



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **328178**

(13) **B1**

NORGE

(51) **Int Cl.**

A61K 41/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

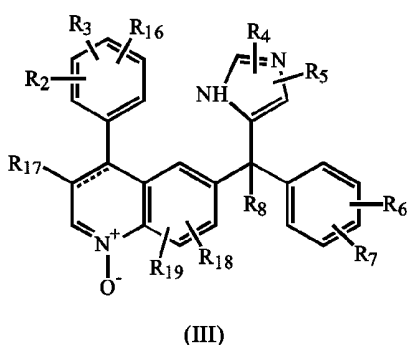
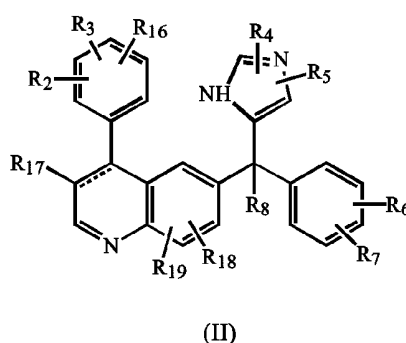
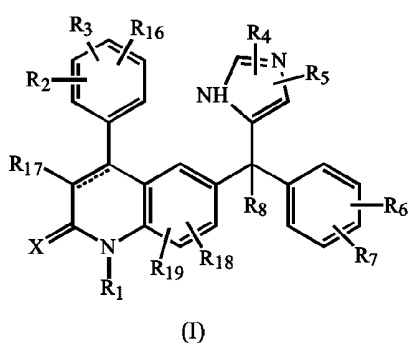
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20010082	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.06.30 PCT/EP99/04545
(22)	Inng.dag	2001.01.05	(85)	Videreføringsdag	2001.01.05
(24)	Løpedag	1999.06.30	(30)	Prioritet	1998.07.06, EP, 98202257 1998.12.18, EP, 98204330
(41)	Alm.tilgj	2001.01.05			
(45)	Meddelt	2009.12.28			
(73)	Innehaver	Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 BEERSE, BE			
(72)	Oppfinner	Robert Franciscus van Ginckel, Beerse, BE Wim Joanna Floren, Beerse, BE David William End, Spring House, PA, US Walter Boudewijn Leopold Wouters, c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 BEERSE, BE			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO			
(54)	Benevnelse	Anvendelse av farnesyl proteintransferaseinhibitorer for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning med in vivo radiosensibiliserende egenskaper			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 9738697 A1, US 5602184 A, WO 9721701 A1, BERNHARD, E.J. et al., The Farnesyltransferase Inhibitor FTI-277 Radiosensitizes H-ras-transformed Rat Embryo Fibroblasts, vol. 56, 1996, Cancer Research, side 1727-1730.			
(57)	Sammendrag				

Den foreliggende oppfinnelse vedrører funnet at farnesyl proteintransferaseinhibitorer har radiosensibiliserende egenskaper som gjør dem nyttige ved fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for administrasjon før, under eller etter bestråling av en tumor for behandling av cancer in vivo.

Foreliggende oppfinnelse vedrører funnet at farnesyl proteintransferaseinhibitorer har radiosensibiliserende egenskaper som gjør dem nyttige for å fremstille en farmasøytisk sammensetning for administrasjon før, under eller etter bestråling av en tumor for å behandle cancer *in vivo*.

WO-97/21701 beskriver fremstillingen, formuleringen og de farmasøytiske egenskaper til farnesyl proteintransferaseinhiberende (imidazoly-5-yl)metyl-2-kinolinon-derivater med formel (I), (II) og (III), samt intermediater med formel (II) og (III) som metaboliseres *in vivo* til forbindelsene med formel (I). Forbindelsene med formel (I), (II) og (III) er representert ved



de farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjonssalter og de stereokjemisk isomere former derav, hvori den stiplede linje representerer en valgfri binding;

X er oksygen eller svovel;

R¹ er hydrogen, C₁₋₁₂alkyl, Ar¹, Ar²C₁₋₆alkyl, kinolinyl

C₁₋₆alkyl, pyridylC₁₋₆alkyl, hydroksyC₁₋₆alkyl,
 C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkyl, mono- eller di(C₁₋₆alkyl)-
 aminoC₁₋₆alkyl, aminoC₁₋₆alkyl,
 eller et radikal med formel -Alk¹-C(=O)-R⁹, -Alk¹-S(O)-R⁹
 5 eller -Alk¹-S(O)₂-R⁹,

hvor Alk¹ er C₁₋₆alkandiyl,
 R⁹ er hydroksy, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, amino, C₁₋₈alkylamino eller C₁₋₈alkylamino substituert med
 C₁₋₆alkyloksykarbonyl;

10 R², R³ og R¹⁶ er hver uavhengig hydrogen, halo, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, hydroksyC₁₋₆alkyloksy, C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkyloksy, aminoC₁₋₆alkyloksy, mono- eller di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyloksy, Ar¹, Ar²C₁₋₆alkyl, Ar²oksy, Ar²C₁₋₆alkyloksy, hydroksykarbonyl,
 15 C₁₋₆alkyloksykarbonyl, trihalometyl, trihalometoksy, C₂₋₆alkenyl, 4,4-dimetyloksazoly; eller når i nærliggende stillinger R² og R³ tatt sammen kan danne et bivalent radikal med formel

20 -O-CH₂-O- (a-1),
 -O-CH₂-CH₂-O- (a-2),
 -O-CH=CH- (a-3),
 -O-CH₂-CH₂- (a-4),
 -O-CH₂-CH₂-CH₂- (a-5), eller
 -CH=CH-CH=CH- (a-6);

25 R⁴ og R⁵ er hver uavhengig hydrogen, halo, Ar¹, C₁₋₆alkyl, hydroksyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, C₁₋₆alkyltio, amino, hydroksykarbonyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, C₁₋₆alkyl S(O)C₁₋₆alkyl eller C₁₋₆alkyl S(O)₂C₁₋₆alkyl;

30 R⁶ og R⁷ er hver uavhengig hydrogen, halo, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, Ar²oksy, trihalometyl, C₁₋₆alkyltio, di(C₁₋₆alkyl)amino, eller når i nærliggende stillinger R⁶ og R⁷ tatt sammen kan danne et bivalent radikal med formel

-O-CH₂-O- (c-1), eller
 -CH=CH-CH=CH- (c-2);

R⁸ er hydrogen, C₁₋₆alkyl, cyano, hydroksykarbonyl,
 C₁₋₆alkyloksykarbonyl, C₁₋₆alkylkarbonylC₁₋₆alkyl, cy-
 5 anoC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksykarbonylC₁₋₆alkyl, karboksy-
 C₁₋₆alkyl, hydroksyC₁₋₆alkyl, aminoC₁₋₆alkyl, mono- eller
 di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl, imidazolyl, halo
 C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkyl, aminokarbonylC₁₋₆alkyl,
 eller et radikal med formel

10 -O-R¹⁰ (b-1),
 -S-R¹⁰ (b-2),
 -N-R¹¹R¹² (b-3),

hvor R¹⁰ er hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl, Ar¹,
 Ar²C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksykarbonylC₁₋₆alkyl, eller et
 15 radikal med formel -Alk²-OR¹³ eller -Alk²-NR¹⁴R¹⁵;

R¹¹ er hydrogen, C₁₋₁₂alkyl, Ar¹ eller Ar²C₁₋₆alkyl;

R¹² er hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₁₆alkylkarbonyl, C₁₋₆al-
 kyloksykarbonyl, C₁₋₆alkylaminokarbonyl, Ar¹, Ar²C₁₋₆alkyl,
 C₁₋₆alkylkarbonylC₁₋₆alkyl, en naturlig aminosyre,
 20 Ar¹karbonyl, Ar²C₁₋₆alkylkarbonyl, aminokarbonylkarbonyl,
 C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkylkarbonyl, hydroksy, C₁₋₆alkyloksy,
 aminokarbonyl, di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkylkarbonyl, amino,
 C₁₋₆alkylamino, C₁₋ Ar²C₁₋₆alkyl;

R¹⁵ er hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl, Ar¹ eller
 25 Ar²C₁₋₆alkyl;

R¹⁷ er hydrogen, halo, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy-
 karbonyl, Ar¹;

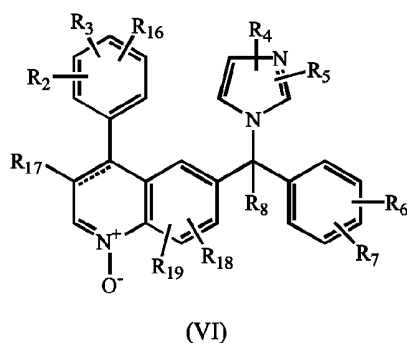
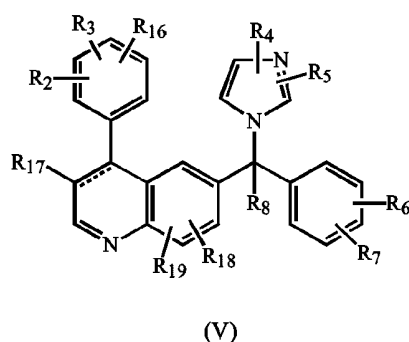
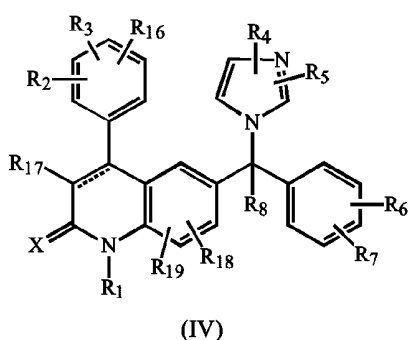
R¹⁸ er hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy eller halo;

R¹⁹ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl;

Ar¹ er fenyl eller fenyl substituert med C₁₋₆alkyl, hydroksoy, amino, C₁₋₆alkyloksy eller halo; og

Ar² er fenyl eller fenyl substituert med C₁₋₆alkyl, hydroksoy, amino, C₁₋₆alkyloksy eller halo.

