



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20000903A A2

HR P20000903A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **A 61 K 41/00**

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 28.12.2000.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.12.2001.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP99/04545

Datum podnošenja međunarodne prijave 30.06.1999.

(87) Broj međunarodne objave: WO 00/01411

Datum međunarodne objave 13.01.2000.

(31) Broj prve prijave: 98202257.6
98204330.9

(32) Datum podnošenja prve prijave: 06.07.1998.
18.12.1998.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP
EP

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelji:

Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE
Robert, Franciscus Van Ginckel, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE
Wim, Joanna Floren, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE
David, William End, Welsh and McKean Roads, Spring House 19477-0776,
PA, US
Walter, Boudewijn, Leopold Wouters, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE
CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(74) Punomoćnik:

(54) Naziv izuma: INHIBITORI FARNEZIL PROTEIN TRANSFERAZE KOJI IMAJU SVOJSTVA
RADIOSENSIBILIZACIJE IN VIVO

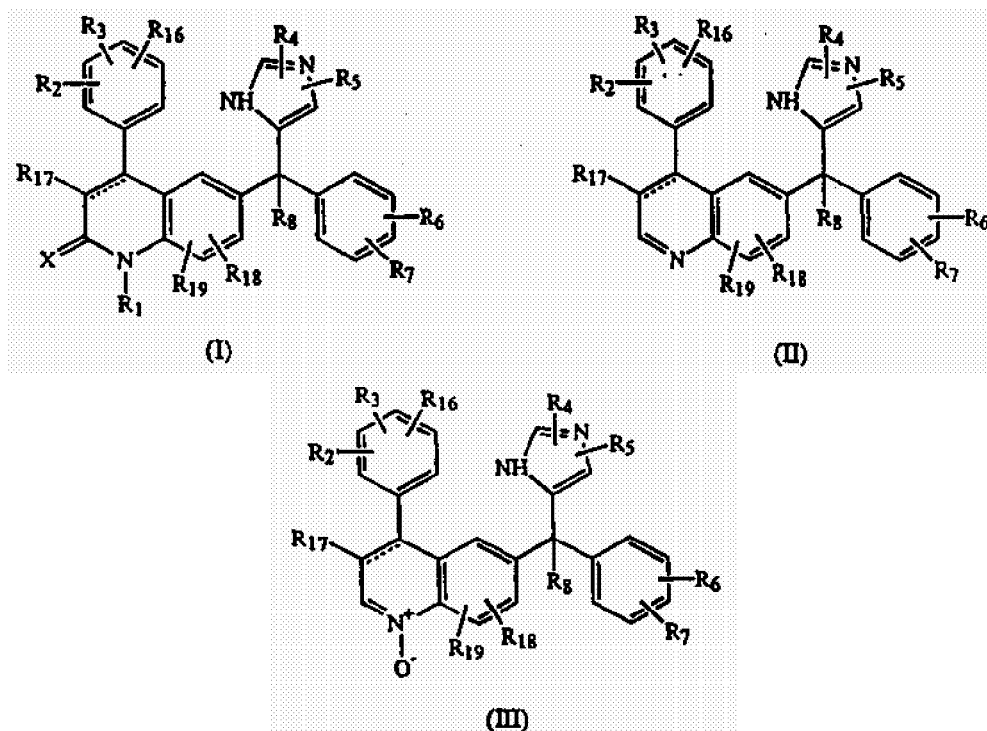
(57) Sažetak: Predloženi izum odnosi se na otkriće da inhibitori farnezil protein transferaze imaju svojstva radiosenzibilizacije, zbog čega se oni mogu upotrijebiti za proizvodnju farmaceutskog pripravka koji se daje prije, tijekom ili nakon ozračivanja tumora pri liječenju raka *in vivo*.

HR P20000903A A2

OPIS IZUMA

Predloženi izum odnosi se na otkriće da inhibitori farnezil protein transferaze imaju svojstva radiosenzibilizacije, zbog kojih se oni mogu upotrijebiti za proizvodnju farmaceutskog pripravka koji se aplicira prije, tijekom ili nakon ozračivanja tumora pri liječenju raka *in vivo*.

WO-97/21701 opisuje pripravljanje, formulaciju i farmaceutska svojstva derivata (imidazoli-5-il)metil-2-kinolinona formula (I), (II) i (III), kao i intermediate formula (II) i (III), koji inhibiraju farnezil protein transferazu i koji se mogu metabolizirati *in vivo* u spojeve formule (I). Spojevi formula (I), (II) i (III) jesu



i njihove farmaceutski prihvatljive kiseline ili bazične adicijske soli i njihovi stereokemijski izomerni oblici, u kojima točkasta linija predstavlja prema potrebi vezu;

X je kisik ili sumpor;

R¹ je vodik, C₁₋₁₂-alkil, Ar¹, Ar²-C₁₋₆-alkil, kinolinil-C₁₋₆-alkil, piridil-C₁₋₆-alkil, hidroksi-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi-C₁₋₆-alkil, mono- ili di(C₁₋₆-alkil)amino-C₁₋₆-alkil, amino-C₁₋₆-alkil, ili radikal formule -Alk¹C(=O)-R⁹, -Alk¹S(O)-R⁹ ili -Alk¹-S(O)₂-R⁹, gdje

