt vegyületeket, illetve ezek gyógyászatilag elfogadható sóit, szolvátjait és prodrugjait:

- 3-[[4-(4-fluorfenoxi)benzolszulfonil]-(1-hidroxikarbamoilciklopentil)amino]propionsav;
- 3-exo-3-[4-(4-fluorfenoxi)benzolszulfonilamino]-8-oxabiciklo[3.2.1]oktán-3-karbonsav-hidroxiamid;
- 30 (2R,3R)-1-[4-(2-klór-4-fluorbenziloxi)benzolszulfonil]-3-hidroxi-3-metilpiperidin-2-karbonsav-hidroxiamid;
- 4-[4-(4-fluorfenoxi)benzolszulfonilamino]tetrahidropirán-4-karbonsav-hidroxiamid;
- 3-[[4-(4-fluorfenoxi)benzolszulfonil]-(1-hidroxikarbamoilciklobutil)amino]propionsav;
- 4-[4-(4-klórfenoxi)benzolszulfonilamino]tetrahidropirán-4-karbonsav-hidroxiamid;



- 3-[4-(4-klórfenoxi)benzolszulfonilamino]tetrahidropirán-3-karbonsav-hidroxiamid;
(2R,3R)-1-[4-(4-fluor-2-metilbenziloxi)benzolszulfonil]-3-hidroxi-3-metilpiperidin-2-
-karbonsav-hidroxiamid;
3-[[4-(4-fluorfenoxi)benzolszulfonil]-(1-hidroxi-karbamoil-1-metiletil)amino]propionsav;
5 3-[[4-(4-fluorfenoxi)benzolszulfonil]-(4-hidroxi-karbamoil-tetrahidropirán-4-il)-
amino]propionsav;
3-exo-3-[4-(4-klórfenoxi)benzolszulfonilamino]-8-oxabiciklo[3.2.1]oktán-3-karbonsav-
-hidroxiamid;
3-endo-3-[4-(4-fluorfenoxi)benzolszulfonilamino]-8-oxabiciklo[3.2.1]oktán-3-karbonsav-
10 -hidroxiamid; és
3-[4-(4-fluorfenoxi)benzolszulfonilamino]tetrahidrofurán-3-karbonsav-hidroxiamid.

Miként említettük, a találmány szerinti erbB2 vegyületek, valamint gyógyászatilag el-
fogadható sóik, szolvátjaik és prodrugjaik a találmány szerinti gyógyászati készítményekben
hasznosíthatók úgynevezett szignál transzdukció inhibitorokkal, így például VEGF
15 (vaszkuláris endotheliális növekedési faktor) inhibitorokkal és erbB2 receptor inhibitorokkal
együtt. Az utóbbiak olyan szerves molekulák vagy antitestek, amelyek erbB2 receptorhoz
kötődnek. Az ilyen vegyületekre példaképpen megemlíthetjük a Genentech, Inc. (South San
Francisco, Kalifornia állam, Amerikai Egyesült Államok) cég által herceptin márkanéven
gyártott antitestet.

20 A VEGF inhibitorok, így például az SU-5416 és SU-6668 jelölésű vegyületek (ezeket
a Sugen Inc., South San Francisco, Kalifornia állam, Amerikai Egyesült Államok, cég állítja
elő) kombinálhatók a fentiekben említett erbB2 vegyületek valamelyikével. VEGF inhibitorok
ismertetésre kerülnek például a következő publikációkban: az 1999. május 20-én publikált
25 WO 99/24440 számú nemzetközi közrebocsátási irat, 1999. május 3-án benyújtott
PCT/IB99/00797 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés, az 1995. augusztus 17-én publi-
kált WO 95/21613 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés, az 1999. december 2-án publi-
kált WO 99/61422 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés, az 1998. november 10-én
5 834 504 számon engedélyezett amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, az 1999.
március 16-án 5 883 113 számon engedélyezett amerikai egyesült államokbeli szabadalmi
30 leírás, az 1991. március 23-án 5 886 020 számon engedélyezett amerikai egyesült államokbeli
szabadalmi leírás, az 1998. augusztus 11-én 5 792 783 számon engedélyezett amerikai egye-
sült államokbeli szabadalmi leírás, az 1999. március 4-én publikált WO 99/10349 számú
nemzetközi közrebocsátási irat, az 1997. szeptember 12-én publikált WO 97/32856 számú
nemzetközi közrebocsátási irat, az 1997. június 26-án publikált WO 97/22596 számú nemzet-



közi közrebocsátási irat, az 1998. december 3-án publikált WO 98/54093 számú nemzetközi közrebocsátási irat, az 1998. január 22-én publikált WO 98/02438 számú nemzetközi közrebocsátási irat, az 1999. április 8-án publikált WO 99/16755 nemzetközi közrebocsátási irat, valamint az 1998. január 22-én publikált WO 98/02437 számú nemzetközi közrebocsátási irat.

Egyes specifikus VEGF inhibitorokra további példaképpen megemlíthetjük az IM862 jelölésű vegyületet (a Cytran Inc., Kirkland, Washington állam, Amerikai Egyesült Államok, cég terméke); a Genentech, Inc. cég által előállított anti-VEGF monoklonális antitestet; és az angiozyme-t, amely egy olyan szintetikus ribozin, amelyet a Ribozyme (Boulder, Colorado állam, Amerikai Egyesült Államok) és Chiron (Emeryville, Kalifornia állam, Amerikai Egyesült Államok) cégek gyártanak.

A találmány szerinti vegyületek a találmány szerinti gyógyászati készítményekben hasznosíthatók ErbB2 receptor inhibitorokkal, így például a Glaxo Wellcome plc nagy-britanniai cég által GW-282974 jelöléssel gyártott vegyülettel, valamint az Aronex Pharmaceuticals Inc. (The Woodlands, Texas állam, Amerikai Egyesült Államok) által AR-209 és a Chiron cég által 2B-1 jelöléssel gyártott monoklonális antitestekkel kombinációban. Ilyen erbB2 inhibitorokat ismertetnek többek között a következő publikációkban: az 1998. január 22-én publikált WO 98/02434 számú nemzetközi közrebocsátási irat, az 1999. július 15-én publikált WO 99/35146 számú nemzetközi közrebocsátási irat, az 1999. július 15-én WO 99/35132 számú nemzetközi közrebocsátási irat, az 1998. január 22-én WO 98/02437 számon publikált nemzetközi közrebocsátási irat, az 1997. április 17-én publikált WO 97/13760 számú nemzetközi közrebocsátási irat, az 1995. július 27-én publikált WO 95/19970 számú nemzetközi közrebocsátási irat, az 1996. december 24-én engedélyezett 5 587 458 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás és az 1999. március 2-én 5 877 305 számon engedélyezett amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás. A találmány szerinti megoldásnál hasznosítható erbB2 receptor inhibitorokat ismertettünk továbbá az 1999. január 27-én benyújtott 60/117 341 és 60/117 346 számú ideiglenes amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentéseinkben.

A találmány szerinti vegyületekkel kombinációban hasznosítható más, sejtszaporodást gátló ágensek közé tartoznak a farnezil protein transzferáz enzim inhibitorai és a receptor tirozin kináz PDGFr enzim inhibitorai; ilyen vegyületeket ismertettünk az 1998. december 28-án benyújtott 09/221946 számú, az 1999. december 2-án benyújtott 09/454058 számú, a 2000. február 9-én benyújtott 09/501163 számú, a 2000. március 31-én benyújtott 09/539930 számú, az 1997. május 22-én benyújtott 09/202796 számú, az 1999. augusztus 26-án benyújtott



09/384339 és 09/383755 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentéseinkben, továbbá az 1999. november 30-án benyújtott 60/168207 számú, az 1999. december 10-én benyújtott 60/170119 számú, a 2000. január 21-én benyújtott 60/177718 számú, az 1999. november 30-án benyújtott 60/168217 számú és a 2000. május 1-jén benyújtott 60/200834 számú ideiglenes amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentéseinkben.

A korábbiakban definiált erbB2 inhibitorok hasznosíthatók más, abnormális sejtnövekedés vagy rák kezelésére alkalmas ágensekkel együtt. Az ilyen ágensekre nem korlátozó jelleggel megemlíthetjük az antitumor immunválasz növelésére képes ágenseket, így például a CTLA4 (citotoxikus limfocita antigén 4) antitesteket és más, CTLA4 antigént blokkolni képes ágenseket; és sejtosztódást gátló ágenseket, így például más inhibitorokat, például az előzőekben ismertetett farnesil protein transferáz inhibitorokat. A találmány értelmében specifikusan hasznosítható CTLA4 antitestekre példaképpen megemlíthetjük az 1998. december 23-án 60/113 647 számon benyújtott ideiglenes amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésünkben ismertetett antitesteket.