5 WO-97/16443 vedrører fremstillingen, formuleringen og de farmasøytisk egenskaper til farnesyl proteintransferaseinhiberende forbindelser med formel (IV), samt intermediater med formel (V) og (VI) som metaboliseres *in vivo* til forbindelsene med formel (IV). Forbindelsene med formel (IV),
10 (V) og (VI) er representert ved



de farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjonssalter og de stereokjemisk isomere former derav, hvori

den stiplede linje representerer en valgfri binding;

X er oksygen eller svovel;

15 R¹ er hydrogen, C₁₋₁₂alkyl, Ar¹, Ar²C₁₋₆alkyl, kinolinylC₁₋

galkyl, pyridylC₁₋₆alkyl, hydroksyC₁₋₆alkyl,
C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkyl, mono- eller
di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl, aminoC₁₋₆alkyl,

5 eller et radikal med formel -Alk¹-C(=O)-R⁹, -Alk¹-S(O)-R⁹
eller -Alk¹-S(O)₂-R⁹,

hvor Alk¹ er C₁₋₆alkandiyl,

R⁹ er hydroksy, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, amino, C₁₋₈alkyl-
amino eller C₁₋₈alkylamino substituert med C₁₋₆alkyloksy-
karbonyl;

10 R² og R³ er hver uavhengig hydrogen, hydroksy, halo, cyano,
C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, hydroksyC₁₋₆alkyloksy, C₁₋₆al-
kyloksyC₁₋₆alkyloksy, aminoC₁₋₆alkyloksy, mono- eller
di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyloksy, Ar¹, Ar²C₁₋₆alkyl, Ar²-
oksy, Ar²C₁₋₆alkyloksy, hydroksykarbonyl, C₁₋₆alkyloksy-
15 karbonyl, trihalometyl, trihalometoksy, C₂₋₆alkenyl;
eller når i nærliggende stillinger R² og R³ tatt sammen
kan danne et bivalent radikal med formel

	-O-CH ₂ -O-	(a-1),
	-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	(a-2),
20	-O-CH=CH-	(a-3),
	-O-CH ₂ -CH ₂ -	(a-4),
	-O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	(a-5), eller
	-CH=CH-CH=CH-	(a-6);

R⁴ og R⁵ er hver uavhengig hydrogen, Ar¹, C₁₋₆alkyl,
25 C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, C₁₋₆alkyltio,
amino, hydroksykarbonyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl,
C₁₋₆alkylS(O)C₁₋₆alkyl eller C₁₋₆alkylS(O)₂C₁₋₆alkyl;

R⁶ og R⁷ er hver uavhengig hydrogen, halo, cyano, C₁₋₆
galkyl, C₁₋₆alkyloksy eller Ar²oksy;

30 R⁸ er hydrogen, C₁₋₆alkyl, cyano, hydroksykarbonyl, C₁₋

6alkyloksykarbonyl, C₁₋₆alkylkarbonylC₁₋₆alkyl, cyanoC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksykarbonylC₁₋₆alkyl, hydroksykarbonylC₁₋₆alkyl, hydroksyC₁₋₆alkyl, aminoC₁₋₆alkyl, mono- eller di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl, haloC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkyl, aminokarbonylC₁₋₆alkyl, Ar¹, Ar²C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyltioC₁₋₆alkyl;

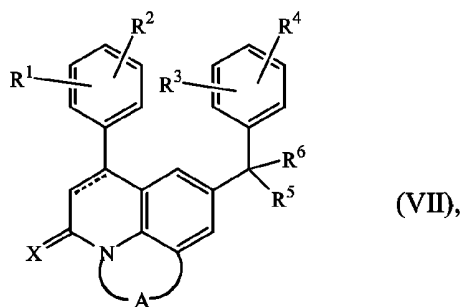
R¹⁰ er hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy eller halo;

R¹¹ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl;

Ar¹ er fenyl eller fenyl substituert med C₁₋₆alkyl, hydroksy, amino, C₁₋₆alkyloksy eller halo;

Ar² er fenyl eller fenyl substituert med C₁₋₆alkyl, hydroksy, amino, C₁₋₆alkyloksy eller halo.

PCT/EP98/01296, inngitt 3. mars 1998, vedrører fremstillingen, formuleringen og de farmasøytisk egenskaper til farnesyl proteintransferaseinhiberende forbindelser med formel (VII)



de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter og de stereokjemisk isomere former derav, hvori den stiplede linje representerer en valgfri binding;

X er oksygen eller svovel;

-A- er et bivalent radikal med formel

	-CH=CH-	(a-1),	-CH ₂ -S-	(a-6),
	-CH ₂ -CH ₂ -	(a-2),	-CH ₂ -CH ₂ -S-	(a-7),
	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	(a-3),	-CH=N-	(a-8),
	-CH ₂ -O-	(a-4),	-N=N-	(a-9), eller
5	-CH ₂ -CH ₂ -O-	(a-5),	-CO-NH-	(a-10);

hvor i valgfritt ett hydrogenatom kan være erstattet med C₁₋₄alkyl eller Ar¹;

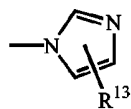
R¹ og R² er hver uavhengig hydrogen, hydroksy, halo, cyano, C₁₋₆alkyl, trihalometyl, trihalometoksy, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkyloksy, hydroksyC₁₋₆alkyloksy, C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkyloksy, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, aminoC₁₋₆alkyloksy, mono- eller di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyloksy, Ar², Ar²-C₁₋₆alkyl, Ar²-oksy, Ar²-C₁₋₆alkyloksy; eller når i nærliggende stillinger R¹ og R² tatt sammen kan danne et bivalent radikal med formel

	-O-CH ₂ -O-	(b-1),
	-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	(b-2),
	-O-CH=CH-	(b-3),
	-O-CH ₂ -CH ₂ -	(b-4),
20	-O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	(b-5), eller
	-CH=CH-CH=CH-	(b-6);

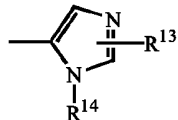
R³ og R⁴ er hver uavhengig hydrogen, halo, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, Ar³-oksy, C₁₋₆alkylytio, di(C₁₋₆alkyl)amino, trihalometyl, trihalometoksy, eller når i nærliggende stillinger R³ og R⁴ tatt sammen kan danne et bivalent radikal med formel

	-O-CH ₂ -O-	(c-1),
	-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	(c-2), eller
	-CH=CH-CH=CH-	(c-3);

R⁵ er et radikal med formel



(d-1),



(d-2),

hvor R^{13} er hydrogen, halo, Ar^4 , C_{1-6} alkyl, hydroksy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksy, C_{1-6} alkyltio, amino, C_{1-6} alkyloksykarbonyl, C_{1-6} alkylS(O) C_{1-6} alkyl eller C_{1-6} alkylS(O) $_2C_{1-6}$ alkyl;

R^{14} er hydrogen, C_{1-6} alkyl eller di(C_{1-4} alkyl)aminosulfonyl;

R^6 er hydrogen, hydroksy, halo, C_{1-6} alkyl, cyano, halo C_{1-6} alkyl, hydroksy C_{1-6} alkyl, cyano C_{1-6} alkyl, amino C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyltio C_{1-6} alkyl, aminokarbonyl C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksykarbonyl C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksykarbonyl, mono- eller di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkyl, Ar^5 , Ar^5-C_{1-6} alkyloksy C_{1-6} alkyl; eller et radikal med formel



hvor R^7 er hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, Ar^6 , Ar^6-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksykarbonyl C_{1-6} alkyl, eller et radikal med formel $-Alk-OR^{10}$ eller $-Alk-NR^{11}R^{12}$;

R^8 er hydrogen, C_{1-6} alkyl, Ar^7 eller Ar^7-C_{1-6} alkyl;

R^9 er hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyloksykarbonyl, C_{1-6} alkylaminokarbonyl, Ar^8 , Ar^8-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl- C_{1-6} alkyl, Ar^8 -karbonyl, Ar^8-C_{1-6} alkylkarbonyl, aminokarbonylkarbonyl, C_{1-6} alkyloksy C_{1-6} alkylkarbonyl, hydroksy, C_{1-6} alkyloksy, aminokarbonyl, di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkylkarbonyl, amino, C_{1-6} alkylamino, C_{1-6} alkylkarbonylamino,

eller et radikal med formel $-\text{Alk}-\text{OR}^{10}$ eller
 $-\text{Alk}-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

hvor Alk er C_{1-6} alkandiyl;

5

R^{10} er hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-
karbonyl, hydroksy C_{1-6} alkyl, Ar^9 eller
 $\text{Ar}^9-\text{C}_{1-6}$ alkyl;

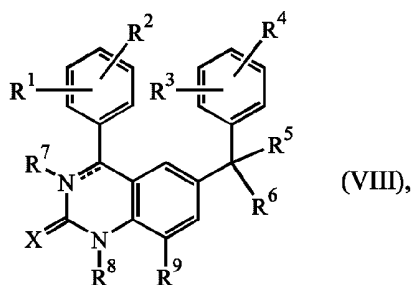
R^{11} er hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-
karbonyl, Ar^{10} eller $\text{Ar}^{10}-\text{C}_{1-6}$ alkyl;

10

R^{12} er hydrogen, C_{1-6} alkyl, Ar^{11} eller
 $\text{Ar}^{11}-\text{C}_{1-6}$ alkyl; og

Ar^1 til Ar^{11} er hver uavhengig valgt fra
fenyl; eller fenyl substituert med
halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksy eller
trifluormetyl.

15 PCT/EP98/02357, inngitt 17. april 1998, vedrører frem-
stillingen, formuleringen og de farmasøytisk egenskaper til
farnesyl proteintransferaseinhiberende forbindelser med
formel (VIII)



20 de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter og de ste-
reokjemisk isomere former derav, hvor

den stiplede linje representerer en valgfri binding;

X er oksygen eller svovel;

R¹ og R² er hver uafhængig hydrogen, hydroksy, halo, cyano, C₁-6alkyl, trihalometyl, trihalometoksy, C₂-6alkenyl, C₁-6alkyloksy, hydroksyC₁-6alkyloksy, C₁-6alkyloksyC₁-6alkyloksy, C₁-6alkyloksykarbonyl, aminoC₁-6alkyloksy, mono- eller di(C₁-6alkyl)aminoC₁-6alkyloksy, Ar¹, Ar¹C₁-6alkyl, Ar¹oksy eller Ar¹C₁-6alkyloksy;

R³ og R⁴ er hver uafhængig hydrogen, halo, cyano, C₁-6alkyl, C₁-6alkyloksy, Ar¹oksy, C₁-6alkylytio, di(C₁-6alkyl)amino, trihalometyl eller trihalometoksy;

R⁵ er hydrogen, halo, C₁-6alkyl, cyano, haloC₁-6alkyl, hydroksyC₁-6alkyl, cyanoC₁-6alkyl, aminoC₁-6alkyl, C₁-6alkyloksyC₁-6alkyl, C₁-6alkylytioC₁-6alkyl, aminokarbonylC₁-6alkyl, C₁-6alkyloksykarbonylC₁-6alkyl, C₁-6alkylkarbonylC₁-6alkyl, C₁-6alkyloksykarbonyl, mono- eller di(C₁-6alkyl)aminoC₁-6alkyl, Ar¹, Ar¹C₁-6alkyloksyC₁-6alkyl; eller et radikal med formel

-O-R¹⁰ (a-1),
-S-R¹⁰ (a-2),
-N-R¹¹R¹² (a-3),

hvor R¹⁰ er hydrogen, C₁-6alkyl, C₁-6alkylkarbonyl, Ar¹, Ar¹C₁-6alkyl, C₁-6alkyloksykarbonylC₁-6alkyl, eller et radikal med formel -Alk-OR¹³ eller -Alk-NR¹⁴R¹⁵;

R¹¹ er hydrogen, C₁-6alkyl, Ar¹ eller Ar¹C₁-6alkyl;

R¹² er hydrogen, C₁-6alkyl, C₁-6alkylkarbonyl, C₁-6alkyloksykarbonyl, C₁-6alkylaminokarbonyl, Ar¹, Ar¹C₁-6alkyl, C₁-6alkylkarbonylC₁-6alkyl, Ar¹karbonyl, Ar¹C₁-6alkylkarbonyl, aminokarbonylkarbonyl, C₁-6alkyloksyC₁-6alkylkarbonyl, hydroksy, C₁-6alkyloksy, aminokarbonyl,

di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkylkarbonyl, amino,
C₁₋₆alkylamino, C₁₋₆alkylkarbonylamino,
eller et radikal med formel -Alk-OR¹³ eller
-Alk-NR¹⁴R¹⁵;

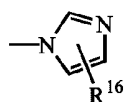
5 hvori Alk er C₁₋₆alkandiyl;

R¹³ er hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl, hydroksyC₁₋₆alkyl, Ar¹
eller Ar¹C₁₋₆alkyl;

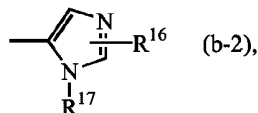
10 R¹⁴ er hydrogen, C₁₋₆alkyl, Ar¹ eller
Ar¹C₁₋₆alkyl;