Alk¹ predstavlja C₁₋₆-alkandiil,

R⁹ je hidroksi, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi, amino, C₁₋₈-alkilamino ili C₁₋₈-alkilamino supstituiran sa C₁₋₆-alkil -oksikarbonilom;

svaki od R², R³ i R¹⁶ neovisno predstavlja vodik, hidroksi, halogen, cijano, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi, hidroksi-C₁₋₆-alkiloksi, C₁₋₆-alkiloksi-C₁₋₆-alkiloksi, amino-C₁₋₆-alkiloksi, mono- ili di(C₁₋₆-alkil)amino-C₁₋₆-alkiloksi, Ar¹, Ar²-C₁₋₆-alkil, Ar²-oksi, Ar²-C₁₋₆-alkiloksi, hidroksi-karbonil, C₁₋₆-alkiloksikarbonil, trihalogenmetil, trihalogenmetoksi, C₂₋₆-alkenil, 4,4-dimetiloksazolil; ili

ako se nalaze na susjednim položajima, R² i R³ uzeti zajedno mogu oblikovati divalentni radikal formule

-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), ili

-CH=CH-CH=CH- (a-6);

svaki od R⁴ i R⁵ neovisno predstavlja vodik, halogen, Ar¹, C₁₋₆-alkil, hidroksi-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi, C₁₋₆-alkiltio, amino, hidroksi-karbonil, C₁₋₆-alkiloksikarbonil, C₁₋₆-alkil-S(O)-C₁₋₆-alkil ili C₁₋₆-alkil-S(O)₂-C₁₋₆-alkil;

svaki od R⁶ i R⁷ neovisno predstavlja vodik, halogen, cijano, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi, Ar²-oksi, trihalogen-metil, C₁₋₆-alkiltio, di(C₁₋₆-alkil) amino, ili ako se nalaze na susjednim položajima, R⁶ i R⁷ uzeti zajedno mogu oblikovati divalentni radikal formule

-O-CH₂-O- (c-1), ili

-CH=CH-CH=CH- (c-2);

R⁸ je vodik, C₁₋₆-alkil, cijano, hidroksikarbonil, C₁₋₆-alkiloksikarbonil, C₁₋₆-alkilkarbonil-C₁₋₆-alkil, cijano-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksikarbonil-C₁₋₆-alkil, karboksi-C₁₋₆-alkil, hidroksi-C₁₋₆-alkil, amino-C₁₋₆-alkil, mono- ili di(C₁₋₆-alkil) amino-C₁₋₆-alkil, imidazolil, halogen-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi-C₁₋₆-alkil, aminokarbonil-C₁₋₆-alkil, ili radikal formule

-O-R¹⁰ (b-1),

-S-R¹⁰ (b-2),

-N-RⁿR¹² (b-3), gdje

R¹⁰ predstavlja vodik, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkilkarbonil, Ar¹, Ar²-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksikarbonil-C₁₋₆-alkil, ili radikal formule

-Alk²-OR¹³ ili -Alk²-NR¹⁴R¹⁵;

R¹¹ je vodik, C₁₋₁₂-alkil, Ar¹ ili Ar²-C₁₋₆-alkil;

R¹² je vodik, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkilkarbonil, C₁₋₆-alkiloksikarbonil, C₁₋₆-alkilaminokarbonil, Ar¹, Ar²-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkilkarbonil-C₁₋₆-alkil, prirodna amino kiselina, Ar¹-karbonil, Ar²-C₁₋₆-alkilkarbonil, amino-karbonilkarbonil, C₁₋₆-alkiloksi-C₁₋₆-alkilkarbonil, hidroksi, C₁₋₆-alkiloksi, aminokarbonil, di(C₁₋₆-alkil) amino-C₁₋₆-alkilkarbonil, amino, C₁₋₆-alkil amino, C₁₋₆-alkil-karbonilamino, ili radikal formule

-Alk²-OR¹³ ili -Alk²-NR¹⁴R¹⁵;

gdje Alk² predstavlja C₁₋₆-alkanediil;

R¹³ je vodik, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkilkarbonil, hidroksi-C₁₋₆-alkil, Ar¹ ili Ar²-C₁₋₆-alkil;

R¹⁴ je vodik, C₁₋₆-alkil, Ar¹ ili Ar²-C₁₋₆-alkil;

R¹⁵ je vodik, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkilkarbonil, Ar¹ ili Ar²-C₁₋₆-alkil;

R¹⁷ je vodik, halogen, cijano, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkil-oksikarbonil, Ar¹;