Az "abnormális sejtnövekedés" kifejezés alatt - ha csak másképpen nem jelezzük - olyan sejtnövekedést értünk, amely független a normális szabályozó mechanizmusoktól, azaz például kontakt gátlás megy veszendőbe. Az abnormális növekedés alatt értjük például a következőket: (1) tumorsejtek (tumorok), amelyek szaporodnak egy mutált tirozin-kináz expresszálása vagy egy receptor tirozin kináz túlzott mértékű expresszálása útján; (2) más sejtszaporodásos megbetegedések jóindulatú és rosszindulatú sejtjei, mely megbetegedéseknél a tirozin kináz aberráns aktiválódása következik be; (3) bármely olyan tumor, amely tirozin kináz hatására növekedik; (4) bármely olyan tumor, amely aberráns szerin/treonin kináz aktiválás útján növekedik; és (6) más olyan sejtszaporodásos megbetegedés jóindulatú és rosszindulatú sejtjei, mely megbetegedés során aberráns szerin/treonin kináz aktiválódás következik be.

A "kis molekula" kifejezés alatt a leírásban olyan nem-dezoxiribonukleinsav, nem-ribonukleinsav, nem-polipeptid és nem-monoklonális antitest molekulákat értünk, amelyeknek molekulatömege 1000 AMV alatti. Az előnyös kis molekulák szelektívek az erbB2 vonatkozásában az erbB1-hez képest legalább mintegy 100:1 arányban.

A "kezelés" kifejezés alatt - ha csak másképpen nem jelezzük - egy megbetegedés folyamatának visszafordítását, enyhítését vagy inhibálását vagy egy megbetegedés vagy kóros állapot megelőzését értjük, illetve az ilyen megbetegedések vagy rendellenességek egy vagy több szimptomájával kapcsolatos hasonló intézkedéseket.



Az "erbB1-korlátozott" kifejezés alatt - ha csak másképpen nem jelezzük - olyan inhibitorokat értünk, amelyek aktivitást fejtenek ki az emlősök erbB2-relációjú kinázának különböző változataival és homológjaival vagy az erbB2 receptort expresszáló sejtekkel szemben úgy, hogy egyidejűleg csökkentett aktivitást fejtenek ki vagy nem fejtenek ki aktivitást a megfelelő erbB1 viszonylatú kinázokkal vagy sejtekkel szemben. Ez a csökkent mérték kifejezhető a korábbiakban definiált szelektivitási aránnyal.

A "gyógyászatilag elfogadható só" kifejezés alatt - ha csak másképpen nem jelezzük - a találmány szerinti vegyületekben jelenlévő savas vagy bázikus csoportok sóit értjük. A bázikus jellegű találmány szerinti vegyületek képesek a legkülönbözőbb szervetlen és szerves savakkal sókat képezni. Az ilyen bázikus vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóinak képzésére alkalmas savak lehetnek például nem-toxikus savaddíciós sókat képző savak, azaz előállíthatók gyógyászatilag elfogadható anionokat tartalmazó sók, így például hidrokloridok, hidrobromidok, hidrojodidok, nitrátok, szulfátok, biszulfátok, foszfátok, savas foszfátok, izonikotinátok, acetátok, laktátok, szalicilátok, citrátok, savas citrátok, tartarátok, pantotenátok, bitartarátok, aszkorbátok, szukcinátok, maleátok, gentizinátok, fumarátok, glükonátok, glükoronátok, szacharátok, formiátok, benzoátok, glutamátok, metánszulfonátok, etánszulfonátok, benzolszulfonátok, p-toluolszulfonátok és pamoátok, azaz 1,1'-metilén-bisz(2-hidroxi-3-naftoát)-sók. A bázikus molekularészt, így például aminocsoportot tartalmazó találmány szerinti vegyületek képezhetnek gyógyászatilag elfogadható sókat különböző aminosavakkal a fentiekben említett sók előállítására alkalmas savakon túlmenően.

A savas jellegű találmány szerinti vegyületek bázikus sókat képezhetnek különböző gyógyászatilag elfogadható kationokkal. Az ilyen sókra példaképpen megemlíthetünk alkálifém- vagy alkáliföldfémsókat, közelebbről kalcium-, magnézium-, nátrium- és káliumsókat.

A találmány szerinti vegyületekben egyes funkciós csoportok helyettesíthetők bioizoszterikus csoportokkal, azaz olyan csoportokkal, amelyek a parens csoporthoz hasonló térbeli vagy elektronikus követelményeket elégítenek ki, azonban eltérő vagy javított fizikokémiai vagy más tulajdonságokkal bírnak. Az ilyen csoportokra példák a szakember számára jól ismertek, csupán példaképpen utalunk Patini és munkatársai által a Chem. Rev., 96, 3147-3176 (1996) szakirodalmi helyen ismertetett csoportokra.

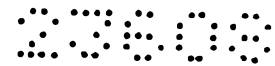
A találmány szerinti vegyületek aszimmetriacentrumokat tartalmaznak, ezért különböző enantiomer és diasztereomer formákban létezhetnek. A találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük a találmány szerinti vegyületek összes lehetséges optikai izomerjét és sztereoizomerjét, valamint ezek elegyeit, illetve az összes olyan gyógyászati készítményt, amelyek



ilyen izomereket tartalmazhatnak. A találmány szerinti vegyületek tautomerek formájában is lehetnek. A találmány oltalmi köre kiterjed az összes ilyen tautomerre, illetve ezek elegyeire.

A találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük a találmány szerinti vegyületek izotóppal jelzett formáit, valamint az ilyen jelzett formák gyógyászatilag elfogadható sóit, szolvátjait és prodrugjait, amelyek azonosak lehetnek a korábbiakban ismertettekkel, csupán
5 abban különböznek, hogy egy vagy több atomjuk helyettesítve van egy eltérő atomtömegű vagy tömegszámú atommal, mely eltérő atomtömegű vagy tömegszámú atom egyébként rendszerint megtalálható a természetben. A találmány oltalmi körébe tartozó izotópokra például képpen megemlíthetjük a hidrogén, szén, nitrogén, oxigén, foszfor, fluor és klór izotópjait, így például a következő izotópokat: ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F és ^{36}Cl . A
10 találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük tehát a fentiekben felsorolt izotópokat és/vagy más atomok más izotópjait tartalmazó találmány szerinti vegyületeket, valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sóit és prodrugjait. Bizonyos izotóppal jelzett találmány szerinti vegyületek, így például ^3H és ^{14}C radioaktív izotópokat tartalmazó találmány szerinti vegyületek
15 felhasználhatók hatóanyag és/vagy szubsztrát szöveteloszlási vizsgálataiban. Tríciumozott, azaz ^3H izotópot tartalmazó és ^{14}C izotópot tartalmazó vegyületek különösen előnyösen hasznosíthatók előállításuk és detektálhatóságuk egyszerűségére tekintettel. Ugyanakkor nehezebb izotópokkal, így például deutériummal, azaz ^2H -izotóppal végzett szubsztitúció bizonyos terápiás előnyöket biztosíthat a nagyobb metabolikus stabilitásra tekintettel, azaz például
20 az *in vivo* felezési idő növekedhet vagy csökkentett mennyiségű dózissra van szükség, ami előnyös lehet bizonyos körülmények között. A fentiekben említett, izotópokkal jelzett vegyületek és prodrugjaik előállíthatók a következőkben ismertetésre kerülő általános módszerekkel és/vagy a példákban és referenciapéldákban ismertetett módszerekkel úgy, hogy a nem-izotóppal jelzett reagenst egy izotóppal jelzett reagenssel helyettesítjük.

25 A találmány oltalmi köre kiterjed olyan gyógyászati készítményekre is, amelyek egyrészt a találmány szerinti vegyületek prodrugjait tartalmazzák, másrészt bakteriális fertőzések kezelésére hasznosíthatók. A találmány szerinti vegyületek tartalmazhatnak olyan szabad amino-, amido-, hidroxil- vagy karboxilcsoportokat, amelyek átalakítása útján állíthatók elő prodrugok. A prodrugok közé tartoznak olyan vegyületek, amelyeknél egy aminosav-maradék
30 vagy kettő vagy több (például kettő, három vagy négy) aminosav-maradék által képzett polipeptid-lánc kovalensen kapcsolódik egy amid- vagy észter-kötésen át a találmány szerinti vegyületek egy szabad amino-, hidroxil- vagy karboxilcsoportjához. Az aminosav-maradékok közé tartoznak - korlátozás nélkül - a természetben előforduló 20 aminosavból (ezeket rendszerint hárombetűs szimbólumokkal jelöljük) leszármaztatható csoportok. Az ilyen, termé-



5 szetben előforduló aminosavakra példaképpen megemlíthetjük a 4-hidroxi-
zint, demozint, izodemozint, 3-metilhisztidint, norvalint, béta-alanint, gamma-aminovajsavat,
citrullint, homociszteint, homoszerint, ornitint és metionin-szulfont. A találmány oltalmi kö-
rbe tartozóknak tekintünk más típusú prodrugokat is. Így például a szabad karboxilcsoportok
10 derivatizálhatók mint amidok vagy alkilészterek. A szabad hidroxilcsoportok derivatizálhatók
olyan csoportok formájában, mint például a hemiszukcinátok, foszfát-észterek,
dimetilaminoacetátok és foszforiloximetiloxikarbonil-származékok, miként ez ismertetésre
kerül az *Advanced Drug Delivery Reviews*, 19, 115 (1996) szakirodalmi helyen. A hidroxil- és
aminocsoportok karbamát-prodrugjai közé tartoznak a karbonát-prodrugok, valamint a
15 hidroxilcsoportok szulfonát-észterei és szulfát-észterei. A hidroxilcsoportok derivatizálhatók
továbbá aciloxi-metil- és aciloxi-etil-éterek formájában, ahol az acilcsoport lehet egy alkil-
észter, amely adott esetben szubsztituálva van például egy éter-, amin- vagy karbonsav-
funkcióval, vagy olyan acilcsoportok, mint például a korábbiakban említett aminosav-
észterek. Az ilyen típusú prodrugokat ismertetik a *J. Med. Chem.*, 39, 10 (1996) szakirodalmi
20 helyen. A szabad aminok derivatizálhatók továbbá mint amidok, szulfonamidok vagy
foszfonamidok. Az összes ilyen prodrug-molekularész tartalmazhat - korlátozás nélkül - más
éter-amin- és karboxi-funkciókat.