R¹⁵ er hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl, Ar¹ eller Ar¹C₁₋₆alkyl;

R⁶ er et radikal med formel



(b-1),



(b-2),

15 hvori R¹⁶ er hydrogen, halo, Ar¹, C₁₋₆alkyl, hydroksyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, C₁₋₆alkyltio, amino, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, C₁₋₆alkyltioC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylS(O)C₁₋₆alkyl eller C₁₋₆alkylS(O)₂C₁₋₆alkyl;

20 R¹⁷ er hydrogen, C₁₋₆alkyl eller di(C₁₋₆alkyl)aminosulfonyl;

R⁷ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl forutsatt at den stiplede linje ikke representerer en binding;

R⁸ er hydrogen, C₁₋₆alkyl eller Ar²CH₂ eller Het¹CH₂;

R⁹ er hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy eller halo; eller

R⁸ og R⁹ tatt sammen for å danne et bivalent radikal med formel

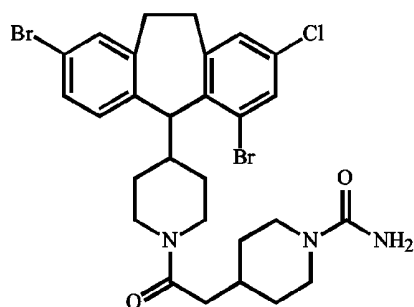
- 5 -CH=CH- (c-1),
 -CH₂-CH₂- (c-2),
 -CH₂-CH₂-CH₂- (c-3),
 -CH₂-O- (c-4), eller
 -CH₂-CH₂-O- (c-5);

Ar¹ er fenyl; eller fenyl substituert med 1 eller 2 substituenten hver uavhengig valgt fra halo, C₁-6alkyl, C₁-6alkyloksy eller trifluormetyl;
 10

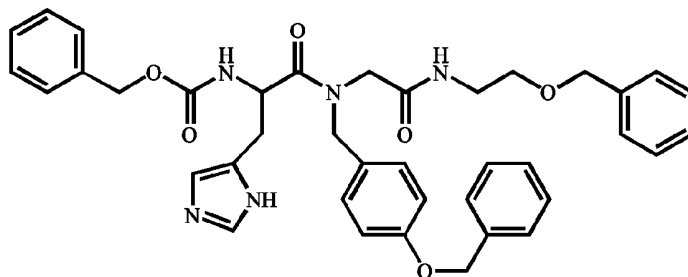
Ar² er fenyl; eller fenyl substituert med 1 eller 2 substituenten hver uavhengig valgt fra halo, C₁-6alkyl, C₁-6alkyloksy eller trifluormetyl; og

Het¹ er pyridinyl; pyridinyl substituert med 1 eller 2 substituenten hver uavhengig valgt fra halo, C₁-6alkyl, C₁-6alkyloksy eller trifluormetyl.
 15

Andre nyttige farnesyl proteintransferaseinhibitorer har strukturen :



SCH-66336



PD-169551

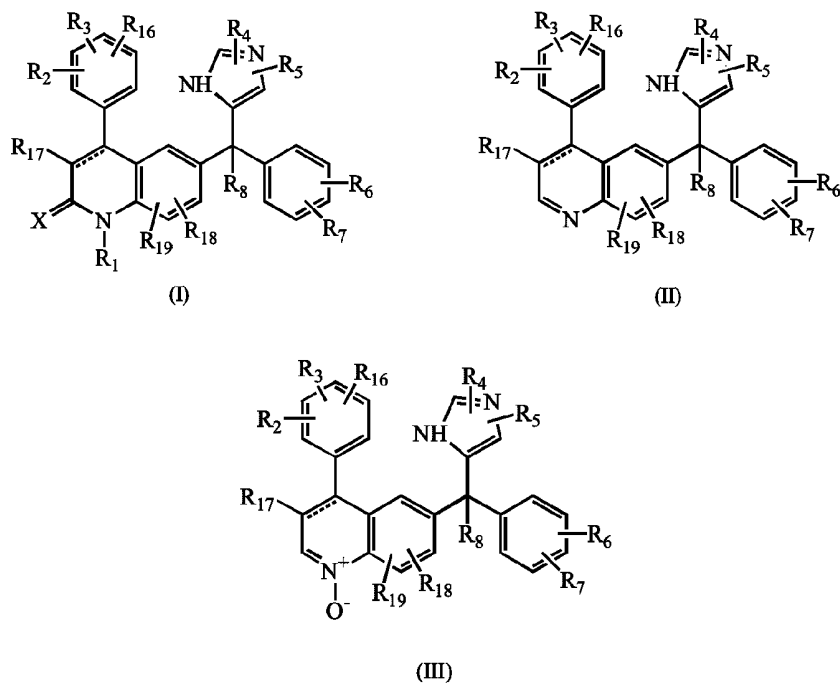
Disse farnesyl proteintransferaseinhibitorer minsker veksten av tumorer *in vivo* ved en direkte effekt på tumorcellevekst, men også indirekte, dvs. ved å inhibere angiogenese (Rak. J. et al, Cancer Research, 55, 4575-4580, 1995).

5 Følgelig undertrykker behandling med disse inhibitorer fast-tumorvekst *in vivo* i det minste delvis ved å inhibere angiogenese. Når dette er tilfellet, kunne man forvente at behandling med disse forbindelser kunne resultere i hypoksiske tumorer, som derved induserer eller forårsaker
10 økt radioresistens.

Uventet har vi nå funnet at dette ikke skjer. Tvert imot synes det som om administrasjon av farnesyl proteintransferaseinhibitorene beskrevet i WO-97/21701, sensibiliserer tumorceller *in vivo* for bestråling eller ioniserende stråling og dessuten, resensibiliserer radioresistente celler. Således er farnesyl proteintransferaseinhibitorene fra WO-97/21701 nyttige som *in vivo*
15 radiosensibiliserende (strålings-sensibiliserende eller strålingspotentierende) midler.

20 Den foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelsen av minst en farnesyl proteintransferaseinhibitor for fremstillingen av en farmasøytisk sammensetning som har radiosensibiliserende egenskaper for administrasjon før, under eller etter bestråling av en tumor for å behandle cancer *in vivo*, hvori farnesyl proteintransferaseinhibitoren er et
25 (imidazoly-5-yl)metyl-2-kinolinon-derivat med formel (I), eller en forbindelse med formel (II) eller (III) som

metaboliseres *in vivo* til forbindelsen med formel (I),
forbindelsene er representert ved



de farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjonssalter
og de stereokjemisk isomere former derav, hvori

5 den stiplede linje representerer en valgfri binding;

X er oksygen eller svovel;

R¹ er hydrogen, C₁₋₁₂alkyl, Ar¹, Ar²C₁₋₆alkyl, kinolinylC₁₋₆alkyl, pyridylC₁₋₆alkyl, hydroksyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkyl, mono- eller
10 di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl, aminoC₁₋₆alkyl,

eller et radikal med formel -Alk¹-C(=O)-R⁹, -Alk¹-S(O)-R⁹
eller -Alk¹-S(O)₂-R⁹,

hvor Alk¹ er C₁₋₆alkandiyl,

R^9 er hydroksy, C_1 -6alkyl, C_1 -6alkyloksy, amino, C_1 -6alkylamino eller C_1 -8alkylamino substituert med C_1 -6alkyloksykarbonyl;

R^2 , R^3 og R^{16} er hver uavhengig hydrogen, hydroksy, halo, cyano, C_1 -6alkyl, C_1 -6alkyloksy, hydroksy C_1 -6alkyloksy, C_1 -6alkyloksy C_1 -6alkyloksy, amino C_1 -6alkyloksy, mono- eller di(C_1 -6alkyl)amino C_1 -6alkyloksy, Ar^1 , Ar^2C_1 -6alkyl, Ar^2 oksy, Ar^2C_1 -6alkyloksy, hydroksykarbonyl, C_1 -6alkyloksykarbonyl, trihalometyl, trihalometoksy, C_2 -6alkenyl, 4,4-dimetyloksazolyl; eller

når i nærliggende stillinger R^2 og R^3 tatt sammen kan danne et bivalent radikal med formel

$-O-CH_2-O-$ (a-1),
 $-O-CH_2-CH_2-O-$ (a-2),
 $-O-CH=CH-$ (a-3),
 $-O-CH_2-CH_2-$ (a-4),
 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ (a-5), eller
 $-CH=CH-CH=CH-$ (a-6);

R^4 og R^5 er hver uavhengig hydrogen, halo, Ar^1 , C_1 -6alkyl, hydroksy C_1 -6alkyl, C_1 -6alkyloksy C_1 -6alkyl, C_1 -6alkyloksy, C_1 -6alkyltio, amino, hydroksykarbonyl, C_1 -6alkyloksykarbonyl, C_1 -6alkylS(O) C_1 -6alkyl eller C_1 -6alkylS(O) $_2C_1$ -6alkyl;

R^6 og R^7 hver uavhengig er hydrogen, halo, cyano, C_1 -6alkyl, C_1 -6alkyloksy, Ar^2 oksy, trihalometyl, C_1 -6alkyltio, di(C_1 -6alkyl)amino, eller

når i nærliggende stillinger R^6 og R^7 tatt sammen kan danne et bivalent radikal med formel

$-O-CH_2-O-$ (c-1), eller
 $-CH=CH-CH=CH-$ (c-2);

R^8 er hydrogen, C_{1-6} alkyl, cyano, hydroksykarbonyl, C_{1-6} alkyloksykarbonyl, C_{1-6} alkylkarbonyl C_{1-6} alkyl, cyano C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksykarbonyl C_{1-6} alkyl, karboksy C_{1-6} alkyl, hydroksy C_{1-6} alkyl, amino C_{1-6} alkyl, mono- eller
 5 di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkyl, imidazolyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksy C_{1-6} alkyl, aminokarbonyl C_{1-6} alkyl, eller et radikal med formel

-O- R^{10} (b-1),
 -S- R^{10} (b-2),
 10 -N- $R^{11}R^{12}$ (b-3),

hvor R^{10} er hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, Ar^1 , Ar^2C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksykarbonyl C_{1-6} alkyl, eller et radikal med formel - Alk^2-OR^{13} eller - $Alk^2-NR^{14}R^{15}$;

15 R^{11} er hydrogen, C_{1-12} alkyl, Ar^1 eller Ar^2C_{1-6} alkyl;

R^{12} er hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-16} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyloksykarbonyl, C_{1-6} alkylaminokarbonyl, Ar^1 , Ar^2C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl C_{1-6} alkyl, en naturlig aminosyre, Ar^1 karbonyl, Ar^2C_{1-6} alkylkarbonyl, aminokarbonylkarbonyl,
 20 C_{1-6} alkyloksy C_{1-6} alkylkarbonyl, hydroksy, C_{1-6} alkyloksy, aminokarbonyl, di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkylkarbonyl, amino, C_{1-6} alkylamino, C_{1-6} alkylkarbonylamino, eller et
 25 radikal med formel - Alk^2-OR^{13} eller - $Alk^2-NR^{14}R^{15}$;

hvor Alk^2 er C_{1-6} alkandiyl;

R^{13} er hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, hydroksy C_{1-6} alkyl, Ar^1 eller Ar^2C_{1-6} alkyl;

30 R^{14} er hydrogen, C_{1-6} alkyl, Ar^1 eller Ar^2C_{1-6} alkyl;

R^{15} er hydrogen, C_1 -6alkyl, C_1 -6alkylkarbonyl, Ar^1
eller Ar^2C_1 -6alkyl;

R^{17} er hydrogen, halo, cyano, C_1 -6alkyl, C_1 -
6alkyloksykarbonyl, Ar^1 ;

5 R^{18} er hydrogen, C_1 -6alkyl, C_1 -6alkyloksy eller halo;

R^{19} er hydrogen eller C_1 -6alkyl;

Ar^1 er fenyl eller fenyl substituert med C_1 -6alkyl,
hydroksy, amino, C_1 -6alkyloksy eller halo; og

10 Ar^2 er fenyl eller fenyl substituert med C_1 -6alkyl, hyd-
roksy, amino, C_1 -6alkyloksy eller halo.

I formel (I), (II) og (III), kan R^4 eller R^5 også være bun-
det til ett av nitrogenatomene i imidazolringen. I det
tilfellet er hydrogenet på nitrogenet erstattet med R^4 el-
ler R^5 og betydningen av R^4 og R^5 når de er bundet til ni-
15 trogenet er begrenset til hydrogen, Ar^1 , C_1 -6alkyl, hydrok-
sy C_1 -6alkyl, C_1 -6alkyloksy C_1 -6alkyl, C_1 -6alkyloksykarbonyl,
 C_1 -6alkylS(O) C_1 -6alkyl, C_1 -6alkylS(O) $_2C_1$ -6alkyl.