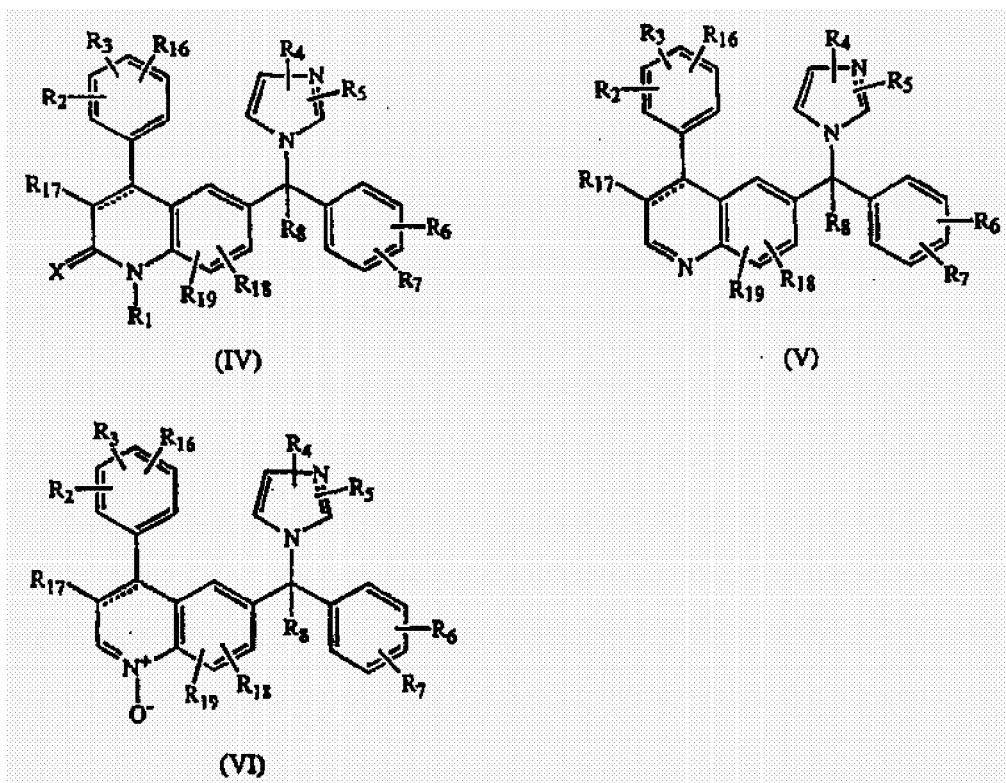
R¹⁸ je vodik, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi ili halogen;

R¹⁹ je vodik ili C₁₋₆-alkil;

Ar¹ je fenil ili fenil supstituiran sa C₁₋₆-alkilom, hidroksi, amino, C₁₋₆-alkiloksi ili halogenim; i

Ar² je fenil ili fenil supstituiran sa C₁₋₆-alkilom, hidroksi, amino, C₁₋₆-alkiloksi ili halogenim.

WO-97/16443 se odnosi na pripravljanje, formulaciju i farmaceutska svojstva spojeva formule (IV) koji inhibiraju farnetil protein transferazu, kao i intermedijate formula (V) i (VI) koji se metaboliziraju *in vivo* u spojeve formule (IV). Spojevi formula (IV), (V) i (VI) jesu



i njihove farmaceutski prihvatljive kiselinske ili bazične adicijske soli i njihovi stereokemijski izomerni oblici, u kojima

točkasta linija predstavlja prema potrebi vezu;

X je kisik ili sumpor;

R¹ je vodik, C₁₋₁₂-alkil, Ar¹, Ar²-C₁₋₆-alkil, kinolinil-C₁₋₆-alkil, piridil-C₁₋₆-alkil, hidroksi-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi-C₁₋₆-alkil, mono- ili di(C₁₋₆-alkil) amino-C₁₋₆-alkil, amino-C₁₋₆-alkil,

ili radikal formule -Alk¹C(=O)-R⁹, -Alk¹S(O)-R⁹ ili -Alk¹S(O)₂-R⁹,

gdje Alk¹ predstavlja C₁₋₆-alkandiil,

R⁹ je hidroksi, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi, amino, C₁₋₈-alkilamino ili C₁₋₈-alkilamino supstituiran sa C₁₋₆-alkil -oksikarbonilom;

svaki od R² i R³ neovisno predstavlja vodik, hidroksi, halogen, cijano, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi, hidroksi-C₁₋₆-alkiloksi, C₁₋₆-alkiloksi-C₁₋₆-alkiloksi, amino-C₁₋₆-alkiloksi, mono- ili di(C₁₋₆-alkil)alkiloksi, Ar¹, Ar²-C₁₋₆-alkil, Ar²-oksi, Ar²-C₁₋₆-alkiloksi, hidroksikarbonil, C₁₋₆-alkiloksikarbonil, trihalogenmetil, trihalogenmetoksi, C₂₋₆-alkenil; ili

ako se nalaze na susjednim položajima, R² i R³ uzeti zajedno mogu oblikovati dvovalentni radikal formule

-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), ili

-CH=CH-CH=CH- (a-6);

svaki od R⁴ i R⁵ neovisno predstavlja vodik, Ar¹, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi, C₁₋₆-alkiltio, amino, hidroksikarbonil, C₁₋₆-alkiloksikarbonil, C₁₋₆-alkil-S(O)-C₁₋₆-alkil ili C₁₋₆-alkil-S(O)₂-C₁₋₆-alkil;

svaki od R⁶ i R⁷ neovisno predstavlja vodik, halogen, cijano, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi ili Ar²-oksi;

R⁸ je vodik, C₁₋₆-alkil, cijano, hidroksikarbonil, C₁₋₆-alkiloksikarbonil, C₁₋₆-alkilkarbonil-C₁₋₆-alkil, cijano-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksikarbonil-C₁₋₆-alkil, hidroksi-karbonil-C₁₋₆-alkil, hidroksi-C₁₋₆-alkil, amino-C₁₋₆-alkil, mono- ili di(C₁₋₆-alkil)-amino-C₁₋₆-alkil, halogen-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi-C₁₋₆-alkil, aminokarbonil-C₁₋₆-alkil, Ar¹, Ar²-C₁₋₆-alkiloksi-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiltio-C₁₋₆-alkil;