A találmány szerinti vegyületek előállítására hivatkozható általános szintetikus
módszereket ismertetnek az 1998. május 5-én engedélyezett 5 747 498 számú amerikai egye-
20 sült államokbeli szabadalmi leírásban, az 1977. október 17-n benyújtott 08/953078 számú
amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben, az 1998. január 22-én publikált WO
98/02434 és WO 98/02438 számú nemzetközi közrebocsátási iratokban, az 1996. december
19-én publikált WO 96/40142 számú nemzetközi közrebocsátási iratban, az 1996. március 6-
én publikált WO 96/09294 számú nemzetközi közrebocsátási iratban, az 1997. január 30-án
25 publikált WO 97/03069 számú nemzetközi közrebocsátási iratban, az 1995. július 27-én WO
95/19774 számon publikált nemzetközi közrebocsátási iratban és az 1997. április 17-én publi-
kált WO 97/13771 számú nemzetközi közrebocsátási iratban. További járulékos módszereket
ismertettünk a 2000. január 20-én benyújtott 09/488 350 és a 09/488 378 számú amerikai
egyesült államokbeli szabadalmi bejelentéseinkben. Bizonyos kiindulási anyagok előállítha-
30 tók az adott területen jártas szakember számára jól ismert módszerekkel, ugyanakkor egyes
szintetikus módosítások ugyancsak a szakember számára jól ismert módszerekkel hajthatók
végre. A 6-jódkinazonon előállítására egy standard módszert ismertetnek Stevenson, T. M.,
Kazmierczak, F. és Leonard, N. J. a *J. Org. Chem.*, 51(5), 616 (1986) szakirodalmi helyen.
Bórsavval palládiumkatalizátor jelenlétében végrehajtott kondenzálási reakciókat ismertetnek

- Miyaura, N., Yanagi, T. és Suzuki, A. a *Syn. Comm.*, 11(7), 513 (1981) szakirodalmi helyen. Úgynevezett Heck-féle, palládiumkatalizátor alkalmazásával végrehajtott kondenzálási reakciókat ismertetnek Heck és munkatársai az *Organic Reactions*, 27, 345 (1982) szakirodalmi helyen, illetve Cabri és munkatársai az *Acc. Chem. Res.*, 28, 2 (1995) szakirodalmi helyen.
- 5 Terminális alkinok arilhalogenidekkel palládiumkatalizátor jelenlétében végrehajtott kondenzálását ismertetik például Castro és munkatársai a *J. Org. Chem.*, 28, 3136 (1963) szakirodalmi helyen, illetve Sonogashira és munkatársai a *Synthesis*, 1977, 777 szakirodalmi helyen. Terminális alkin-szintézis végrehajtható megfelelően szubsztituált/védett aldehidek alkalmazásával a következő szakirodalmi helyeken ismertetett módszerekkel: Colvin, E. W. J. és munkatársai: *Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1977, 869; Gilbert, J. C. és munkatársai: *J. Org. Chem.*, 47, 10 (1982); Hauske, J. R. és munkatársai: *Tet. Lett.*, 33, 26 (1992), 3715; Ohira, S. és munkatársai: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 9, 721 (1992); Trost, B. M.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 119(4), 698 (1997); valamint Marshall, J. A. és munkatársai: *J. Org. Chem.*, 62(13), 4313 (1997).
- 10
- 15 Alternatív módon a terminális alkinok előállíthatók egy kétlépéses módszerrel. Először egy megfelelően szubsztituált/védett aldehidhez trimetilszililacetilén lítiumanionját addicionáltatjuk Nakatani, K. és munkatársai által a *Tetrahedron*, 49(9), 1901 (1993) szakirodalmi helyen. Ezt követően egy bázissal a védőcsoportot lehasítjuk, majd a köztitermék terminális alkint elkülönítjük Malacria, M. által a *Tetrahedron*, 33, 2813 (1977) szakirodalmi helyen vagy White, J. D. és munkatársai által a *Tet. Lett.*, 31(1), 59 (1990) szakirodalmi helyen ismertetett módon.
- 20
- A leírásban közelebbről nem ismertetett szintézismódszerrel előállítható kiindulási anyagok kereskedelmi forgalomban kaphatók vagy előállíthatók a szakirodalomból jól ismert módszerekkel.
- 25
- A következőkben leírt, illetve reakcióvázlatokban bemutatott reakciók mindegyikénél a nyomás nem lényeges, ha csak másképpen nem jelezzük. Általában körülbelül 0,5 atmoszféra és körülbelül 5 atmoszféra közötti nyomások elfogadhatók, célszerűségi okokból a környezet nyomása, azaz körülbelül 1 atmoszféra előnyös.
- 30
- Miként említettük, a találmány szerinti vegyületek aszimmetrikus szénatomokat tartalmazhatnak. A diasztereomer elegyek szeparálhatók az egyes diasztereomerekre a diasztereomerek eltérő fiziko-kémiai tulajdonságai alapján a szakirodalomból e célra jól ismert módszerekkel, így például kromatografálással vagy frakcionált kristályosítással. Az enantiomerek szeparálhatók úgy, hogy az enantiomerek keverékét diasztereomer eleggyé alakítjuk egy megfelelő optikailag aktív vegyülettel, például alkohollal végzett reagáltatás, ezt követően a



diasztereomerek elválasztása és visszaalakítása, például hidrolizálása útján a megfelelő tiszta enantiomerekké. A találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük az összes ilyen izomert, beleértve a diasztereomerek keverékeit, továbbá a tiszta enantiomereket.

Miként említettük, a bázikus jellegű találmány szerinti vegyületek képesek különböző sókat alkotni a legkülönbözőbb szervetlen és szerves savakkal. Állatoknak történő beadás esetén ugyan az ilyen sóknak gyógyászatilag elfogadhatóknak kell lenniük, gyakran azonban a gyakorlatban célszerű a találmány szerinti vegyületet a reakcióelegyből egy gyógyászatilag nem elfogadható só formájában elkülöníteni, ezt követően egyszerűen az utóbb említett sót a megfelelő szabad bázikus vegyületté alakítani egy bázikus reagenssel végzett kezelés útján és végül az így kapott szabad bázist gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóvá alakítani.

A találmány szerinti bázikus vegyületek savaddíciós sói egyszerűen előállíthatók úgy, hogy a bázikus vegyületet megfelelő ekvivalens mennyiségben vett kiválasztott ásványi vagy szerves savval reagáltatjuk egy vizes oldószeres közegben vagy egy megfelelő szerves oldószerben, például metanolban vagy etanolban. Az oldószer óvatos elpárologtatásakor az előállítani kívánt szilárd sót nyerhetjük egyszerű módon. Az előállítani kívánt savaddíciós só elkülöníthető a szabad bázis egy szerves oldószerrel készült oldatából úgy, hogy egy megfelelő ásványi vagy szerves sav oldatát adagoljuk.

A savas jellegű találmány szerinti vegyületek képesek bázikus sókat képezni különböző gyógyászatilag elfogadható kationokkal. Az ilyen sókra példaképpen megemlíthetünk alkálifém- vagy alkáliföldfémsókat, különösen nátrium- és káliumsókat. Ezek a sók mind-mind szokásos módszerekkel állíthatók elő. A találmány szerinti gyógyászatilag elfogadható bázikus sók előállításához reagensként használt kémiai bázisok azok, amelyek nem-toxikus bázisos sókat képeznek találmány szerinti savas karakterű vegyületekkel. Az ilyen nem toxikus bázikus sók közé tartoznak megfelelő farmakológiailag elfogadható kationokból, így például nátrium-, kálium-, kalcium- és magnéziumionokból lezármaztatható bázikus sók. Ezek a sók egyszerűen előállíthatók úgy, hogy a megfelelő savas karakterű vegyületet a kívánt gyógyászatilag elfogadható kationokat tartalmazó vizes oldattal kezeljük, majd a kapott oldatot szárazra pároljuk, előnyösen csökkentett nyomáson. Alternatív módon ezek a sók úgy is előállíthatók, hogy a savas karakterű vegyületek rövid szénláncú alkanolokkal készített oldatát és a kívánt alkálifémnek megfelelő alkálifémalkoholátot összekeverjük, majd a kapott oldatot szárazra pároljuk az előzőekben ismertetett módon. Mindkét esetben a reagenseket előnyösen sztöchiometrikus mennyiségben alkalmazzuk, hogy biztosítsuk a reakció teljességét és az előállítani kívánt végtermék maximális hozamait. Tekintettel arra, hogy egyetlen találmány



szerinti vegyület egy vagy több savas vagy bázikus molekularészt tartalmazhat, a találmány szerinti vegyületek közé tartoznak egyetlen vegyületből készült mono-, di- vagy tri-sók.