Som anvendt i de foregående definisjoner og heretter defi-
nerer halo fluor, klor, brom og jod; C_1 -6alkyl definerer
20 mettede hydrokarbonradikaler med rette og forgrenede kjeder
som har fra 1 til 6 karbonatomer slik som, for eksempel,
metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, heksyl og lignende; C_1 -
8alkyl omfatter de mettede hydrokarbonradikaler med rette
og forgrenede kjeder som definert i C_1 -6alkyl samt de
25 høyere homologer derav inneholdende 7 eller 8 karbonatomer
slik som, for eksempel heptyl eller oktyl; C_1 -12alkyl
omfatter igjen C_1 -8alkyl og de høyere homologer derav
inneholdende 9 til 12 karbonatomer, slik som, for eksempel,
nonyl, dekyll, undekyll, dodekyll; C_1 -16alkyl omfatter igjen
30 C_1 -12alkyl og de høyere homologer derav inneholdende 13 til
16 karbonatomer, slik som, for eksempel, tridekyll,

tetradekyl, pentadekyl og heksadekyl; C₂₋₆alkenyl definerer hydrokarbonradikaler med rett og forgrenet kjeder inneholdende en dobbeltbinding og som har fra 2 til 6 karbonatomer slik som, for eksempel, etenyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 3-metyl-2-butenyl, og lignende; C₁₋₆alkandiyl definerer bivalente mettede hydrokarbonradikaler med rette og forgrenede kjeder som har fra 1 til 6 karbonatomer, slik som, for eksempel, metylen, 1,2-etandiyl, 1,3-propandiyl, 1,4-butandiyl, 1,5-pentandiyl, 1,6-heksandiyl og de forgrenede isomerer derav. Begrepet "C(=O)" refererer til en karbonylgruppe, "S(O)" refererer til et sulfoksid og "S(O)₂" til et sulfon. Begrepet "naturlig aminosyre" refererer til en naturlig aminosyre som er bundet via en kovalent amidbinding dannet ved tap av et vannmolekyl mellom karboksylgruppen i aminosyren og aminogruppen i resten av molekylet. Eksempler på naturlige aminosyrer er glysin, alanin, valin, leucin, isoleucin, metionin, prolin, fenylalanin, tryptofan, serin, treonin, cystein, tyrosin, asparagin, glutamin, asparaginsyre, glutaminsyre, lysin, arginin, histidin.

De farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjonssalter som nevnt heri er ment å omfatte de terapeutisk aktive ikke-toksiske syre- og ikke-toksiske baseaddisjonssaltformer som forbindelsene med formel (I), (II) og (III) er i stand til å danne. Forbindelsene med formel (I), (II) og (III) som har basiske egenskaper kan konverteres til sine farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter ved behandling av baseformen med en passende syre. Passende syrer omfatter, for eksempel, uorganiske syrer slik som hydrohalosyrer, feks. salt- eller hydrobromsyre; svovelsyre; salpetersyre; fosforsyre og lignende syrer; eller organiske syrer slik som, for eksempel, eddik-, propan-, hydroksyeddik-, melke-, pyrodrue-, oksal-, malon-, rav- (dvs. butandisyre), malein-, fumar-, eple-, vin-, sitron-, metansulfon-, etansulfon-, benzensulfon-, p-toluensulfon-, cyklam-, salisyl-, p-aminosalisyl-, pamoinsyre og lignende syrer.

Forbindelsene med formel (I), (II) og (III) som har sure egenskaper kan konverteres til sine farmasøytisk akseptable baseaddisjonssalter ved behandling av syreformen med en passende organisk eller uorganisk base. Passende base-saltformer omfatter, for eksempel, ammoniumsaltene, alkali- og jordalkalimetallsaltene, feks. litium-, natrium-, kalium-, magnesium-, kalsiumsaltene og lignende, salter med organiske baser, feks. benzathin-, N-metyl-D-glukamin-, hydrabaminsaltene, og salter med aminosyrer slik som, for eksempel, arginin, lysin og lignende.

Begrepene syre- eller baseaddisjonssalt omfatter også hydrater og solventaddisjonsformene som forbindelsene med formel (I), (II) og (III) er i stand til å danne. Eksempler på slike former er feks. hydrater, alkoholater og lignende.

Begrepet stereokjemisk isomere former av forbindelser med formel (I), (II) og (III), som anvendt tidligere, definerer alle mulige forbindelser laget av de samme atomer bundet med den samme bindingssekvens, men som har forskjellige tredimensjonale strukturer hvilke ikke er ombyttbare, som forbindelsene med formel (I), (II) og (III) kan inneha. Med mindre annet er nevnt eller indikert, omfatter den kjemiske angivelse av en forbindelse blandingen av alle mulige stereokjemisk isomere former som forbindelsen kan ha. Blanding kan inneholde alle diastereomerer og/eller enantiomerer med basismolekylstrukturen av forbindelsen. Alle stereokjemisk isomere former av forbindelsene med formel (I), (II) og (III) både i ren form eller i blanding med hverandre er ment å være omfattet innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse.

Noen av forbindelsene med formel (I), (II) og (III) kan også eksistere i sine tautomere

former. Slike former selv om de ikke er eksplisitt indikert i formelen over er ment å være inkludert innen rammen av den foreliggende oppfinnelse.

Når som helst begrepet "forbindelser med formel (I), (II) og (III)" anvendes heretter er det ment å inkludere også de farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjonssalter og alle stereoisomere former.

Fortrinnsvis er substituenten R^{18} plassert i 5- eller 7-stillingen på kinolinonenheten og substituenten R^{19} er plassert i 8-stillingen når R^{18} er i 7-stillingen.

Interessante forbindelser er de forbindelser med formel (I) hvori X er oksygen.

Også interessante forbindelser er de forbindelser med formel (I) hvori den stiplede linje representerer en binding, for på den måten å danne en dobbeltbinding.

En annen gruppe interessante forbindelser er de forbindelser med formel (I) hvori R^1 er hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksy C_{1-6} alkyl, di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkyl, eller et radikal med formel $-Alk^1-C(=O)-R^9$, hvori Alk^1 er metylen og R^9 er C_{1-8} alkylamino substituert med C_{1-6} alkyloksykarbonyl.

Enda en annen gruppe interessante forbindelser er de forbindelser med formel (I) hvori R^3 er hydrogen eller halo; og R^2 er halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkyloksy, trihalometoksy eller hydroksy C_{1-6} alkyloksy.

En ytterligere gruppe interessante forbindelser er de forbindelser med formel (I) hvori R^2 og R^3 er i nærliggende stillinger og tatt sammen for å danne et bivalent radikal med formel (a-1), (a-2) eller (a-3).

Enda en videre gruppe interessante forbindelser er de forbindelser med formel (I) hvori R^5 er hydrogen og R^4 er hydrogen eller C_{1-6} alkyl.

Enda en annen gruppe interessante forbindelser er de forbindelser med formel (I) hvori R^7 er hydrogen; og R^6 er C_{1-6} alkyl eller halo, fortrinnsvis klor, spesielt 4-klor.

En spesiell gruppe forbindelser er de forbindelser med formel (I) hvori R^8 er hydrogen, hydroksy, halo C_{1-6} alkyl, hydroksy C_{1-6} alkyl, cyano C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksykarbonyl-
 C_{1-6} alkyl, imidazolyl, eller et radikal med formel $-NR^{11}R^{12}$
 hvori R^{11} er hydrogen eller C_{1-12} alkyl og R^{12} er hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksy, hydroksy, C_{1-6} alkyloksy C_{1-6} alkylkarbonyl, eller et radikal med formel $-Alk^2-OR^{13}$ hvori R^{13} er hydrogen eller C_{1-6} alkyl.

Foretrukne forbindelser er de forbindelser hvori R^1 er hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksy C_{1-6} alkyl, di(C_{1-6} alkyl)-amino C_{1-6} alkyl, eller et radikal med formel $-Alk^1-C(=O)-R^9$, hvori Alk^1 er metylen og R^9 er C_{1-8} alkylamino substituert med C_{1-6} alkyloksykarbonyl; R^2 er halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkyloksy, trihalometoksy, hydroksy C_{1-6} alkyloksy eller Ar^1 ; R^3 er hydrogen; R^4 er metyl bundet til nitrogenet i 3-stilling på imidazolen; R^5 er hydrogen; R^6 er klor; R^7 er hydrogen; R^8 er hydrogen, hydroksy, halo C_{1-6} alkyl, hydroksy C_{1-6} alkyl, cyano C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksykarbonyl-
 C_{1-6} alkyl, imidazolyl, eller et radikal med formel $-NR^{11}R^{12}$
 hvori R^{11} er hydrogen eller C_{1-12} alkyl og R^{12} er hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksy, C_{1-6} alkyloksy C_{1-6} alkylkarbonyl, eller et radikal med formel $-Alk^2-OR^{13}$ hvori R^{13} er C_{1-6} alkyl; R^{17} er hydrogen og R^{18} er hydrogen.

Mest foretrukne forbindelser er

4-(3-klorfenyl)-6-[(4-klorfenyl)hydroksy(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]-1-metyl-2(1*H*)-kinolinon;

6-[amino(4-klorfenyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-5-ylmetyl]-4-(3-klorfenyl)-1-metyl-2(1*H*)-kinolinon;

6-[(4-klorfenyl)hydroksy(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]-4-(3-etoksyfenyl)-1-metyl-2(1*H*)-kinolinon;

5 6-[(4-klorfenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]-4-(3-etoksyfenyl)-1-metyl-2(1*H*)-kinolinon monohydroklorid · monohydrat;

6-[amino(4-klorfenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]-4-(3-etoksyfenyl)-1-metyl-2(1*H*)-kinolinon,

10 6-amino(4-klorfenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]-1-metyl-4-(3-propylfenyl)-2(1*H*)-kinolinon; en stereoisomer form derav eller et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt; og spesielt

(+)-(R)-6-[amino(4-klorfenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]-4-(3-klorfenyl)-1-metyl-2(1*H*)-kinolinon (Forbindelse 75 i tabell 1 i den eksperimentell del); eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.