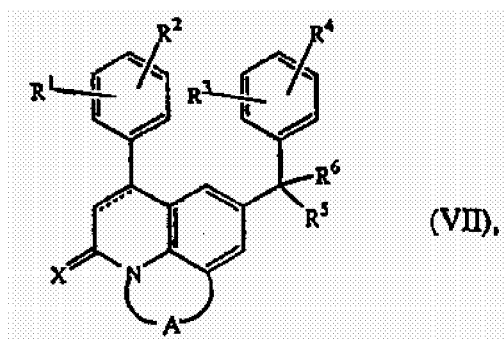
R¹⁰ je vodik, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi ili halogen;

R¹¹ je vodik ili C₁₋₆-alkil;

Ar¹ je fenil ili fenil supstituiran sa C₁₋₆-alkilom, hidroksi, amino, C₁₋₆-alkiloksi ili halogenim;

Ar² je fenil ili fenil supstituiran sa C₁₋₆-alkilom, hidroksi, amino, C₁₋₆-alkiloksi ili halogenim.

PCT/EP98/01296, uloženo 3. ožujka 1998. odnosi se na pripravljanje, formulaciju i farmaceutska svojstva spojeva formule (VII) koji inhibiraju farnesil protein transferazu



na njihove farmaceutski prihvatljive kiselinske adicijske soli i njihove stereokemijski izomerne oblike, u kojoj formuli točkasta linija predstavlja prema potrebi vezu;

X je kisik ili sumpor;

-A- je dvovalentni radikal formule

-CH=CH- (a-1),

-CH₂-CH₂- (a-2),

-CH₂-CH₂-CH₂- (a-3),

-CH₂-O- (a-4),

-CH₂-CH₂-O- (a-5),

-CH₂-S- (a-6),

-CH₂-CH₂-S- (a-7),

-CH=N- (a-8),

-N=N- (a-9), ili

-CO-NH- (a-10);

u kojima prema potrebi jedan vodikov atom može biti zamijenjen sa C₁₋₄-alkilom ili Ar¹;

svaki od R¹ i R² neovisno predstavlja vodik, hidroksi, halo, cijano, C₁₋₆-alkil, trihalogen-metil, trihalogen-metoksi, C₂₋₆-alkenil, C₁₋₆-alkiloksi, hidroksi-C₁₋₆-alkil-oksi, C₁₋₆-alkiloksi-C₁₋₆-alkiloksi, C₁₋₆-alkiloksikarbonil, amino-C₁₋₆-alkiloksi, mono- ili di(C₁₋₆-alkil)amino-C₁₋₆-alkiloksi, Ar², Ar²-C₁₋₆-alkil, Ar²-oksi, Ar²-C₁₋₆-alkiloksi; ili ako se nalaze na susjednim položajima, R¹ i R² uzeti zajedno mogu oblikovati dvovalentni radikal formule

-O-CH₂-O- (b-1),

-O-CH₂-CH₂-O- (b-2),

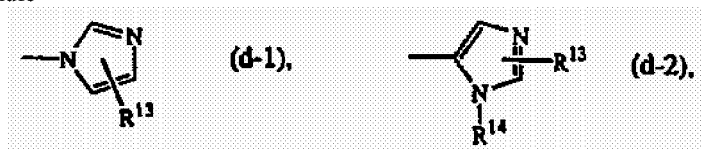
-O-CH=CH- (b-3),
 -O-CH₂-CH₂- (b-4),
 -O-CH₂-CH₂-CH₂- (b-5), ili
 -CH=CH-CH=CH- (b-6);

5 svaki od R⁴ i R⁵ neovisno predstavlja vodik, halogen, cijano, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi, Ar³-oksi, C₁₋₆-alkiltio, di(C₁₋₆-alkil)amino, trihalogenmetil, trihalogenmetoksi, ili

ako se nalaze na susjednim položajima, R³ i R⁴ uzeti zajedno mogu oblikovati divalentni radikal formule

-O-CH₂-O- (c-1),
 -O-CH₂-CH₂-O- (c-2), ili
 -CH=CH-CH=CH- (c-3);

10 R⁵ predstavlja radikal formule



u kojoj

15 R¹³ predstavlja vodik, halogen, Ar⁴, C₁₋₆-alkil, hidroksi-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkil-S(O)-C₁₋₆-alkil ili C₁₋₆-alkil-S(O)₂-C₁₋₆-alkil;

R¹⁴ je vodik, C₁₋₆-alkil ili di(C₁₋₆-alkil) amino-sulfonil;

20 R⁶ je vodik, hidroksi, halogen, C₁₋₆-alkil, cijano, halogen-C₁₋₆-alkil, hidroksi-C₁₋₆-alkil, cijano-C₁₋₆-alkil, amino-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiltio-C₁₋₆-alkil, aminokarbonil-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksikarbonil-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkilkarbonil-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksikarbonil, mono- ili di(C₁₋₆-alkil) amino-C₁₋₆-alkil, Ar⁵, Ar⁵-C₁₋₆-alkiloksi-C₁₋₆-alkil; ili radikal formule

-O-R⁷ (e-1),
 -S-R⁷ (e-2),
 -N-R⁸R⁹ (e-3),

u kojoj

25 R⁷ predstavlja vodik, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkilkarbonil, Ar⁶, Ar⁶-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksikarbonil- C₁₋₆-alkil, ili radikal formule -Alk-OR¹⁰ ili -Alk-NR¹¹R¹²;

R⁸ je vodik, C₁₋₆-alkil, Ar⁷ ili Ar⁷-C₁₋₆-alkil;