Miként említettük, a találmány szerinti vegyületek az onkogén és protoonkogén prote-
in tirozin kinázok erbB családjának, különösen az erbB2 kinázoknak potens inhibitorai, így
5 mind-mind felhasználhatók terápiás célokra emlősöknél, különösen embernél antiproliferatív
ágensként, azaz például rák elleni szerként. Közelebbről a találmány szerinti vegyületek fel-
használhatók a legkülönbözőbb humán hiperproliferatív rendellenességek megelőzésére és
kezelésére, ilyen rendellenességként megemlíthetjük például a következőket: rosszindulatú és
jóindulatú tumorok, máj, vese, hólyag, mell, gyomor, petefészek, prosztatata, hasnyálmirigy,
10 tüdő, vulva, pajzsmirigy, fej és nyak tumorjai, hepatikus karcinómák, szarkómák,
glioblasztómák és más hiperplasztikus állapotok, például a bőr jóindulatú hiperpláziája (pél-
dával pszoriázis, azaz övsömör) és a prosztatata jóindulatú hiperpláziája, például BPH. Várható
továbbá, hogy a találmány szerinti vegyületek hatékonyak lehetnek különböző fehérvérűsleges
és limfoid rendellenességek kezelésében.

15 A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók továbbá olyan rendellenességek keze-
lésére is, amelyeknél aberráns expresszió következik be a ligandumok/receptorok interakciói
következtében vagy különböző protein tirozin kinázok hatására aktiválási vagy úgynevezett
szignalizáló jelenségek észlelhetők. Az ilyen rendellenességek közé tartoznak például a kö-
vetkezők: neuronális, gliális, asztrocitális, hipotalamikus és más granduláris, makrofagális,
20 epiteliális, sztromális és csírahólyag-típusú rendellenességek, amelyekben az erbB tirozin
kinázok aberráns funkciója, expresszáldódása, aktiválása vagy szignalizáldódása következik be.
A találmány szerinti vegyületek járulékosan felhasználhatók továbbá gyulladáshoz, angiogén és
immunológiai rendellenességek kezelésére, beleértve mind az azonosított és nem azonosított
tirozin kinázok által okozott rendellenességeket, feltéve, hogy ezeket a találmány szerinti ve-
gyületek gátolják.
25

A találmány szerinti kis molekulák, valamint ezek gyógyászatiilag elfogadható sói,
prodrugjai és szolvátjai képessége az erbB2 tirozin kináz receptorok és erbB1 tirozin kináz
receptorok gátlása tekintetében demonstrálja e vegyületek hatékonyságát olyan megbetegedé-
sek kezelésében, amelyeknél az erbB2 szerepet játszik, miként ezt a következő *in vitro* végre-
30 hajtott sejtvizsgálatban meghatározhatjuk.

Kis molekulájú vegyületek mint erbB kináz inhibitorok *in vitro* aktivitását intakt sej-
tekben a következő kísérleti módszerrel határozzuk meg. 96-lyukú lemezek lyukaiba bemé-
rünk sejteket, például humán EGFR alkalmazásával transzfectált 3T3 sejteket [Cohen és
munkatársai: J. Virology, 67, 5303 (1993)] vagy kimer EGFR/erbB2 kinázzal transzfectált



3T3 sejteket [EGFR extracelluláris/erbB2 intracelluláris, a módszert Fazioli és munkatársai ismertetik a Mol. Cell. Biol., 11, 2040 (1991) szakirodalmi helyen] 12 000 sejt/lyuk arányban 100 µl táptalajban [ez Dulbecco-féle Minimum Essential Medium (DMEM) 5% borjúembrió-szérum, 1 % penicillin, illetve sztreptomycin és 1% L-glutamin tartalommal], majd 37 °C hő-
5 mérsékleten 5 térfogat% széndioxidot tartalmazó környezetben inkubálást végzünk. A kísérleti vegyületeket DMSO-ban szolubilizáljuk 10 mM koncentrációban, majd a vizsgálatokat 0, 0,3 µM, 1 µM, 0,3 µM, 0,1 µM és 10 µM koncentrációban végezzük. A sejteket 37 °C hő-
10 mérsékleten két órán át inkubáljuk. Ezután minden egyes lyukba 40 ng/ml végső koncentrációban EGF-t mérünk be, majd a sejteket szobahőmérsékleten 15 percen át inkubáljuk, ezt követően pedig a táptalajt leszívátjuk, ezután a lyukakba 100 µl/lyuk arányban hideg fixáló-
oldatot (200 µM mennyiségben nátriumortovanadátot tartalmazó, 50 térfogat% etanolból és 50 térfogat% acetontól álló elegy) adagolunk. A lemezt ezután szobahőmérsékleten 30 percen
15 át inkubáljuk, majd 0,5 % Tween 20 márkanevű felületaktív anyagot tartalmazó, foszfáttal pufferolt sóoldattal mosást végzünk. Ezt követően úgynevezett blokkoló puffert (3 % borjúsérum-albumint és 0,05 % Tween 20 márkanevű felületaktív anyagot tartalmazó, nátriumortovanadátra nézve 200 µM, foszfáttal pufferolt sóoldat) adagolunk 100 µl/lyuk
arányban, majd szobahőmérsékleten két órán át inkubálást végzünk. Ezt követően az említett
összetételű mosópufferrel kétszer mosást végzünk, majd beadagolunk 50 µl/lyuk arányban a
20 blokkoló pufferben 1 µg/ml mennyiségben jelenlévő, torna-peroxidázhoz közvetlenül konjugált PY54 monoklonális anti-foszfotirozin antitestet vagy blokkolt konjugátot (1 µg/ml kon-
centrációban 1 mM foszfotirozin blokkoló pufferben, a specifikusságát ellenőrizni kell), ezt
követően szobahőmérsékleten két órán át inkubálást végzünk. Ezután a lemez lyukait négy
alkalommal a korábbiakban említett összetételű mosópufferrel mossuk, majd kolorimetriás
jelt fejlesztünk ki TMB Microwell Peroxidase Substrate megnevezésű anyagot (Kirkegaard
25 and Perry, Gaitersburg, MD, Amerikai Egyesült Államok, terméke) adagolunk 50 µl/lyuk
arányban, a reakciót 50 µl/lyuk arányban adagolt, 0,09 M vizes kénsav-oldat adagolása útján
megszakítva. A 450 nM értéknél mért abszorbancia jelzi a fehérjék foszfotirozin-tartalmát. A
kontrollhoz képest (EGF kezelés nélküli sejtekhez képest) az EGF-kezelt sejtekben a jel nö-
vekedése reprezentálja az EGFR vagy EGFR/kimera aktivátását. Egy inhibitor hatékonysága
30 meghatározható úgy, hogy mérjük a kísérleti vegyületnek azt a koncentrációját, amely képes a
foszfotirozin növekedését 50 %-kal gátolni (IC₅₀) mindegyik sejtvonalonban. Az erbB2 irányá-
ban az EGFR-hez képest a találmány szerinti vegyületek által mutatott szelektivitást úgy hatá-
rozzuk meg, hogy összehasonlítjuk az EGFR transzfektáns esetében mért IC₅₀-értéket az

erbB2/EGFR kimera transzfektánsnal mért IC₅₀ értékkel. Így például egy olyan vegyületet, amelynek IC₅₀-értéke 100 nM EGFR transzfektáns vonatkozásában és 10 nM erbB2/EGFR kimera transzfektáns vonatkozásában, 10-szeres szelektivitásúnak tekintünk erbB2 kináz vonatkozásában.

5 A találmány szerinti vegyületek a kezelendő beteg szervezetébe mint hatóanyagok bármely, a beadás módjának megfelelő formában beadhatók a kívánt hatás helyén. Az ilyen beadási módon közé tartoznak az orális, intraduodenális, parenterális (így például intravénás, szubkután, intramuszkuláris vagy intravaszkuláris injekció vagy infúzió), topikális és rektális beadási módok.

10 A beadandó hatóanyag mennyisége függ számos tényezőtől, többek között a kezelendő személytől, a megbetegedés vagy állapot súlyosságától, a beadás sebességétől, az adott vegyülettől, és végső soron a kezelést elrendelő orvos döntésétől. Általában azonban a hatékony dózis naponta testtömegkg-onként mintegy 0,001 mg és mintegy 100 mg, előnyösen mintegy 1 mg és mintegy 35 mg közötti, egyszeres vagy többszörös beadással. Egy 70 kg
15 tömegű felnőtt ember esetén ez a mennyiség naponta mintegy 0,05 g és mintegy 7 g, előnyösen mintegy 0,2 g és mintegy 2,5 g közötti. Egyes esetekben hasznosíthatunk az említett dózistartományok alsó határértékénél alacsonyabb dózisszinteket, más esetekben az említett dózistartományok felső határánál nagyobb dózisszinteket, anélkül, hogy káros mellékhatások jelentkeznenek, feltéve, hogy az ilyen nagyobb dózisok számos kisebb dózis formájában kerülnek a nap során beadásra.