Farnesyl proteintransferaseinhibitorer kan formuleres til farmasøytiske sammensetninger som kjent i faget; for forbindelsene med formel (I), (II) og (III) kan passende eksempler bli funnet i WO-97/21701. For å fremstille de tidligere nevnte farmasøytiske sammensetninger, kombineres en terapeutisk effektiv mengde av den spesielle forbindelse, valgfritt i addisjonssaltform, som den aktive ingrediens i
 25 tett blanding med farmasøytisk akseptable bærere, som kan ha en vid variasjon av former avhengig av preparatformen ønsket for administrasjon. Disse farmasøytiske sammensetninger administreres, ønskelig som enhetsdoseringsformer, oralt, parenteralt, perkutant, rektalt eller topisk for
 30 systemisk virkning, som er foretrukket, eller for topisk virkning. I tilfellet med orale flytende farmasøytiske preparater, omfattende løsninger, suspensjoner, siruper,

eliksirer og emulsjoner, kan ethvert av de vanlige farmasøytiske media, slik som, for eksempel, vann, glykoler, oljer, alkoholer og lignende, anvendes, mens derimot i tilfelle av orale faste farmasøytiske preparater, omfattende pulvere, piller, kapsler og tabletter, kan eksipienter slik som stivelser, sukkere, kaolin, smøremidler, bindemidler, desintegrerende midler og lignende anvendes. På grunn av deres enkle administrasjon, representerer tabletter og kapsler de mest fordelaktige orale enhetdoseringsformer, i hvilket tilfelle faste farmasøytiske bærere åpenbart anvendes. I tilfellet av injiserbare farmasøytiske sammensetninger, vil bæreren vanligvis omfatter sterilt vann, i det minste for en stor del, selv om andre ingredienser, slik som semipolare løsningmidler, kan inkluderes, for eksempel, for å hjelpe på løslighet. Eksempler på bærere for injiserbare løsninger omfatter saltvannsløsning, glukoseløsning eller en blanding av saltvanns- og glukoseløsning. Injiserbare løsninger inneholdende forbindelser med de tidligere nevnte formler kan også formuleres i en olje for forlenget virkning. Passende oljer for dette formål er, for eksempel, peanøttolje, sesamolje, bomullsfrøolje, maisolje, soyaolje, syntetiske glykerol-ester av langkjedede fettsyrer og blandinger av disse og andre oljer. For fremstillingen av injiserbare suspensjoner, kan passende flytende bærere, suspensjonsmidler og lignende anvendes. I sammensetningene egnet for perkutan administrasjon, omfatter bæreren valgfritt et penetrasjonsforsterkende middel og/eller et egnet fuktemiddel, valgfritt kombinert med egnede additiver av enhver natur i mindre proporsjoner, hvilke additiver ikke forårsaker noen signifikant skadelige effekter på huden. Additivene kan lette administrasjonen til huden og/eller kan være til hjelp for å fremstille de ønskede sammensetninger. Disse sammensetninger kan administreres på forskjellige måter, feks., som et transdermalt plaster, som en "spot-on", som en salve eller som en gel. I tilfellet av farmasøytiske sammensetninger for rektal administrasjon, kan enhver av de vanlige eksipienter anvendes, omfattende fettbaserte og

vannløslige eksipienter, valgfritt kombinert med passende additiver, slik som suspensjons- eller fuktemidler. Som passende sammensetninger for topisk applikasjon kan det nevnes alle sammensetninger vanligvis anvendt for topisk administrering av legemidler feks. kremer, geléer, forbin-

5 dinger, lotioner, sjampoer, tinkturer, pastaer, salver, balsamer, ovulumer, pulvere, inhalasjonsmidler, nese-sprayer, øyedråper og lignende. Semifaste sammensetninger slik som balsamer, kremer, geléer, salver og lignende vil

10 hensiktsmessig anvendes, men applikasjon av nevnte sammensetninger kan være, for eksempel, også ved aerosol, feks. med et drivmiddel slik som nitrogen, karbondioksid, et freon, eller uten et drivmiddel slik som en pumpespray eller dråper.

15 Det er spesielt fordelaktige å formulere de tidligere nevnte farmasøytiske sammensetninger i enhetsdoseringsform for å lette administrasjon og uniformitet av doseringen. Enhetsdoseringsform som anvendt i beskrivelsen og kravene heri refererer til fysisk diskrete enheter egnet som

20 enhetdoseringer, hver enhet inneholdende en på forhånd bestemt kvantitet aktiv ingrediens beregnet til å frembringen den ønskede terapeutiske effekt i assosiasjon med den krevede farmasøytiske bærer. Eksempler på slike enhetdoseringsformer er tabletter (inklusive skårene eller belagte

25 tabletter), kapsler, piller, pulverpakker, stikkpiller, ovulumer, kjeks, injiserbare løsninger eller suspensjoner, teskjefuller, spiseskjefuller og lignende, og segregerte multipler derav.

Fortrinnsvis administreres en terapeutisk effektiv mengde

30 av den farmasøytiske sammensetning omfattende en farnesyl proteintransferaseinhibitor oralt eller parenteralt. Den terapeutisk effektive mengde er mengden som effektivt sensibiliserer en tumor i en vert for bestråling. På basis av de inneværende data, synes det som om den farmasøytiske

35 sammensetning omfattende (+)-(R)-6-[amino(4-klorfenyl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4-(3-klorfenyl)-1-metyl-

2(1H)-kinolinon (forbindelse 75) som den aktive ingrediens kan administreres oralt i en mengde fra 10 opptil 1500 mg/m² daglig, enten som en enkelt dose eller oppdelt i mer enn en dose, eller mer spesielt i en mengde fra 100 til
5 1000 mg/m² daglig.

Bestråling betyr ioniserende stråling og spesielt gamma-stråling, spesielt den emittert av lineære akseleratorer eller av radionuklider som er i vanlig anvendelse i dag. Bestrålingen av tumoren med radionuklider kan være utvendig
10 eller innvendig.

Fortrinnsvis begynner administrasjonen av den farmasøytisk sammensetning opptil en måned, spesielt opptil 10 dager eller en uke, før bestrålingen av tumoren. Videre er det fordelaktige å fraksjonere bestrålingen av tumoren og opp-
15 rettholde administrasjonen av den farmasøytiske sammensetning i intervallet mellom den første og den siste bestrålingssesjon.

Mengden av farnesyl proteintransferaseinhibitor, bestrålingsdosen og periodisiteten av bestrålingsdosene vil av-
20 henge av en serie med parametere slik som tumortypen, dens plassering, pasientens reaksjon på kjemo- eller radioterapi og til sist bestemmer legen og radiologene i hvert individuelle tilfelle.

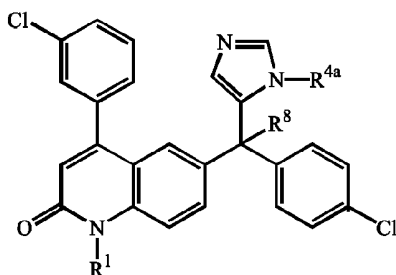
Eksempler på tumorer som kan inhiberes, men er ikke be-
25 grenset til, lungecancer (feks. adenokarsinom), pankreatiske cancere (feks. pankreatisk karsinom slik som, for eksempel eksokrint pankreatisk karsinom), koloncancere (feks. kolorektale karsinomer, slik som, for eksempel, kolonadenokarsinom og kolonadenom), hematopoietiske tumorer
30 av lymfoid herkomst (feks. akutt lymfocytisk leukemi, B-celle lymfom, Burkitts lymfom), myeloide leukemier (for eksempel, akutt myelogen leukemi (AML)), tyreoid follikulær cancer, myelodysplastisk syndrom (MDS), tumorer av mesenkymal opprinnelse (feks. fibrosarkomer og rhabdomyosar-

komer), melanomer, teratokarsinomer, nevroblastomer, gliomer, benign tumor i huden (feks. keratoakantomer), bryst karsinom, nyre karsinomer, ovarialt karsinom, blære karsinom og epidermalt karsinom.

5 Eksperimentell del

De følgende tabeller viser formlene til forbindelsene med formel (I), deres fysikalske data, og referanser til eksemplene i WO-97/21701 i henhold til hvilke forbindelsene det dreier seg om kan fremstilles. I det farmakologiske eksempel, er den strålings-sensibiliserende effekt til forbindelsene med formel (I) illustrert.

Tabell 1 :



Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	R ^{4a}	R ⁸	Fysikalske data
3	B.1	CH ₃	CH ₃	OH	smp. 233,6°C
4	B.3	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	smp. 140-160°C; .C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O
5	B.6	CH ₃	CH ₃	H	smp. 165°C; .C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O
6	B.5	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	smp. 180°C; .C ₂ H ₂ O ₄ .1/2H ₂ O
7	B.2	H	CH ₃	H	smp. 260°C
8	B.2	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	OH	-
9	B.4	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	OH	smp. 174°C
10	B.3	H	CH ₃	OCH ₂ COOC ₂ H ₅	smp. 185°C; .3/2C ₂ H ₂ O ₄
11	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	smp. 120°C

Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	R ^{4a}	R ⁸	Fysikalske data
12	B.7	CH ₃	CH ₃	CH ₃	smp. 210 °C; .C ₂ H ₂ O ₄
13	B.7	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	smp. 196 °C; .C ₂ H ₂ O ₄
14	B.13	CH ₃	CH ₃	NH ₂	smp. 220 °C
72	B.13	CH ₃	CH ₃	NH ₂	.3/2-(E)- C ₄ H ₄ O ₄
73	B.13	CH ₃	CH ₃	NH ₂	.2HCl
74	B.8b	CH ₃	CH ₃	NH ₂	(A)
75	B.8b	CH ₃	CH ₃	NH ₂	(+)
15	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₃ OH	smp. 135 °C
16	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	smp. 180 °C; .C ₂ H ₂ O ₄ .3/2(H ₂ O)
17	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₅	smp. 144 °C; .3/2(C ₂ H ₂ O ₄)
18	B.2	H	CH(CH ₃) ₂	OH	-
19	B.4	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	OH	smp. 254 °C
20	B.2	H	(CH ₂) ₂ OCH ₃	OH	smp. 112 °C
21	B.4	CH ₃	(CH ₂) ₂ OCH ₃	OH	smp. 192 °C
22	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OH	smp. 198 °C
23	B.8a	CH ₃	CH ₃	OH	smp. 150- 200 °C; (A); .C ₂ H ₂ O ₄
24	B.8a	CH ₃	CH ₃	OH	smp. 150- 200 °C; (B); .C ₂ H ₂ O ₄
25	B.11	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -CN	smp. 154 °C
27	B.2	H	(CH ₂) ₃ OCH ₃	OH	-
28	B.4	CH ₃	(CH ₂) ₃ OCH ₃	OH	smp. 196 °C; .H ₂ O
29	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₃ OCH ₂ CH ₃	smp. 105 °C; .3/2(H ₂ O)
31	B.2	H	CH ₃	OH	> 260 °C
32	B.6	CH ₃	(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	smp. 140 °C; .3/2(C ₂ H ₂ O ₄)
33	B.6	CH ₃	(CH ₂) ₃ OCH ₃	H	smp. 180 °C; .HCl
56	B.12	CH ₃	CH ₃	-NHCOCH ₃	.C ₂ H ₂ O ₄