30 R⁹ je vodik, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkilkarbonil, C₁₋₆-alkil-oksi karbonil, C₁₋₆-alkilaminokarbonil, Ar⁸, Ar⁸-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkilkarbonil-C₁₋₆-alkil, Ar⁸-karbonil, Ar⁸-C₁₋₆-alkil-karbonil, amino karbonil 1-karbonil, C₁₋₆-alkiloksi-C₁₋₆-alkil-karbonil, hidroksi, C₁₋₆-alkiloksi, aminokarbonil, di (C₁₋₆-alkil)amino-C₁₋₆-alkilkarbonil, amino, C₁₋₆-alkilamino, C₁₋₆-alkilkarbonilamino, ili radikal formule -Alk-OR¹⁰ ili -Alk-NR¹¹-R¹²; u kojoj

Alk predstavlja C₁₋₆-alkanediil;

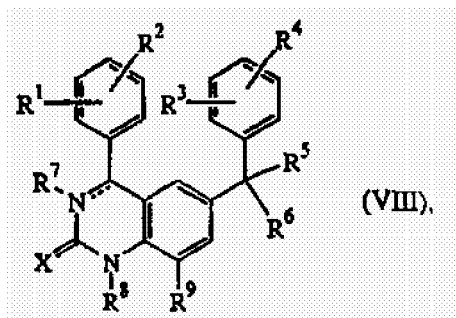
R¹⁰ je vodik, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkilkarbonil, hidroksi- C₁₋₆-alkil, Ar⁹ ili Ar⁹-C₁₋₆-alkil;

35 R¹¹ je vodik, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkilkarbonil, Ar¹⁰ ili Ar¹⁰-C₁₋₆-alkil;

R¹² je vodik, C₁₋₆-alkil, Ar¹¹ ili Ar¹¹-C₁₋₆-alkil; i

svaki od Ar¹ do Ar¹¹ neovisno je odabran između fenila; ili fenila supstituiranog s halogenim, C₁₋₆-alkilom, C₁₋₆-alkiloksi ili trifluorometilom.

40 PCT/EP98/02357, koji je uložan 17. travnja 1998. g. odnosi se na pripravljanje, formulaciju i farmaceutska svojstva spojeva formule (VIII) koji inhibiraju farnezil protein transferazu



45 na njihove farmaceutske prihvatljive kiselinske adicijske soli i njihove stereokemijski izomerne oblike, u kojoj formuli točkasta linija predstavlja prema potrebi vezu;

X je kisik ili sumpor;

svaki od R¹ i R² neovisno predstavlja vodik, hidroksi, halogen, cijano, C₁₋₆-alkil, trihalogenmetil, trihalogen-metoksi,

C₂₋₆-alkenil, C₁₋₆-alkiloksi, hidroksi-C₁₋₆-alkiloksi, C₁₋₆-alkiloksi-C₁₋₆-alkiloksi, C₁₋₆-alkiloksikarbonil, amino-C₁₋₆-alkiloksi, mono- ili di(C₁₋₆-alkil) amino-C₁₋₆-alkiloksi, Ar¹, Ar¹-C₁₋₆-alkil, Ar¹-oksi ili Ar¹-C₁₋₆-alkiloksi; svaki od R³ i R⁴ neovisno predstavlja vodik, halogen, cijano, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi, Ar¹-oksi, C₁₋₆-alkiltio/ di(C₁₋₆-alkil)amino, trihalogenmetil ili trihalogenmetoksi;

R⁵ je vodik, halogen, C₁₋₆-alkil/ cijano, halogen-C₁₋₆-alkil, hidroksi-C₁₋₆-alkil, cijano-C₁₋₆-alkil, amino-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiltio-C₁₋₆-alkil, amino karbonil-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksikarbonil-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkilkarbonil-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksikarbonil, mono-ili di (C₁₋₆-alkil) amino-C₁₋₆-alkil, Ar¹, Ar¹-C₁₋₆-alkiloksi-C₁₋₆-alkil; ili radikal formule

-O-R¹⁰ (a-1),

-S-R¹⁰ (a-2),

-N-R¹¹R¹² (a-3), u kojoj

R¹⁰ predstavlja vodik, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkilkarbonil, Ar¹, Ar¹-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksikarbonil-C₁₋₆-alkil, ili radikal formule -Alk-Orl¹³ ili -Alk-NR¹⁴R¹⁵;

R¹¹ je vodik, C₁₋₆-alkil, Ar¹ ili Ar¹-C₁₋₆-alkil;

R¹² je vodik, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkilkarbonil, C₁₋₆-alkiloksi karbonil, C₁₋₆-alkilaminokarbonil, Ar¹, Ar¹-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkil karbonil-C₁₋₆-alkil, Ar¹-karbonil, Ar¹-C₁₋₆-alkil-karbonil, aminokarbonil-karbonil, C₁₋₆-alkiloksi-C₁₋₆-alkil-karbonil, hidroksi, C₁₋₆-alkiloksi, aminokarbonil, di(C₁₋₆-alkil)amino-C₁₋₆-alkilkarbonil, amino, C₁₋₆-alkilamino, C₁₋₆-alkilkarbonilamino,

ili radikal formule -Alk-OR¹³ ili -Alk-NR¹⁴R¹⁵; u kojoj

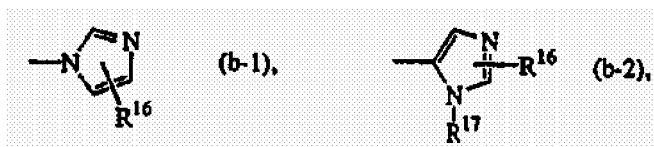
Alk predstavlja C₁₋₆-alkanediil;