20 Miként említettük, a hatóanyagok beadhatók mint egyetlen terápiás anyagok vagy egy vagy több másik tumorelleni hatású anyaggal, így például a következőkben felsorolt anyagokkal kombinációban: mitotikus inhibitorok, például vinblastin; alkilezőszerek, például ciszplatin, karboplatin és ciklofoszfamid; anti-metabolitok, így például 5-fluoruracil, citozin, arabinozid és hidroxikarbamid vagy - előnyösen - a 239362 számú európai szabadalmi bejelentésben felsorolt anti-metabolitok, így például N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxokina-
25 zolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutamsav; növekedési faktor inhibitorok; sejt ciklus inhibitorok; antibiotikumok, például adriamicin és bleomicin; enzimek, például interferon; és anti-hormonok, például anti-ösztrogének, így például a Nolvadex márkanéven forgalmazott tamoxifen; vagy anti-androgének, így például a Casodex márkanéven forgalmazott 4'-ciano-3-(4-fluorfenilszulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluormetil)propionanilid. Az ilyen együttes kezelés elérhető úgy, hogy a kezelés során az egyes komponenseket egyidejűleg, egymás után vagy elkülönítve adagoljuk.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények lehetnek például orális beadásra alkalmas formában, így például tabletták, kapszulák, pilulák, porok, nyújtott hatóanyagleadású készítmények, oldatok vagy szuszpenziók formájában; parenterális injektálás céljából steril oldatok, szuszpenziók vagy emulziók formájában; topikális beadás céljából kenőcs vagy krém formájában; vagy rektális beadás céljából kúpok formájában. A találmány szerinti gyógyászati készítmények célszerűen precíz dózist egyetlen beadással a szervezetbe juttató dózisegységek formájában lehetnek. A találmány szerinti gyógyászati készítmények a hatóanyagon túlmenően a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokat tartalmaznak, illetve adott esetben tartalmazhatnak további gyógyhatású ágenseket is. A parenterális beadásra alkalmas formákra példaképpen megemlíthetjük a hatóanyagok steril vizes oldatokkal, például vizes propilénlikollal vagy dextróz-oldatokkal készült oldatait vagy szuszpenzióit. Az ilyen készítmények kívánt esetben alkalmasan pufferolva lehetnek.

A célszerűen alkalmazható, gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagok közé tartoznak közömbös hígítóanyagok vagy töltőanyagok, víz és különböző szerves oldószerek. A találmány szerinti készítmények kívánt esetben további segédanyagokat, így például ízesítőszereket, kötőanyagokat vagy más gyógyszerkikészítési segédanyagokat tartalmazhatnak. Így például orális beadásra alkalmas tabletták tartalmazhatnak különböző segédanyagokat, azaz például citromsavat különböző szétesést elősegítő ágensekkel, így például keményítővel, alginsavval és bizonyos komplex szilikátokkal, illetve kötőanyagokkal, így például szacharózzal, zselatinnal vagy agar-aggarral együtt. Tablettázási célokra járulékosan gyakran használhatunk csúsztatószerkeket, így például magnéziumsztearátot, nátriumlaurilszulfátot vagy talkumot. Hasonló típusú szilárd kompozíciók alkalmazhatók lágy és kemény töltött zselatin-kapszulákban. E célokra előnyös segédanyagok közé tartozik a laktóz vagy tejcukor és nagy molekulatömegű polietilénlikolok. Ha orális beadás céljából vizes szuszpenziók vagy elixírek kívánatosak, akkor a hatóanyag kombinálható különböző édesítőszerekkel vagy ízesítőszerekkel, valamint színezékekkel és kívánt esetben emulgeálószerekkel vagy szuszpendálószerekkel, ez esetben hígítószerként például vizet, etanolt, propilénlikolt, glicerint vagy ezek kombinációit hasznosítva.

Specifikus mennyiségben találmány szerinti hatóanyagokat tartalmazó különböző gyógyászati készítmények előállítására alkalmas módszerek a szakirodalomból jól ismertek, csupán példaképpen utalunk a "Remington's Pharmaceutical Sciences" című összefoglaló mű 15. kiadására, amely 1975-ben jelent meg a Mack Publishing Company (Easter, PA., Amerikai Egyesült Államok) kiadó gondozásában.

A következőkben ismertetésre kerülő példák és referenciapéldák tovább illusztrálják, illetve példázzák a találmány szerinti vegyületeket és ilyen vegyületek előállítására szolgáló módszereket. Szakember számára érthető, hogy a találmány oltalmi köre semmiképpen sincsen a következő példák és referenciapéldák által meghatározott körre korlátozva. A következő példákban az egyetlen királis centrumot tartalmazó molekulák - ha csak másképpen nem jelezzük - racém elegyként léteznek. A kettő vagy több királis centrumot tartalmazó molekulák - ha csak másképpen nem jelezzük - a diasztereomerek racém elegyként léteznek. Individuális enantiomerek/diasztereomerek előállíthatók a szakirodalomból e célra jól ismert módszerekkel.

10 Ha az alábbiakban ismertetésre kerülő referenciapéldákban és példákban HPLC-kromatográfiát említünk, akkor a következő általános körülményeket alkalmazzuk, ha csak másképpen nem jelezzük. Az alkalmazott oszlop a Hewlett Packard cég által ZORBAX márkanéven szállított, 150 mm hosszú és 4,6 mm belső átmérőjű RxC18 oszlop. A mintákat Hewlett Packard-1100 rendszer szerint futtatjuk. Gradiens-eluálást végzünk 10 percen át 100
15 %-os ammóniumacetát/ecetsav puffer (0,2 M) és 100 %-os acetonitril között változó térfogatú elegyekkel. Ezt követően mosási ciklust végzünk másfél percen át 100 %-os acetonitrillel, majd 3 percen át 100 %-os puffer-oldattal. Ebben az időszakban az átfolyási sebesség konstans, 3 ml/perc értékű.

A következő referenciapéldákban és példákban az alábbi rövidítéseket használjuk:
20 "Et" = etilcsoport, "AC" = acetyl csoport, "Me" = metilcsoport, "ETOAC" vagy "ETOAc" = etilacetát, "THF" = tetrahydrofuran és "Bu" = butilcsoport.

A. módszer: [3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenil]-(6-piperidin-4-iletinilkinazolin-4-il)amin (1) előállítása

25 *4-(4-Klórkinazolin-6-iletinil)piperidin-1-karbonsav-terc-butilészter*: Nitrogéngáz-atmoszféra alatt szobahőmérsékleten 1,12 g (5,35 mmol) 4-etenilpiperidin-1-karbonsav-terc-butilészter, 1,35 g (4,65 mmol) 4-klór-6-jódkinazolin, 0,16 g (0,23 mmol) diklór-bis(trifenilfoszfin)palládium(II), 0,044 g (0,23 mmol) réz(I)jodid és 0,47 g (4,65 mmol) diizopropilamin
30 20 ml vízmentes THF-nal készült oldatát 2 órán át keverjük, majd bepároljuk. A maradékot feloldjuk 100 ml diklórmetánban, majd az így kapott oldatot vizes ammóniumklorid-oldattal, ezután telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, nátriumsulfát fölött szárítjuk és bepároljuk, Az ekkor barna színű olajként kapott nyers terméket szilikagél-oszlopon tisztításnak vetjük alá, eluálószerként 20 térfogat% EtOAc-ot tartalmazó hexánt használva, Így 1,63 g (94 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk ragadós, sárga színű olajként.



¹H- NMR (CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 1,67-1,75 (m, 2H), 1,87-1,92 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,78 (széles d, 2H), 7,88 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 9,00 (s, 1H).

5 *[3-Metil-4-(piridin-3-iloxi)fenil]-(6-piperidin-4-iletinilkinazolin-4-il)amin*: 1 ml terc-butanol és 1 ml diklórmetán elegyében összekeverünk 80 mg (0,21 mmol) 4-(4-klórkinazolin-6-iletinil)piperidin-1-karbonsav-terc-butilésztert és 43 mg (0,21 mmol) 3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamint, majd az így kapott reakcióelegyet 90 °C hőmérsékleten lezárt reakcióedényben 20 percen át melegítjük. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, majd 5 percen át gázalakú hidrogénkloridot buborékoltatunk át rajta. Ekkor EtOAc-ot adagolunk, amikor sárga színű csapadék válik ki. A csapadékot elkülönítjük, majd szárítjuk. Így 96 mg (95 %) mennyiségben sárga színű szilárd anyagként a lépés és egyben a módszer címadó vegyületét kapjuk.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,01 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 7,28 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,75 (dd, 3H, J₁=8,7, J₂=8,7 Hz), 8,06 (dd, J=8,7), 8,10 (dd, J₁=J₂=8,7 Hz), 8,17 (m, 1H), 8,60 (d, 1H, J=5,4HZ), 8,80 (s, 1H), 8,89 (s, 1H).