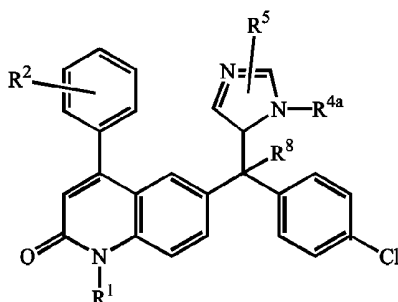
Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	R ^{4a}	R ⁸	Fysikalske data
58	B.11	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ COOCH ₂ CH ₃	.C ₂ H ₂ O ₄ .3/2 (H ₂ O)
60	B.11	CH ₃	CH ₃	1-imidazolyl	-
61	B.21	CH ₃	CH ₃	-NH-CH ₃	smp. 164 °C
65	B.2	H	(CH ₂) ₃ SOCH ₃	OH	.H ₂ O
66	B.13	CH ₃	CH ₃	-N(CH ₃) ₂	.2C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O smp. 160 °C
67	B.13	CH ₃	CH ₃	-NH-(CH ₂) ₂ OCH ₃	smp. 216 °C
68	B.13	CH ₃	CH ₃	-NH-(CH ₂) ₂ -OH	-
69	B.7	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ Cl	.2C ₂ H ₂ O ₄ smp. 220 °C
70	B.7	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ Br	-
71	*	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ OH	.2C ₂ H ₂ O ₄
76	B.4	- (CH ₂) ₂ OC H ₃	CH ₃	OH	smp. 150 °C
77	*	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	.2C ₂ H ₂ O ₄ smp. 166 °C
78	B.13	CH ₃	CH ₃	-NH-OCH ₃	smp. 170 °C
79	B.20	CH ₃	CH ₃	-NH-CONH ₂	.2H ₂ O
80	**	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ CONH ₂	-
81	B.13	CH ₃	CH ₃	-NH-OH	-
82	B.13	CH ₃	CH ₃	- NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	-
83	B.4	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	OH	.3/2C ₂ H ₂ O ₄ .3/2H ₂ O smp. 200 °C
84	*	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	.C ₂ H ₂ O ₄ smp. 210 °C
85	B.4	CH ₃	CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-
86	B.4	CH ₃	CH ₃	NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂	-
87	B.4	CH ₃	CH ₃	-NH(CH ₂) ₉ CH ₃	-
88	B.4	CH ₃	CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ NH ₂	-
89	B.20	CH ₃	CH ₃	-NHCOCH ₂ OCH ₃	.HCl smp. 220 °C
90	B.6	CH ₃	CH ₃	H	-

Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	R ^{4a}	R ⁸	Fysikalske data
91	B.20	CH ₃	CH ₃	-NHCOCH ₂ C ₆ H ₅	.C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O smp. 170°C
92	B.20	CH ₃	CH ₃	-NHCOC ₆ H ₅	smp. 242°C
93	B.20	CH ₃	CH ₃	-NHCOCONH ₂	.C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O smp. 186°C
94	B.13	CH ₃	CH ₃	-NHC ₆ H ₅	smp. 165°C

* : fremstilt ved funksjonell gruppetransformasjon av forbindelse 70

** : fremstilt ved funksjonell gruppetransformasjon av forbindelse 25

5 Tabell 2:



Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	R ²	R ^{4a}	R ⁵	R ⁸	Fysikalske data
1	B.1	CH ₃	H	CH ₃	H	OH	smp. >250°C
2	B.5	CH ₃	H	CH ₃	H	H	smp. 100-110°C
26	B.1	CH ₃	3-Cl	CH ₃	2-CH ₃	OH	smp. 200°C
30	B.6	CH ₃	3-Cl	CH ₃	2-CH ₃	H	smp. 120-140°C; .3/2 (C ₂ H ₂ O ₄) . H ₂ O
34	B.1	CH ₃	3-O-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	OH	smp. 190°C
35	B.6	CH ₃	3-O-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	H	smp. 160-180°C; .HCl.H ₂ O

Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	R ²	R ^{4a}	R ⁵	R ⁸	Fysikalske data
36	B.1	CH ₃	3-O-CH ₃	CH ₃	H	OH	smp. 210°C
37	B.1	CH ₃	3-O-(CH ₂) ₂ -CH ₃	CH ₃	H	OH	smp. 150-160°C
38	B.1	CH ₃	3-O-(CH ₂) ₃ -CH ₃	CH ₃	H	OH	smp. 150-160°C
49	B.1	CH ₃	4-O-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	OH	smp. 184,2°C
50	B.1	CH ₃	3-O-CH-(CH ₃) ₂	CH ₃	H	OH	smp. 147,1°C
51	B.6	CH ₃	3-O-(CH ₂) ₃ -CH ₃	CH ₃	H	H	smp. 164,2°C; .3/2 (C ₂ H ₂ O ₄)
52	B.6	CH ₃	3-O-(CH ₂) ₂ -CH ₃	CH ₃	H	H	.3/2 (C ₂ H ₂ O ₄)
53	B.6	CH ₃	3-O-CH-(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	smp. 133,9°C; .C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O
54	B.14	CH ₃	3-OH	CH ₃	H	OH	-
64	B.10	CH ₃	3-OH	CH ₃	H	OH	.HCl.H ₂ O
55	B.6	CH ₃	3-OH	CH ₃	H	H	smp. >250°C
57	B.1	CH ₃	2-OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OH	-
59	B.13	CH ₃	3-OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	NH ₂	-
95	B.8a	CH ₃	3-OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	NH ₂	(A)
96	B.8a	CH ₃	3-OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	NH ₂	(B)
62	B.15	CH ₃	3-O(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	OH	-
63	B.11	CH ₃	3-O(CH ₂) ₂ -OH	CH ₃	H	OH	-
97	B.1	CH ₃	3-CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OH	-
98	B.13	CH ₃	3-CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	NH ₂	smp. 240°C
99	B.1	CH ₃	3-(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	OH	-
100	B.13	CH ₃	3-(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	NH ₂	-
101	*	CH ₃	3-O-(CH ₂) ₂ OCH ₃	CH ₃	H	OH	.3/2 (C ₂ -H ₂ O ₄) smp. 193°C
102	B.1	CH ₃	3-CH ₃	CH ₃	H	OH	smp. >250°C
103	B.13	CH ₃	3-CH ₃	CH ₃	H	NH ₂	-
104	B.1	CH ₃	3-Br	CH ₃	H	OH	-
105	B.13	CH ₃	3-Br	CH ₃	H	NH ₂	-
106	B.1	CH ₃	3-O-CF ₃	CH ₃	H	OH	-
107	B.13	CH ₃	3-O-CF ₃	CH ₃	H	NH ₂	smp. 168°C
108	B.1	CH ₃	3-C ₆ H ₅	CH ₃	H	OH	-
109	B.13	CH ₃	3-C ₆ H ₅	CH ₃	H	NH ₂	-
110	B.1	CH ₃	3-F	CH ₃	H	OH	-

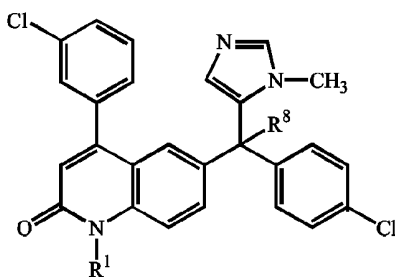
Forb. nr.	Eks. nr.	R ¹	R ²	R ^{4a}	R ⁵	R ⁸	Fysikalske data
111	B.13	CH ₃	3-F	CH ₃	H	NH ₂	smp. >250°C
112	B.1	CH ₃	3-(E)-CH=CH-CH ₃	CH ₃	H	OH	smp. >250°C
113	B.2	H	3-Cl	CH ₃	3-Cl	OH	-
114	B.4	CH ₃	3-Cl	CH ₃	3-Cl	OH	-
115	B.1	CH ₃	3-Cl	H	3-CH ₃	OH	-
116	B.4	CH ₃	3-Cl	CH ₃	3-CH ₃	OH	-
117	**	CH ₃	3-CN	CH ₃	H	OH	-
160	B.1	CH ₃	3-CF ₃	CH ₃	H	OH	-

* : fremstilt ved funksjonell gruppetransformasjon av forbindelse 54

** : fremstilt ved funksjonell gruppetransformasjon av forbindelse 104

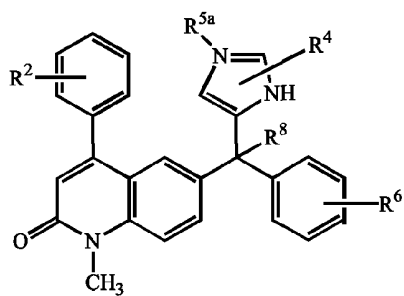
5

Tabell 3 :



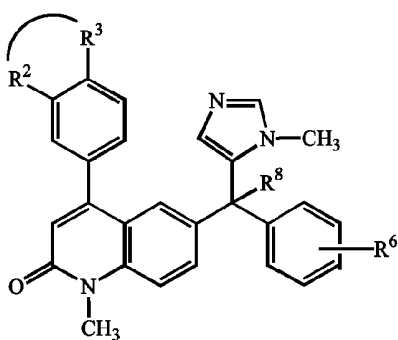
Forb nr.	Eks. nr.	R ¹	R ⁸	Fysikalske data
39	B.4	CH ₂ CONHCH(COOCH ₃)(CH ₂ CH(CH ₃) ₂)	H	smp. 240°C (S)
40	B.4	CH ₂ -2-kinolinyl	H	smp. 240°C; .2 HCl
41	B.4	CH ₂ CONHCH(COOCH ₃)(CH ₂ CH(CH ₃) ₂)	OH	smp. > 260°C (S)

Tabell 4 :



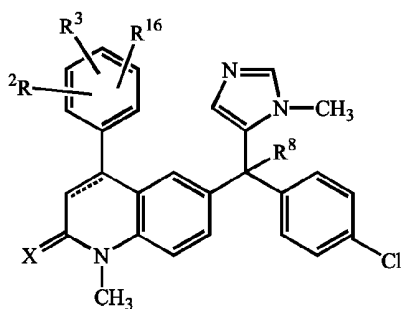
Forb. nr.	Eks. nr.	R²	R⁴	R⁵ᵃ	R⁶	R⁸	Fysikalske data
42	B.6	H	H	H	4-Cl	H	smp. 170°C; .C₂H₂O₄ .1/2 H₂O
43	B. 10	H	H	H	4-Cl	OH	smp. 180°C; .H₂O
44	B.5	H	H	CH₃	4-Cl	H	smp. 152°C
45	B.6	3-Cl	H	H	4-Cl	H	smp. 175°C; .C₂H₂O₄
46	B.5	3-Cl	H	CH₂CH₃	4-Cl	H	smp. 132°C; .C₂H₂O₄
47	B.5	3-Cl	H	CH₃	4-Cl	H	smp. 115°C; .3/2 C₂H₂O₄
48	B.9	3-Cl	H	CH₃	4-Cl	OH	smp. 230°C
118	B.4	3-Cl	3-CH₃	CH₃	4-Cl	OH	smp. 222°C

Tabell 5 :



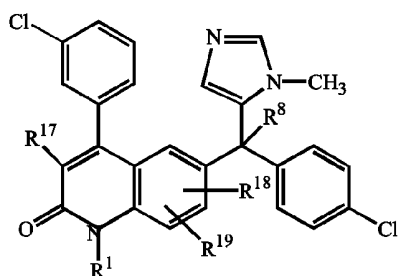
Forb. nr.	Eks. nr.	$-R^2-R^3-$	R^6	R^8
119	B.1	$-O-CH_2-O-$	4-Cl	OH
120	B.13	$-O-CH_2-O-$	4-Cl	NH_2
121	B.1	$-O-CH_2-CH_2-O-$	4-Cl	OH
122	B.13	$-O-CH_2-CH_2-O-$	4-Cl	NH_2
123	B.1	$-O-CH=CH-$	4-Cl	OH

Tabell 6 :