R¹³ je vodik, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkilkarbonil, hidroksi-C₁₋₆-alkil, Ar¹ ili Ar¹-C₁₋₆-alkil;

R¹⁴ je vodik, C₁₋₆-alkil, Ar¹ ili Ar¹-C₁₋₆-alkil;

R¹⁵ je vodik, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkilkarbonil, Ar¹ ili Ar¹-C₁₋₆-alkil;

R⁶ je radikal formule



u kojoj

R¹⁶ predstavlja vodik, halogen, Ar¹, C₁₋₆-alkil, hidroksi-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi, C₁₋₆-alkiltio, amino, C₁₋₆-alkiloksi-karbonil, C₁₋₆-alkiltio-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkil-S(O)-C₁₋₆-alkil ili C₁₋₆-alkil-S(O)₂-C₁₋₆-alkil;

R¹⁷ je vodik, C₁₋₆-alkil ili di(C₁₋₆-alkil) amino-sulfonil;

R⁷ je vodik ili C₁₋₆-alkil pod uvjetom da točkasta linija ne predstavlja vezu;

R⁸ je vodik, C₁₋₆-alkil ili Ar²-CH₂ ili Het¹CH₂;

R⁹ je vodik, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi ili halogen; ili

R⁸ i R⁹ uzeti zajedno tvore divalentni radikal formule

-CH=CH- (c-1),

-CH₂-CH₂- (c-2),

-CH₂-CH₂-CH₂- (c-3),

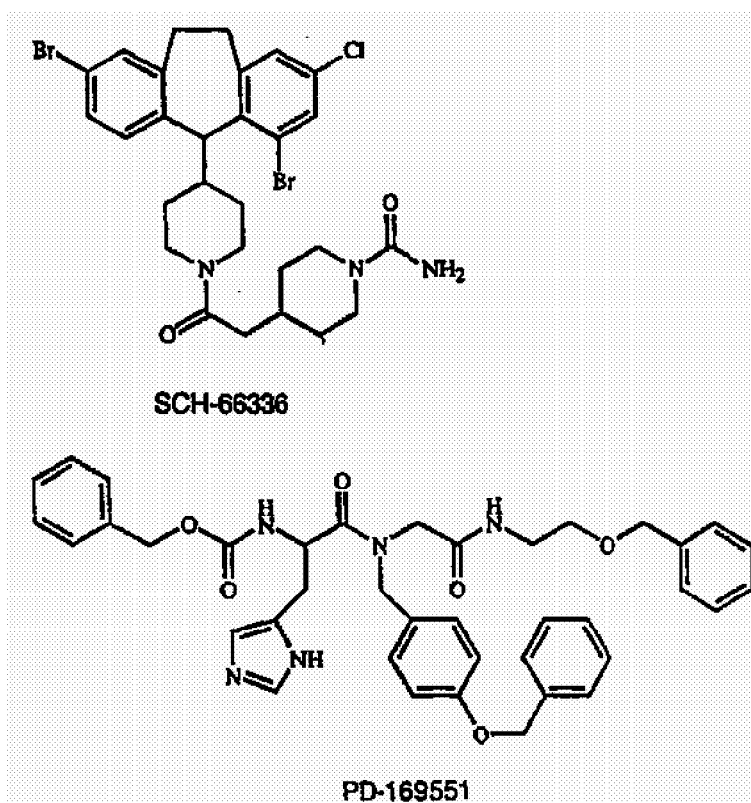
-CH₂-O- (c-4), ili

-CH₂-CH₂-O- (c-5);

Ar¹ je fenil; ili fenil supstituiran s 1 ili 2 substituenta od kojih je svaki neovisno odabran između halogenog, C₁₋₆-alkila, C₁₋₆-alkiloksi ili trifluormetila;

Ar² je fenil; ili fenil supstituiran s 1 ili 2 substituenta od kojih je svaki neovisno odabran između halogenog, C₁₋₆-alkila, C₁₋₆-alkiloksi ili trifluormetila; i Het¹ je piridinil; piridinil supstituiran s 1 ili 2 substituenta od kojih je svaki neovisno odabran između halogenog, C₁₋₆-alkila, C₁₋₆-alkiloksi ili trifluormetila.

Ostali korisni inhibitori farnezil protein transferaze imaju strukturu:

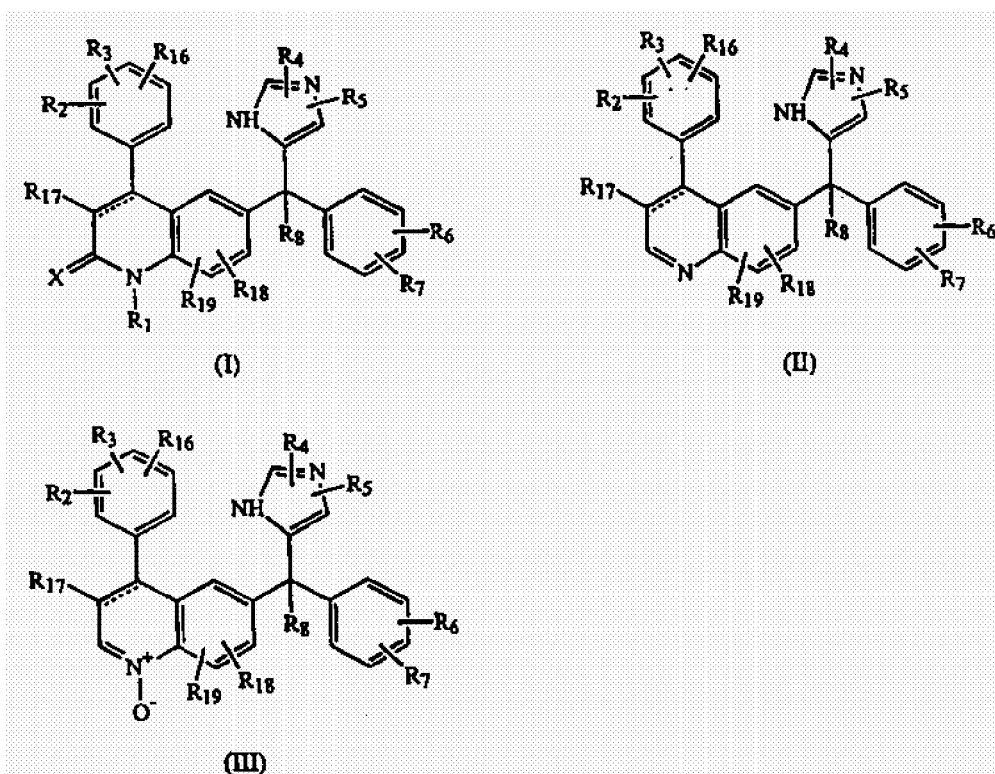


Ovi inhibitori farnezil protein transferaze smanjuju rast tumora *in vivo* izravnim djelovanjem na rast tumorske stanice, ali također i posredno, tj. inhibicijom angiogeneze (Rak. J. et al. Cancer Research, 55,4575-4580, 1995). Zbog toga liječenje s ovim inhibitorima potiskuje rast tvrdog tumora *in vivo* barem djelomično inhibicijom angiogeneze. U tom slučaju bi se moglo očekivati da liječenje s ovim spojevima može rezultirati hipoksijom tumora, inducirajući ili uzrokujući time povećanu radio-rezistenciju.

Neočekivano smo sada pronašli da se to ne dešava. Suprotno tome, čini se, da primjena inhibitora farnezil protein transferaze, kako je gore opisana, čini stanice tumora *in vivo* osjetljivim prema ozračivanju ili ionizirajućem zračenju, i osim toga stanice koje su radiorezistentne čini ponovno osjetljivim prema zračenju. Stoga se dakle inhibitori farnezili protein transferaze mogu upotrijebiti kao sredstva za radiosenzibilizaciju (senzibilizaciju prema zračenju ili pojačavanje učinka zračenja) *in vivo*.

Predloženi izum odnosi se na upotrebu barem jednog inhibitora farnezil protein transferaze za pripravljanje farmaceutskog sastava koji ima svojstva senzibilizacije prema zračenju i koji se aplicira prije, tijekom ili nakon ozračivanja tumora pri liječenje raka *in vivo*.

Posebno, predloženi izum odnosi se na upotrebu barem jednog inhibitora farnezil protein transferaze za pripravljanje farmaceutskog sastava koji ima svojstva radiosenzibilizacije koji se aplicira prije, tijekom ili nakon ozračivanja tumora pri liječenje raka *in vivo*, pri čemu spomenuti inhibitor farnezil protein transferaze je derivat (imidazol-5-il)metil-2-kinolinona formule (I), ili spoja formula (II ili (III) koji se metabolizira *in vivo* u spoj formule (I), i pri čemu se spomenuti spoj može prikazati formulama



na njihove farmaceutski prihvatljive kiselinske ili bazične adicijske soli i njihove stereokemijski izomerne oblike, u kojim formulama

5 točkasta linija predstavlja prema potrebi vezu;

X je kisik ili sumpor;

R¹ je vodik, C₁₋₁₂-alkil, Ar¹, Ar²-C₁₋₆-alkil, kinolinil-C₁₋₆-alkil, piridil-C₁₋₆-alkil, hidroksi-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi-C₁₋₆-alkil, mono- ili di(C₁₋₆-alkil)amino-C₁₋₆-alkil, amino-C₁₋₆-alkil, ili radikal formule -Alk¹-C(=O)-R⁹, -Alk¹-S(O)-R⁹ ili -Alk¹-S(O)₂-R⁹ gdje

10 Alk¹ predstavlja C₁₋₆-alkandiil,

R⁹ je hidroksi, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi, amino, C₁₋₈ alkilamino ili C₁₋₈-alkilamino supstituiran sa C₁₋₆-alkil -oksikarbonilom;

svaki od R², R³ i R¹⁶ neovisno predstavlja vodik, hidroksi, halogen, cijano, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi, hidroksi-C₁₋₆-alkiloksi, C₁₋₆-alkiloksi-C₁₋₆-alkiloksi, amino-C₁₋₆-alkiloksi, mono- ili di(C₁₋₆-alkil)amino-C₁₋₆-alkiloksi, Ar¹, Ar²-C₁₋₆-alkil, Ar²-oksi, Ar²-C₁₋₆-alkiloksi, hidroksi-karbonil, C₁₋₆-alkiloksikarbonil, trihalometil, trihalogen-metoksi, C₁₋₆-alkenil, 4,4-dimetiloksazolil; ili

ako se nalaze na susjednim položajima, R² i R³ uzeti zajedno mogu oblikovati divalentni radikal formule