15 Tömegspektrum (MS): M+1, 436,6.

B. módszer: 2-klór-N-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]-kinazolin-6-il}prop-2-inil)acetamid (2) előállítás

20 *2-Klór-N-[3-(4-klórkinazolin-6-il)prop-2-inil]acetamid*: Vízmentes THF és 296 mg (0,41 ml, 1 ekvivalens) diizopropilamin elegyében feloldunk 385 mg (2,93 mmol) 2-klór-N-prop-2-inil-acetamidot és 850 mg (1 ekvivalens) 4-klór-6-jódkinazolint, majd az így kapott reakcióelegyhez hozzáadunk 0,04 ekvivalens mennyiségben 22 mg réz(I)jodidot és 82 mg Pd(PPh₃)₂Cl₂ képletű palládiumkatalizátort. A reakcióelegyet ezután nitrogéngáz-atmoszféra alatt szobahőmérsékleten egy éjszakán át (kb. 20 óra) keverjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot feloldjuk diklórmetánban, majd az így kapott oldatot elválasztótölcsérbe öntjük, ezt követően pedig egyszer telített vizes ammóniumklorid-oldattal, majd egyszer telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, nátriumszulfát fölötte szárítjuk és az oldószert vákuum alatt eltávolítjuk. A terméket szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként hexán és EtOAc 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Az R_f=0,25 értékű frakciókat összegyűjtjük, majd ezekből a lépés címadó vegyületét 454 mg (53 %) mennyiségben szűr-
30 késfehér színű, szilárd anyagként elkülönítjük.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,12 (2H, s), 4,40 (2H, d, J = 5,2 Hz), 7,91-7,93 (1H, dd, J = 2, 6,8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,34 (1H, d, J = 1,6 Hz), 9,03 (1H, s).

Irms (M⁺): 294,0, 296,0, 298,1.



2-Klór-N-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)-acetamid: Nitrogéngáz-atmoszféra alatt 0,90 g (3,05 mmol) 2-klór-N-[3-(4-klórkinazolin-6-il)prop-2-inil]acetamid és 0,91 g (3,05 mmol) 3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamin 5,0 ml terc-BuOH és 5,0 ml DCE elegyével készült keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 40 órán át forraljuk, majd bepároljuk. A maradékot feloldjuk 2,0 ml MeOH-ban, majd EtOAc-hoz adjuk az így kapott oldatot intenzív keverés közben. Ekkor a termék hidrokloridsója válik ki mint cserszínű szilárd anyag, amelyet azután vákuumszűréssel elkülönítünk, EtOAc-tal átöblítünk és tovább szárítunk. Így 1,24 g (82 %) mennyiségben a lépés és egyben a módszer címadó vegyületét kapjuk.

¹H-NMR (CD₃OD): δ 2,27 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,32 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,75 (s, 1H).

MS m/z (MH⁺) 458,0.

C. módszer: 2-dimetilamino-N-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)acetamid (3) előállítása

99 mg (0,20 mmol) 2-klór-N-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)acetamid 5 ml MeOH-lal készült oldatához hozzáadunk 2 ml (4,0 mmol), THF-nal készült dimetilamin-oldatot, majd az így kapott reakcióelegyet nitrogéngáz-atmoszféra alatt visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 órán át forraljuk. Bepárlás után a maradékot tovább szárítjuk, majd 1,0 ml MeOH-ban feloldjuk, és az így kapott oldatot gázalakú hidrogénkloriddal 3 percen át kezeljük. A kapott oldatot ezután intenzív keverés közben EtOAc-hoz hozzáadjuk, amikor a termék hidrokloridsója válik ki sárga csapadékként. Ezt azután vákuumszűréssel elkülönítjük, EtOAc-cal átöblítjük és tovább szárítjuk. Így 110 mg (99 %) mennyiségben a módszer címadó vegyületét kapjuk.

¹H-NMR (CD₃OD): δ 2,30 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 4,03 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,72 (dt, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,13 (dd, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H).

MS m/z (MH⁺) 467,3.

D. módszer: 1-(3-{4-[3-klór-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)-3-metilkarbamid (4) előállítása

0,1 g (0,18 mmol), a B. módszerrel előállított (3-{4-[3-klór-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)karbaminsav-fenilészter, 1 ml (2 mmol) 2,0 M, metanollal készült metilamin-oldat és 0,5 ml DMSO keverékét 80 °C hőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, majd az oldószereket GeneVac HT-8 típusú berendezésben vákuum alatt eltávo-



lítjuk. A maradékot körülbelül 1 ml MeOH-ban újraoldjuk, majd az így kapott oldaton gázalakú hidrogénkloridot buborékoltatunk át, ezt követően pedig az előállítani kívánt terméket kicsapjuk EtOAc-tal. Így 80 mg (90 %) mennyiségben a módszer címadó vegyületét kapjuk sárga színű szilárd anyagként szűrés során.

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 2,72 (3H,s), 2,76 (3H, s), 4,19 (2H, s), 7,49 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7,84 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7,86 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7,92 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8,12 (2H, m, $J=2\text{Hz}$), 8,16 (1H, d, $J=2,4\text{Hz}$), 8,60 (1H, d, $J=3,2\text{Hz}$), 8,74 (1H, d, $J=1,2\text{Hz}$), 8,87 (1H, s).

LRMS (M^+): 473,0, 475,0, 476,0.

E. módszer: 3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]-kinazolin-6-il}prop-2-én-1-ol (5)

10 **előállítása**

0,56 g (1,47 mmol), a B. módszerrel előállított 3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-in-1-ol 6 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatához 0 °C hőmérsékleten hozzáadjuk 0,73 ml 65 tömeg%-os toluolos nátrium-bisz(2-metoxi-
15 etoxi)alumíniumhidrid-oldat (Red-Al, 2,35 mmol) 1 ml THF-nal készült hígítását, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. 0 °C hőmérsékletre való visszahűtést követően további 0,73 ml Red-Al oldat 1 ml tetrahydrofuránnal készült hígítását adagoljuk. Szobahőmérsékleten egy órán át végzett keverést követően a reakciót leállítjuk 10
20 %-os vizes káliumkarbonát-oldat cseppenkénti adagolása útján, majd etilacetáttal extrahálást végzünk. A szerves extraktumot nátriumszulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az ekkor 650 mg mennyiségben kapott terméket 90 g szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform, metanol és tömény vizes ammóniumhidroxid-oldat 96:4:0,1 térfogatarányú elegyét használva. Így 268 mg mennyiségben a módszer címadó vegyületét kapjuk.

25 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 DMSO): δ 9,79 (s, 1), 8,57 (m, 2), 8,35 (m, 2), 8,01 (m, 1), 7,80 (m, 3), 7,41 (m, 1), 7,29 (m, 1), 7,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 1), 6,77 (d, $J = 16,2$ Hz, 1), 6,67 (m, 1), 5,04 (t, $J = 5,6$ Hz, 1), 4,23 (m, 2), 2,23 (s, 3).

F. módszer: [3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenil]-[6-(3-morfolin-4-ilpropenil)-kinazolin-4-il]-amin (6) előállítása

30 0,035 g (0,091 mmol) 3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-án-1-ol 0,5 ml metilénklorid és 1 ml etiléndiklorid elegyével készült szuszpenziójához hozzáadunk 1 ml tionilkloridot, majd az így kapott reakcióelegyet 100 °C hőmérsékleten egy órán át melegítjük és ezután az oldószereket elpárologtatjuk. Ekkor [6-(3-klórpropenil)kinazolin-4-il]-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenil]amint [tömegspektrum: M^+ 403,1] kapunk, amelyet ezután feloldunk THF-ban, majd a következő reagáltatásnál közvetlenül fel-



használunk. [6-(3-Klórpropenil)kinazolin-4-il]-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenil]amin oldatához hozzáadunk 0,10 ml morfolint és 0,044 ml trietilamint, majd az így kapott reakcióelegyet 85 °C hőmérsékleten 16 órán át melegítjük és ezután szobahőmérsékletre lehűtjük. Ezt követően a reakcióelegyet megosztjuk 10 %-os vizes káliumkarbonát-oldat és etilacetát között, majd a vizes fázist etilacetáttal újraextraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk, majd bepároljuk. Az ekkor 57 mg mennyiségben kapott terméket szilikagélen vékonyrétegkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, futtatószerként kloroform, metanol és tömény vizes ammóniumhidroxid-oldat 96:4:0,1 térfogatarányú elegyét használva. Így 26 mg mennyiségben a módszer címadó vegyületét kapjuk.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,71 (s, 1), 8,33 (m, 2), 7,94 (s, 1), 7,80 (m, 2), 7,69 (s, 1), 7,58 (m, 1), 7,20 (m, 1), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 1), 6,68 (d, J = 15,8 Hz, 1), 6,46 (m, 1), 3,79 (m, 4), 3,26 (m, 2), 2,63 (m, 4), 2,25 (s, 3).

G. eljárás: E-N-(3-{4-[3-klór-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}-allil)acetamid (7) előállítás

E-(3-{4-[3-Klór-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}allil)karbaminsav-*terc*-butilészter: 0 °C hőmérsékleten 7,53 ml 65 tömeg%-os toluolos nátrium-bisz(2-metoxi-etoxi)alumíniumhidrid-oldat (Red-Al, 24,2 mmol) 90 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához hozzáadunk szilárd anyagként 5,0 g (3-{4-[3-klór-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)karbaminsav-*terc*-butilésztert, majd az így kapott reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten két órán át keverjük. Ezután a reakciót 10 %-os vizes káliumkarbonát-oldat adagolása útján leállítjuk, majd etilacetáttal extrahálást végzünk. Az egyesített extraktumot szárítjuk, majd bepároljuk. A kapott nyers terméket 115 g szilikagélen tisztítjuk, eluálószerként 80 térfogat% etilacetátot tartalmazó hexánt használva. Így 4,42 g mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,66 (s, 1), 8,24 (m, 1), 8,03 (m, 2), 7,77-7,65 (m, 3), 7,13 (m, 2), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 1), 6,54 (d, 1), 6,35 (m, 1), 4,9 (m, 1), 3,90 (m, 2), 2,52 (s, 3), 1,46 (s, 9).