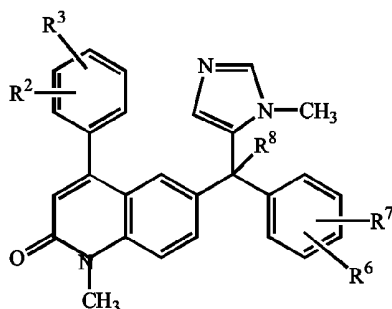
Forb. Nr.	Eks. nr.	X	-----	R^2	R^3	R^{16}	R^8	Fysikalske data
124	B.1	O	dobbel	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	OH	smp. 230°C
125	B.13	O	dobbel	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	NH_2	smp. 218°C
126	B.1	O	enkel	3-Cl	H	H	OH	.C ₂ H ₂ O ₄ smp. 160°C
127	B.1	O	enkel	3-Cl	H	H	OH	-
128	B.16	S	dobbel	3-Cl	H	H	H	-

Tabell 7 :



Forb. Nr.	Eks. nr.	R ¹	R ¹⁷	R ¹⁸	R ¹⁹	R ⁸	Fysikalske data
129	B.17	H	CN	H	H	H	-
130	B.4	CH ₃	CN	H	H	H	smp. 202°C
131	B.17	H	CN	H	H	OH	-
132	B.4	CH ₃	CN	H	H	OH	-
133	B.17	H	CN	H	H	-	-
						CH ₂ C N	
134	B.4	CH ₃	CN	H	H	-	smp. 138°C
						CH ₂ C N	
135	B.18	H	CH ₃	H	H	OH	-
136	B.4	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	-
137	B.13	CH ₃	CH ₃	H	H	NH ₂	smp. >250°C
138	B.18	H	C ₆ H ₅	H	H	H	-
139	B.4	CH ₃	C ₆ H ₅	H	H	H	3/2 (C ₂ H ₂ O ₄) smp. 180°C
140	B.18	H	C ₆ H ₅	H	H	OH	-
141	B.4	CH ₃	C ₆ H ₅	H	H	OH	-
142	B.13	CH ₃	C ₆ H ₅	H	H	NH ₂	-
143	B.13	CH ₃	Cl	H	H	NH ₂	-
144	B.17	H	-COOCH ₂ CH ₃	H	H	OH	-
145	B.4	CH ₃	-COOCH ₂ CH ₃	H	H	OH	-
146	B.1	CH ₃	H	8-CH ₃	H	OH	-
147	B.13	CH ₃	H	8-CH ₃	H	NH ₂	.H ₂ O
148	B.1	CH ₃	H	7-Cl	H	OH	-
149	B.1	CH ₃	H	7-CH ₃	H	OH	-
150	B.1	CH ₃	H	5-CH ₃	H	OH	-
151	B.1	CH ₃	H	8-OCH ₃	H	OH	-
161	B.1	CH ₃	H	7-CH ₃	8-CH ₃	OH	smp. 255°C

Tabell 8 :



Forb. Nr.	Eks. nr.	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Fysikalske data
152	B.1	3-OCH ₂ CH ₃	H	4-OCH ₂ CH ₃	H	OH	.3/2 (C ₂ H ₂ O ₄)
153	B.1	3-Cl	H	H	H	OH	-
154	B.1	3-Cl	H	4-CH ₃	H	OH	-
155	B.1	3-Cl	H	4-OCH ₃	H	OH	-
156	B.1	3-Cl	H	4-CF ₃	H	OH	-
157	B.1	3-Cl	H	2-Cl	4-Cl	OH	-
158	B.1	3-Cl	5-Cl	4-Cl	H	OH	-
159	B.1	3-O	H	4-Cl	H	OH	-
162	B.1	3-Cl	H	4-S-CH ₃	H	OH	smp. 169°C .C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O
163	B.1	3-Cl	H	4-N(CH ₃) ₂	H	OH	smp. dekom. > 172°C
164	B.1	3-Cl	H	-CH=CH-CH=CH- *		OH	.C ₂ H ₂ O ₄

* : R⁶ og R⁷ tatt sammen for å danne et bivalent radikal mellom stilling 3 og 4 på fenylenehet

Farmakologisk eksempel 1

- 5 Hann atymiske nakenmus som veide omtrent 22 til 25 g ble inokulert subkutant i det ingvinale området med 1×10^6 LoVo humane kolon-tumorceller (LoVo-celler) på dag 0. Etter tre uker som tillate tumorer å bli etablert (diameter omtrent 0,5 til 1 cm), ble behandling startet med løsningsmiddel eller forbindelse 75 via den orale rute, og
- 10 enten med eller uten et enkelt "skudd" bestråling på dag

32. Parametere for aktivitet var veksthastighet av tumor og tumorvektene på dag 42.

Forbindelse 75 ble løst i vann og surgjort med 1 N HCl-løsning til pH 2,5 og administrert oralt (po) som 0,1 ml av
5 forbindelsesløsning per 10 g musekroppsvekt to ganger daglig (bid). Den administrerte dose var enten 50 eller 100 mg forbindelse per kg kroppsvekt ; behandling gikk enten forutfor bestråling (dag 22-32), etter bestråling (dag 32-42) eller fortsatte gjennom hele eksperimentets varighet
10 (dag 22-42).|

Strålingsbehandling bestod av en enkelt dose med stråling på dag 32 med en dose på 7 Gy som stabiliserte tumorvekst i ubehandlede dyr, dvs. en dose som stoppet økningen i tumorvolum, men heller ikke forårsaket noen reduksjon i dens
15 størrelse.

Den følgende tabell (tabell 9) viser hver av delene som ble evaluert i eksperimentet. I hver del av eksperimentet ble 16 dyr ble inkludert. Kolonnen 'tumor (g)' inneholder medianen av tumorveksten til dyrene avlivet på dag 42 i
20 eksperimentet. Figur 1 og 2 representerer de observert data i grafisk form.

Figur 1 viser fordelingen av tumorvektene (g) til testdyrene som mottok 50 mpk testforbindelse (po, bid).

Figur 2 viser fordelingen av tumorvektene (g) til testdyrene som mottok 100 mpk testforbindelse (po, bid).
25

Den grå boksen i figurene viser 25-75 percentilene, den heltrukne svarte linje deri representerer medianen, linjene som strekker seg fra den grå boksen viser 10-90 percentilene og de svarte prikkene representerer "slengerene".
30 De romerske tallene tilsvarer gruppene med testdyr som identifisert i tabell 9.

Fra en statistisk analyse av dataene følger det at behandling med forbindelse 75 (både 50 og 100 mpk) potentierer effekten av bestråling, mer spesielt at forbehandling med forbindelse 75 (både 50 og 100 mpk) og bestråling reduseres
 5 tumorvekt på en statistisk signifikant måte (sammenlignet med bestråling alene).

Tabell 9

Gruppe	Forbindelse 75	behandlings-skjema	Bestråling	tumor (g)
I	løsningsmiddel	dag 22-42	ingen	0,475
II	50 mpk	dag 22-42	ingen	0,255
III	50 mpk	dag 22-32	ingen	0,273
IV	50 mpk	dag 32-42	ingen	0,295
V	100 mpk	dag 22-42	ingen	0,205
VI	100 mpk	dag 22-32	ingen	0,234
VII	100 mpk	dag 32-42	ingen	0,277
VIII	50 mpk	dag 22-42	7 Gy	0,207
IX	50 mpk	dag 22-32	7 Gy	0,156
				(p = 0,03) *
X	50 mpk	dag 32-42	7 Gy	0,259
XI	100 mpk	dag 22-42	7 Gy	0,164
				(p = 0,0317) *
XII	100 mpk	dag 22-32	7 Gy	0,141
				(p = 0,0022) *
XIII	100 mpk	dag 32-42	7 Gy	0,214
XIV	Løsningsmiddel	dag 22-42	7 Gy	0,256

* Mann-Whitney U test vs Gruppe XIV (bare radioterapi)

Eksempel 2

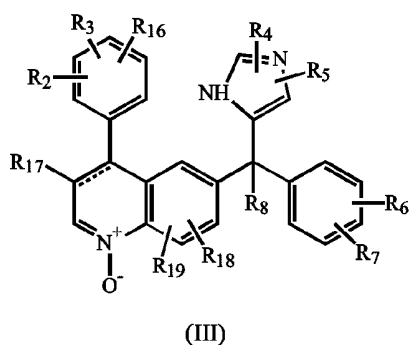
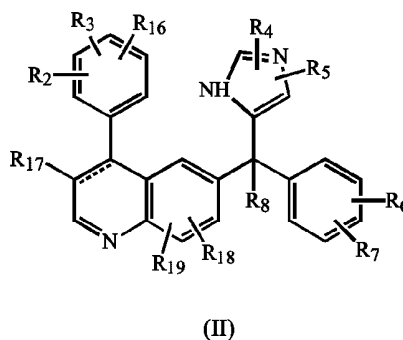
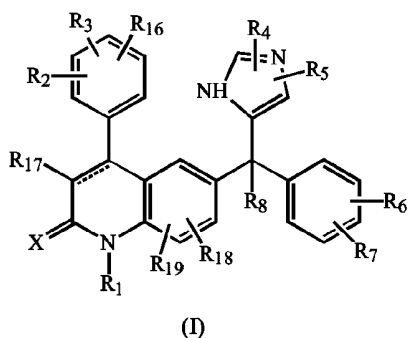
- 10 Radioresistente humane gliom-cellelinjer (SF763, U87, U251) ble behandlet med forbindelse 75, 48 timer før bestråling (2 Gy). Den administrerte dose var 0,4 nM for U251 og 2 nM for SF763 og U87.

Applisering av forbindelse 75 på cellene reduserte dramatisk overlevelse av cellene etter bestråling : for SF763 og U87, en avtaking i overlevelsesfraksjon på ca 55% ble demonstrert, mens for U251, var senkningen 25%.

- 5 Disse resultater demonstrerer at behandling med forbindelse 75 resensibiliserer radioresistente celler for bestråling.

Patentkrav

1. Anvendelse av minst en farnesyl proteintransferaseinhibitor for fremstillingen av en farmasøytisk sammensetning som har radiosensibiliserende egenskaper for administrasjon før, under eller etter bestråling av en tumor for behandling av cancer *in vivo*, hvori farnesyl proteintransferaseinhibitoren er en forbindelse med formel (I), eller en forbindelse med formel (II) eller (III) hvilke metaboliseres *in vivo* til en forbindelse med formel (I), forbindelsene er representert ved



en stereoisomer form derav, et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt derav, hvori

den stiplede linje representerer en valgfri binding;

X er oksygen eller svovel;

- 15 R¹ er hydrogen, C₁₋₁₂alkyl, Ar¹, Ar²C₁₋₆alkyl, kinolinylC₁₋₆alkyl, pyridylC₁₋₆alkyl, hydroksyC₁₋₆alkyl,

C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkyl, mono- eller di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl, aminoC₁₋₆alkyl,

eller et radikal med formel -Alk¹-C(=O)-R⁹, -Alk¹-S(O)-R⁹ eller -Alk¹-S(O)₂-R⁹,

5 hvori Alk¹ er C₁₋₆alkandiy1,

R⁹ er hydroksy, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, amino, C₁₋₈alkylamino eller C₁₋₈alkylamino substituert med C₁₋₆alkyloksykarbonyl;

10 R², R³ og R¹⁶ er hver uavhengig hydrogen, hydroksy, halo, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, hydroksyC₁₋₆alkyloksy, C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkyloksy, aminoC₁₋₆alkyloksy, mono- eller di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyloksy, Ar¹, Ar²C₁₋₆alkyl, Ar²oksy, Ar²C₁₋₆alkyloksy, hydroksykarbonyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, trihalometyl, trihalometoksy, 15 C₂₋₆alkenyl, 4,4-dimetyloksazoly1; eller