E-[6-(3-Aminopropenil)kinazolin-4-il]-[3-klór-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenil]amin:

4,42 g *E*-(3-{4-[3-klór-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}allil)karbaminsav-*terc*-butilészter 21 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához hozzáadunk 21 ml 2 mol/l koncentrációjú vizes sósavoldatot, majd az így kapott reakcióelegyet 60 °C hőmérsékleten 3 órán át melegítjük. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, majd 10 %-os vizes káliumkarbonát-oldattal meglúgosítjuk. Ezt követően metilénkloridot adunk a vizes elegyhez,



amikor szilárd anyag csapódik ki. A szilárd anyagot kiszűrjük, majd szárítjuk. Így 2,98 g mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk.

¹H-NMR (d₆ DMSO): δ 8,62 (s, 1), 8,53 (m, 1), 8,26 (m, 2), 7,99 (m, 1), 7,89 (m, 1), 7,77 (m, 1), 7,30 (m, 3), 6,67 (m, 2), 3,44 (m, 2), 2,47 (s, 3).

5 *E-N-(3-{4-[3-Klór-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}allil)acetamid:*
14,4 ml (0,25 mmol) ecetsav és 40,3 mg (0,33 mmol) diciklohexilkarbodiimid 2 ml metilénkloriddal készült keverékét 10 percen át keverjük, majd hozzáadunk 100,3 mg E-[6-(3-aminopropenil)kinazolin-4-il]-[3-klór-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenil]amint. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, majd a kivált csapadékot kiszűrjük és szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként 6 térfogat% és 10
10 térfogat% közötti mennyiségű metanolt tartalmazó kloroformot használva. Így 106 mg mennyiségben a lépés és egyben a módszer címadó vegyületét kapjuk, amelynek olvadáspontja 254-256 °C.

¹H-NMR (d₆ DMSO) 400 MHz: δ 9,88 (s, 1), 8,58 (s, 1), 8,48 (m, 1), 8,20 (m, 3),
15 7,95 (m, 1), 7,83 (m, 1), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 1), 7,24 (m, 2), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1), 6,61 (d, J = 16,2 Hz, 1), 6,48 (m, 1), 3,90 (m, 2).

H. módszer: E-2S-metoximetil-pirrolidin-1-karbonsav-(3-[4-{3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]-kinazolin-6-il}allil)amid (8) előállítása

Keverés közben 0,125 g (0,31 mmol), a G. módszer szerint előállítható E-[6-(3-aminopropenil)kinazolin-4-il]-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenil]amin 1 ml diklórmétánnal
20 készült oldatához 0 °C hőmérsékleten hozzáadunk 60,3 µl (0,34 mmol) Hunig-féle bázist, majd ezt követően cseppenként 48,2 µl (0,34 mmol) klórhangyasav-4-klór-fenilészter 1 ml diklórmétánnal készült oldatát. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 30 percen át keverjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot feloldjuk 2 ml dimetilszulfidban, majd az így kapott oldathoz önmagában hozzáadunk 123 µl (0,94 mmol) (S)-(+)-2-
25 -(metoximetil)pirrolidint. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd a reakciót 10 %-os vizes káliumkarbonát-oldat adagolása útján leállítjuk. Ezután a reakcióelegyet etilacetáttal extraháljuk, majd az extraktumot többször vízzel, illetve kétszer telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk. Nátriumszulfát fölött végzett szárítást követően
30 szárazra párlást végzünk, majd a kapott nyers terméket 90 g szilikagélen tisztítjuk, eluálószerként kloroform, metanol és ammóniumhidroxid-oldat 96:4:0,1 térfogatarányú elegyét használva. Így 75 mg (0,14 mmol) mennyiségben a módszer címadó vegyületét kapjuk.



$^1\text{H-NMR}$ (d_6 DMSO): δ 9,83 (s, 1), 8,56 (s, 2), 8,21 (d, 1), 7,95 (d, 1), 7,80 (d, 1), 7,50 (d, 1), 7,25 (m, 2), 7,01 (d, 1), 6,63 (d, 1), 6,53 (m, 1), 3,95 (m, 2), 3,40 (dd, 1), 3,28 (s, 3), 2,49 (s, 3), 2,24 (s, 3), 1,85 (m, 4).

I. módszer: E-2-hidroxi-N-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}allil)izobutiramid (9) előállítása

0,170 g (0,42 mmol), a G. módszer szerint előállított E-[6-(3-aminopropenil)kinazolin-4-il]-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenil]amin 1 ml diklórmetánnal készült oldatához 0 °C hőmérsékleten hozzáadunk 65 μl (0,47 mmol) trietilamint, majd ezt követően 65 μl (0,45 mmol) 2-acetoxiizobutirilklorid 1 ml diklórmetánnal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten egy órán át keverjük, majd a reakciót leállítjuk 10 %-os vizes káliumkarbonát-oldat cseppenkénti adagolása útján. A vizes fázist diklórmetánnal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, nátriumszulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A kapott nyers terméket 90 g szilikagélen tisztítjuk, eluálószerként kloroform, metanol és ammóniumhidroxid-oldat 96:4:0,1 térfogatarányú elegyét használva. Így 2-acetoxi-N-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}allil)izobutiramidot kapunk. Ennek az anyagnak 2 ml metanollal készült oldatához cseppenként hozzáadjuk 41 mg (3,02 mmol) káliumkarbonát 0,5 ml vízzel készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet bepároljuk, majd a maradékot megosztjuk víz és kloroform között. A vizes fázist kloroformmal kétszer extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, nátriumszulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Így 100 mg (47 %) mennyiségben a módszer címadó vegyületét kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 DMSO): δ 9,78 (s, 1), 8,50 (s, 1), 8,48 (s, 1), 8,15 (d, 1), 7,95 (m, 2), 7,65 (m, 3), 7,21 (m, 2), 6,96 (d, 1), 6,56 (dt, 1), 3,92 (t, 2), 2,46 (s, 3), 2,1.

A következő 1. táblázatban felsorolt példákban említett vegyületek a fentiekben ismertetett módszerekkel állíthatók elő.



1. táblázat

| A példa sorsz. | A vegyület neve | Módszer | LRMS | HPLC, szobahőmérséklet |
|----------------|---|---------|-------|------------------------|
| 1. | N-{3-[4-(5-metil-6-fenoxipiridin-3-ilamino)-kinazolin-6-il]prop-2-inil}-2-oxopropionamid | B | 452,2 | 7,10 |
| 2. | E-ciklopropánkarbonsav-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}-allil)amid | G | 452,2 | 5,48 |
| 3. | 2-metoxi-N-(3-{4-[4-(3-metoxifenoxi)-3-metilfenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)-acetamid | B | 483,2 | 6,72 |
| 4. | E-ciklopropánkarbonsav-(3-{4-[3-klór-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenilamino]kinazolin-6-il}allil)amid | G | 485,7 | 5,77 |
| 5. | E-N-(3-{4-[3-klór-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenilamino]kinazolin-6-il}allil)acetamid | G | 460,0 | 5,01 |
| 6. | E-5-metilizoxazol-3-karbonsav-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]-kinazolin-6-il}allil)amid | G | 507,2 | 6,04 |
| 7. | E-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)-fenilamino]kinazolin-6-il}allil)-karbaminsav-metilészter | G | 442,3 | 5,60 |
| 8. | 3-metoxipirrolidin-1-karbonsav-(1,1-dimetil-3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)amid | D | 551,3 | 6,27 |
| 9. | E-2-metoxi-N-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}-allil)acetamid | G | 470,1 | 5,05 |
| 10. | 1-etil-3-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)-fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)karbamid | D | 453,1 | 5,16 |
| 11. | E-ciklopropánkarbonsav-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}allil)amid | G | 466,1 | 5,41 |
| 12. | 1-(3-{4-[3-klór-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)-3-etilkarbamid | D | 473,2 | 5,45 |
| 13. | 2-dimetilamino-N-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)-fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)acetamid | C | 467,3 | 4,15 |



| A példa sorsz. | A vegyület neve | Módszer | LRMS | HPLC, szobahőmérséklet |
|----------------|---|---------|-------|------------------------|
| 14. | [3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenil]-(6-piperidin-4-iletinilkinazolin-4-il)amin | A | 236,6 | 4,35 |
| 15. | (3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenil-amino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)karbaminsav-metilészter | B | 440,3 | 5,61 |
| 16. | 3-metilizoxazol-5-karbonsav-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)amid | B | 505,4 | 6,05 |