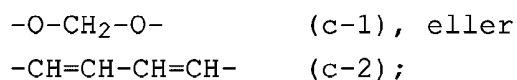
når i nærliggende stillinger R² og R³ tatt sammen kan danne et bivalent radikal med formel

20 -O-CH₂-O- (a-1),
-O-CH₂-CH₂-O- (a-2),
-O-CH=CH- (a-3),
-O-CH₂-CH₂- (a-4),
-O-CH₂-CH₂-CH₂- (a-5), eller
-CH=CH-CH=CH- (a-6);

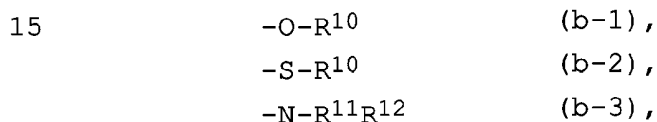
25 R⁴ og R⁵ er hver uavhengig hydrogen, halo, Ar¹, C₁₋₆alkyl, hydroksyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, C₁₋₆alkyltio, amino, hydroksykarbonyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, C₁₋₆alkylS(O)C₁₋₆alkyl eller C₁₋₆alkylS(O)₂C₁₋₆alkyl;

R⁶ og R⁷ hver uavhengig are hydrogen, halo, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, Ar²oksy, trihalometyl, C₁₋₆alkylytio, di(C₁₋₆alkyl)amino, eller

5 når i nærliggende stillinger R⁶ og R⁷ tatt sammen kan danne et bivalent radikal med formel



10 R⁸ er hydrogen, C₁₋₆alkyl, cyano, hydroksykarbonyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, C₁₋₆alkylkarbonylC₁₋₆alkyl, cyanoC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksykarbonylC₁₋₆alkyl, karboksyC₁₋₆alkyl, hydroksyC₁₋₆alkyl, aminoC₁₋₆alkyl, mono- eller di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl, imidazolyl, haloC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkyl, aminokarbonylC₁₋₆alkyl, eller et radikal med formel



20 hvori R¹⁰ er hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl, Ar¹, Ar²C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksykarbonylC₁₋₆alkyl, et radikal med formel -Alk²-OR¹³ eller -Alk²-NR¹⁴R¹⁵;

R¹¹ er hydrogen, C₁₋₁₂alkyl, Ar¹ eller Ar²C₁₋₆alkyl;

25 R¹² er hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₁₆alkylkarbonyl, C₁₋₆alkyloksykarbonyl, C₁₋₆alkylaminokarbonyl, Ar¹, Ar²C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonylC₁₋₆alkyl, en naturlig aminosyre, Ar¹karbonyl, Ar²C₁₋₆alkylkarbonyl, aminokarbonylkarbonyl, C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkylkarbonyl, hydroksy, C₁₋₆alkyloksy, aminokarbonyl, 30 di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkylkarbonyl, amino, C₁₋₆alkylamino, C₁₋₆alkylkarbonylamino,

eller et radikal med formel $-\text{Alk}^2-\text{OR}^{13}$ eller $-\text{Alk}^2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

hvor Alk^2 er C_{1-6} alkandyl;

5 R^{13} er hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, hydroksy C_{1-6} alkyl, Ar^1 eller $\text{Ar}^2\text{C}_{1-6}$ alkyl;

R^{14} er hydrogen, C_{1-6} alkyl, Ar^1 eller $\text{Ar}^2\text{C}_{1-6}$ alkyl;

10 R^{15} er hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, Ar^1 eller $\text{Ar}^2\text{C}_{1-6}$ alkyl;

R^{17} er hydrogen, halo, cyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksykarbonyl, Ar^1 ;

R^{18} er hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksy eller halo;

R^{19} er hydrogen eller C_{1-6} alkyl;

15 Ar^1 er fenyl eller fenyl substitueret med C_{1-6} alkyl, hydroksy, amino, C_{1-6} alkyloksy eller halo; og

Ar^2 er fenyl eller fenyl substitueret med C_{1-6} alkyl, hydroksy, amino, C_{1-6} alkyloksy eller halo.

20 2. Anvendelsen ifølge krav 1, hvor farnesyl proteintransferaseinhibitoren er en forbindelse med formel (I) og hvor X er oxygen.

3. Anvendelsen ifølge krav 1, hvor farnesyl proteintransferaseinhibitoren er en forbindelse med formel (I) og hvor den stiplede linje repræsenterer en binding.

25 4. Anvendelsen ifølge krav 1, hvor farnesyl proteintransferaseinhibitoren er en forbindelse med formel (I) og hvor

R¹ er hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkyl eller mono- eller di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl.

5. Anvendelsen ifølge krav 1, hvori farnesyl proteintrans-feraseinhibitoren er en forbindelse med formel (I) og hvori
5 R³ er hydrogen og R² er halo, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkyloksy, trihalometoksy eller hydroksyC₁₋₆alkyloksy.
6. Anvendelsen ifølge krav 1, hvori farnesyl proteintrans-feraseinhibitoren er en forbindelse med formel (I) og hvori
10 R⁸ er hydrogen, hydroksy, haloC₁₋₆alkyl, hydroksyC₁₋₆alkyl, cyanoC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksykarbonylC₁₋₆alkyl, imidazolyl, eller et radikal med formel -NR¹¹R¹² hvori R¹¹ er hydrogen eller C₁₋₁₂alkyl og R¹² er hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloksy, C₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkylkarbonyl, hydroksy, eller et radikal med formel -Alk²-OR¹³ hvori R¹³ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl.
- 15 7. Anvendelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er
- 4-(3-klorfenyl)-6-[(4-klorfenyl)hydroksy(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1-metyl-2(1H)-kinolinon,
6-[amino(4-klorfenyl)-1-metyl-1H-imidazol-5-ylmetyl]-4-(3-klorfenyl)-1-metyl-2(1H)-kinolinon;
- 20 6-[(4-klorfenyl)hydroksy(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4-(3-etoksy-fenyl)-1-metyl-2(1H)-kinolinon;
- 6-[(4-klorfenyl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4-(3-etoksyfenyl)-1-metyl-2(1H)-kinolinon monohydroklorid · monohydrat;
- 25 6-[amino(4-klorfenyl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4-(3-etoksyfenyl)-1-metyl-2(1H)-kinolinon, og
- 6-amino(4-klorfenyl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1-metyl-4-(3-propylfenyl)-2(1H)-kinolinon; en stereoisomer form derav eller et farmasøytisk akseptabelt syre- eller
30 baseaddisjonssalter derav.

8. Anvendelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er

(+)-(R)-6-[amino(4-klorfenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]-4-(3-klorfenyl)-1-metyl-2(1*H*)-kinolinon; eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.

- 5 9. Anvendelsen ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori en terapeutisk effektiv mengde av den farmasøytiske sammensetning administreres oralt, parenteralt, rektalt eller topisk.
- 10 10. Anvendelsen ifølge krav 8, hvori den farmasøytiske sammensetning administreres oralt i en mengde fra 10 til 1500 mg/m² daglig, enten som en enkelt dose eller oppdelt i mer enn en dose.
11. Anvendelsen ifølge krav 1, hvori bestrålingen er ioniserende bestråling.
- 15 12. Anvendelsen ifølge krav 1, hvori bestrålingen av tumoren er utvendig eller innvendig.
13. Anvendelsen ifølge krav 1, hvori administrasjonen av den farmasøytiske sammensetning begynner opptil en måned før bestrålingen av tumoren.
- 20 14. Anvendelsen ifølge krav 1, hvori bestrålingen av tumoren er fraksjonert og administrasjonen av den farmasøytiske sammensetning opprettholdes i intervallet mellom den første og den siste bestrålingssesjon.

Fig. 1

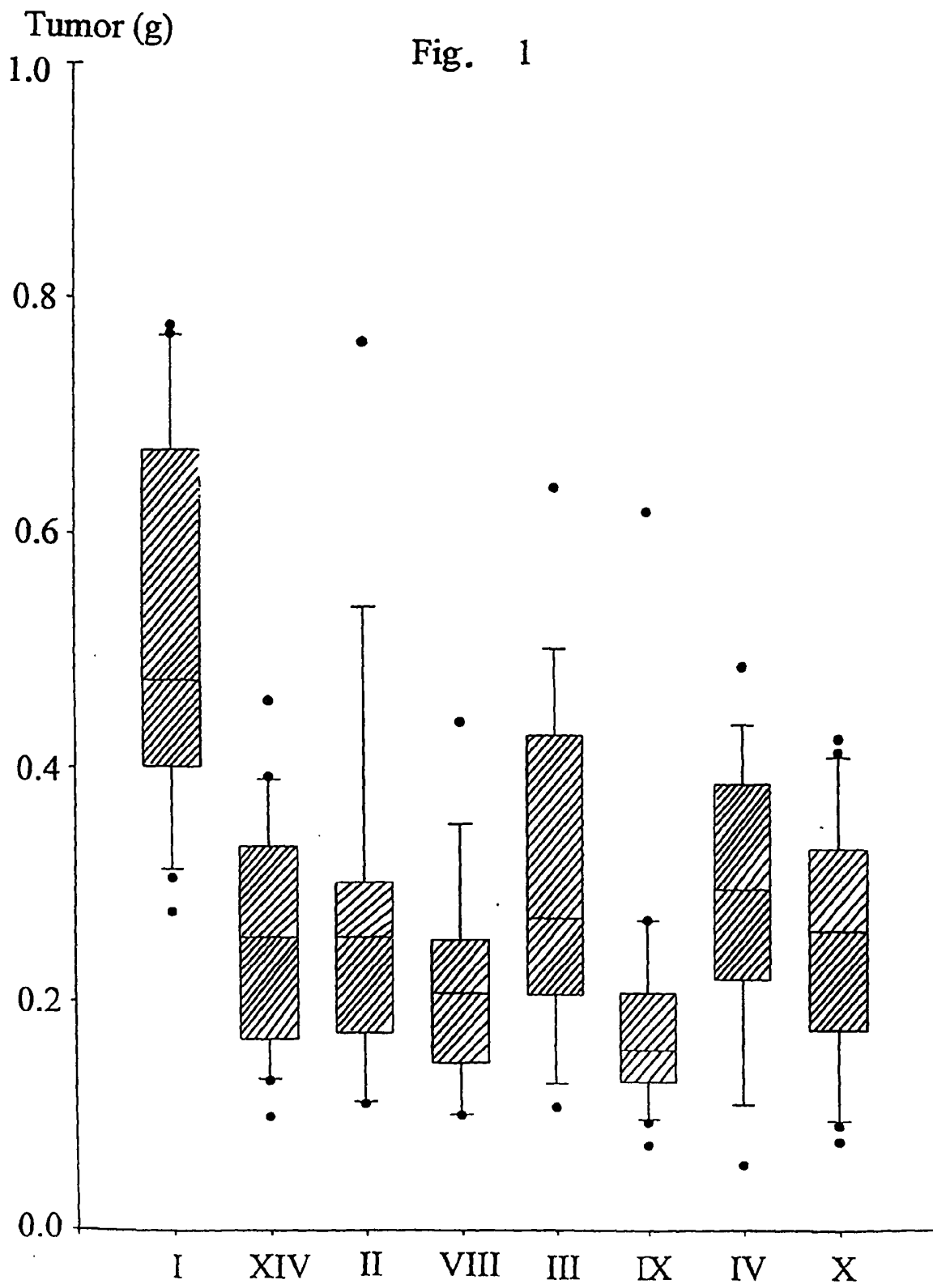


Fig. 2