17. példa

Az erbB1 receptor autofoszforilezés és erbB2 receptor autofoszforilezés gátlásában mutatott IC₅₀-értékeket meghatározzuk az alábbiakban ismertetésre kerülő *in vitro* sejtkísérletekben. A következő táblázat mutatja a kis molekulák szelektivitását az erbB2 tirozin kináz vonatkozásában az erbB1 tirozin kinázhoz képest az erbB2:erbB1 szelektivitási arány formájában. A második oszlopban megadjuk minden egyes kis molekula erbB2 receptor vonatkozásában mutatott hatékonyságát (IC₅₀) a következő rendszer szerint: *** < 20 nM; ** 21-50 nM; és * = 51-100 nM. Az alábbiakban ismertetésre kerülő kis molekulájú vegyületek mind hatékony és nagy mértékben szelektív inhibitorok az erbB2 receptor tirozin kináz vonatkozásában.

| A vegyület neve | erbB2/erbB1 arány | Hatékonyság | Előáll. módszer | A pld. sorsz. |
|--|-------------------|-------------|-----------------|---------------|
| N-{3-[4-(5-Metil-6fenoxi-piridin-3-ilamino)-kinazolin-6-il]prop-2-inil}-2-oxopropionam ide | 101 | *** | B | 1 |
| E-ciklopropánkarbonsav-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)-fenilamino]kinazolin-6-il}allil)amid | 658 | ** | G | 2 |
| 2-metoxi-N-(3-{4-[4-(3-metoxifenoxi)-3-metil-fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)acetamid | 103 | ** | B | 3 |
| E-ciklopropánkarbonsav-(3-{4-[3-klór-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}allil)amid | 142 | ** | G | 4 |
| E-N-(3-{4-[3-klór-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenilamino]kinazolin-6-il}allil)acetamid | 108 | ** | G | 5 |
| E-5-metilizoxazol-3-karbonsav-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}-allil)amid | 437 | *** | G | 6 |



| A vegyület neve | erbB2/erbB 1 arány | Haté- konyság | Előáll. módszer | A pld. sorsz. |
|---|-----------------------|------------------|--------------------|------------------|
| E-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]-kinazolin-6-il} allil)karbamsav-metilészter | 1133 | ** | G | 7 |
| 3-metoxipirrolidin-1-karbonsav-(1,1-dimetil-3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-loxi)fenilamino]-kinazolin-6-il} prop-2-inil)amid | 308 | * | D | 8 |
| E-2-metoxi-N-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il} allil)acetamid | 116 | ** | G | 9 |
| 1-etil-3-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)-fenilamino]kinazolin-6-il} prop-2-inil)karbamid | 112 | ** | D | 10 |
| E-ciklopropánkarbonsav-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il} allil)amid | 122 | ** | G | 11 |
| 1-(3-{4-[3-klór-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]-kinazolin-6-il} prop-2-inil)-3-etil-karbamid | 121 | ** | D | 12 |
| 2-dimetilamino-N-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il} prop-2-inil)acetamid | 182 | *** | C | 13 |
| [3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenil]-(6-piperidin-4-iletinil-kinazolin-4-il)amin | 196 | ** | A | 14 |
| (3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il} prop-2-inil)-karbaminsav-metilészter | 140 | * | B | 15 |
| 3-Metilizoxazol-5-karbonsav-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}-prop-2-inil)amid | 216 | ** | B | 16 |



Szabadalmi igénypontok

1. Kis molekulájú erbB2 inhibitor, amelynek erbB2 szelektivitása erbB1-hez képest 50 és 1500 közötti.
- 5 2. Az 1. igénypont szerinti kis molekulájú erbB2 inhibitor, amelynek erbB2 szelektivitása erbB1-hez képest 60 és 1200 közötti.
3. A 2. igénypont szerinti kis molekulájú erbB2 inhibitor, amelynek erbB2 szelektivitása erbB1-hez képest 80 és 1000 közötti.
- 10 4. A 3. igénypont szerinti kis molekulájú erbB2 inhibitor, amelynek erbB2 szelektivitása erbB1-hez képest 90 és 500 közötti.
5. A 4. igénypont szerinti kis molekulájú erbB2 inhibitor, amelynek erbB2 szelektivitása erbB1-hez képest 100 és 300 közötti.
6. Az 5. igénypont szerinti kis molekulájú erbB2 inhibitor, amelynek erbB2 szelektivitása erbB1-hez képest 110 és 200 közötti.
- 15 7. A 6. igénypont szerinti kis molekulájú erbB2 inhibitor, amelynek IC₅₀-értéke kisebb, mint mintegy 50 nM.
8. Kis molekulájú, erbB1-hez képest 50 és 1500 közötti erbB2 szelektivitású erbB2 inhibitor alkalmazása emlősöknél abnormális sejtnövekedés kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.
- 20 9. A 8. igénypont szerinti alkalmazás, ahol erbB2 inhibitorként a következőkben felsorolt vegyületek, valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói, szolvátjai és prodrugjai közül valamelyiket hasznosítjuk:
N-{3-[4-(5-metil-6-fenoxipiridin-3-ilamino)kinazolin-6-il]prop-2-inil}-2-oxopropionamid,
E-ciklopropánkarbonsav-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}-
25 allil)amid,
2-metoxi-N-(3-{4-[4-(3-metoxifenoxi)-3-metilfenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)-
acetamid,
E-ciklopropánkarbonsav-(3-{4-[3-klór-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}-
allil)amid,
30 E-N-(3-{4-[3-klór-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}allil)acetamid,
E-5-metil-izoxazol-3-karbonsav-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]-
kinazolin-6-il}allil)amid,
E-3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}allil)-karbaminsav-metilészter,

- 3-metoxipirrolidin-1-karbonsav-(1,1-dimetil-3-{4-[3-metil-4-(6-etilpiridin-3-iloxi)-fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)amid,
 E-2-metoxi-N-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}allil)-acetamid,
- 5 1-etil-3-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)karbamid,
 E-ciklopropánkarbonsav-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}-allil)amid,
 1-(3-{4-[3-klór-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)-3-etilkarbamid,
 2-dimetilamino-N-(3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)-
 10 acetamid,
 3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenil)-(6-piperidin-4-iletinil-kinazolin-4-il)-amin,
 (3-{4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-il}prop-2-inil)karbaminsav-
 -metilészter, és
 3-metiloxazol-5-karbonsav-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]kinazolin-6-
 15 il}prop-2-inil)amid.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása emlősöknél rákos megbetegedések kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

11. A 10. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a rákos megbetegedés a következőben felsorolt megbetegedések valamelyike: tüdőrák, úgynevezett non-small cell lung (NSCL),
 20 csontrák, hasnyálmirigyrák, bőrrák, a fej vagy a nyak rákja, bőr- vagy intraokuláris melanóma, méhrák, petefészekrák, végbélrák, az anális régió rákja, gyomorrák, gasztrikus rák, vastagbélrák, mellrák, a petevezeték-karcinóma, méhnyálkahártya-karcinóma, méhnyak-
 -karcinóma, vagina-karcinóma, vulva-karcinóma, Hodgkin-kór, nyelöcső-rák, vékonybél-rák, az endokrin rendszer rákja, pajzsmirigyrák, mellékpajzsmirigy-rák, mellékvese-rák, lány szö-
 25 veti szarkóma, húgycső-rák, hímvessző-rák, prosztatara-k, krónikus vagy akut leukémia, limfociták limfómák, húgyhólyag-rák, veserák vagy húgyvezeték-rák, végbél-sejt karcinóma, vesemedence-karcinóma, a központi idegrendszer (CNS) neoplazmái, kolorektális rák (CRC), primer CNS-limfóma, gerincoszlop-tumorok, agyi stem-glioma, hipofízis-adenoma, vagy az előzőekben felsorolt rákos megbetegedések közül egy vagy több kombinációja.

30 12. Az 1. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása egy tumor elleni hatású ágenssel, és pedig mitotikus inhibitorok, alkilezőszerek, anti-metabolitok, beágyazódó antibiotikumok, növekedési faktor inhibitorok, sejtciklus inhibitorok, enzimek, topoizomeráz inhibitorok, biológiai választ módosító ágensek, antitestek, citotoxikus ágensek, antihormonok és antiandro-

gének közül megválasztott ágenssel kombinációban emlősöknél abnormális sejtnövekedés kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

13. Kis molekulájú, *in vitro* sejtvizsgálatban mérve erbB1-hez képest 50 és 1500 közötti erbB2 szelektivitású erbB2 inhibitor alkalmazása emlősöknél abnormális sejtnövekedés 5 kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

14. Kis molekulájú, erbB1-hez képest 50 és 1500 közötti erbB2 szelektivitású erbB2 inhibitor alkalmazása emlősöknél erB2 túlzott mértékű expresszálásával jellemezhető megbe- 10 tegedések kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

15. Kis molekulájú, erbB1-hez képest 50 és 1500 közötti erbB2 szelektivitású erbB2 10 inhibitor alkalmazása emlősöknél erB2 túlzott mértékű expresszálásával jellemezhető rákos megbetegedések kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

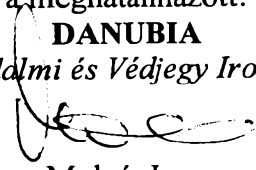
15

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

20


Molnár Imre
szabadalmi ügyvivő

25

30

35

1. reakcióvázlat