-O-CH₂-O- (a-1),

-O-CH₂-CH₂-O- (a-2),

20 -O-CH=CH- (a-3),

-O-CH₂-CH₂- (a-4),

-O-CH₂-CH₂-CH₂- (a-5), ili

-CH=CH-CH-CH- (a-6);

svaki od R⁴ i R⁵ neovisno predstavlja vodik, halogen, Ar¹, C₁₋₆-alkil, hidroksi-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi, C₁₋₆-alkiltio, amino, hidroksi-karbonil, C₁₋₆-alkiloksikarbonil, C₁₋₆-alkil-S(O)-C₁₋₆-alkil ili C₁₋₆-alkil-S(O)₂-C₁₋₆-alkil;

svaki od R⁶ i R⁷ neovisno predstavlja vodik, halogen, cijano, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi, Ar²-oksi, trihalogen-metil, C₁₋₆-alkiltio, di(C₁₋₆-alkil) amino, ili

ako se nalaze na susjednim položajima, R⁶ i R⁷ uzeti zajedno mogu oblikovati divalentni radikal formule

30 -O-CH₂-O- (c-1), ili

-CH=CH-CH=CH- (c-2);

R⁸ je vodik, C₁₋₆-alkil, cijano, hidroksikarbonil, C₁₋₆-alkiloksikarbonil, C₁₋₆-alkilkarbonil-C₁₋₆-alkil, cijano-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksikarbonil-C₁₋₆-alkil, karboksi-C₁₋₆-alkil, hidroksi-C₁₋₆-alkil, amino-C₁₋₆-alkil, mono- ili di(C₁₋₆-alkil) amino-C₁₋₆-alkil, imidazolil, halogen-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi-C₁₋₆-alkil, aminokarbonil-C₁₋₆-alkil, ili radikal formule

35 -O-R¹⁰ (b-1),

-S-R¹⁰ (b-2),

-N-R¹¹R¹²

(b-3), gdje

R¹⁰ predstavlja vodik, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkilkarbonil, Ar¹, Ar²-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksikarbonil-C₁₋₆-alkil, ili radikal formule-Alk²-OR¹³ ili -Alk²-NR¹⁴R¹⁵;R¹¹ je vodik, C₁₋₁₂-alkil, Ar¹ ili Ar²-C₁₋₆-alkil;R¹² je vodik, C₁₋₆-alkil, C₁₋₁₆-alkilkarbonil, C₁₋₆-alkiloksi karbonil, C₁₋₆-alkilaminokarbonil, Ar¹, Ar²-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkilkarbonil-C₁₋₆-alkil, prirodna amino kiselina, Ar¹-karbonil, Ar²-C₁₋₆-alkilkarbonil, amino-karbonilkarbonil, C₁₋₆-alkiloksi-C₁₋₆-alkilkarbonil, hidroksi, C₁₋₆-alkiloksi, aminokarbonil, di(C₁₋₆-alkil)amino-C₁₋₆-alkilkarbonil, amino, C₁₋₆-alkil amino, C₁₋₆-alkil-karbonil amino, ili radikal formule-Alk²-OR¹³ ili -Alk²-NR¹⁴R¹⁵;

gdje

Alk² predstavlja C₁₋₆-alkanediil;R¹³ je vodik, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkilkarbonil, hidroksi-C₁₋₆-alkil, Ar¹ ili Ar²-C₁₋₆-alkil;R¹⁴ je vodik, C₁₋₆-alkil, Ar¹ ili Ar²-C₁₋₆-alkil;R¹⁵ je vodik, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkilkarbonil, Ar¹ ili Ar²-C₁₋₆-alkil;R¹⁷ je vodik, halogen, cijano, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkil-oksikarbonil, Ar¹;R¹⁸ je vodik, C₁₋₆-alkil, d C₁₋₆-alkiloksi ili halogen;R¹⁹ je vodik ili C₁₋₆-alkil;Ar¹ je fenil ili fenil supstituiran sa C₁₋₆-alkilom, hidroksi, amino, C₁₋₆-alkiloksi ili halogenim; iAr² je fenil ili fenil supstituiran sa C₁₋₆-alkilom, hidroksi, amino, C₁₋₆-alkiloksi ili halogenim.

U formulama (I), (II) i (III), R⁴ ili R⁵ također može biti povezan na jedan od dušikovih atoma u imidazolnom prstenu. U tom slučaju vodik na dušiku je zamijenjen s R⁴ ili R⁵ i značenje za R⁴ i R⁵ ako su povezani na dušik ograničeno je na vodik, Ar¹, C₁₋₆-alkil, hidroksi-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksikarbonil, C₁₋₆-alkil-S(O)-C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkil-S(O)₂-C₁₋₆-alkil.

Kako se rabi u prethodnim definicijama i u nastavku,

halogen definira fluor, klor, brom i jod;

C₁₋₆-alkil definira zasićene ugljikovodične radikale ravnog ili razgranatog lanca koji imaju od 1 do 6 ugljikovih atoma, kao na primjer metil, etil, propil, butil, pentil, heksil i slično;C₁₋₈-alkil obuhvaća ugljikovodične radikale ravnog i razgranatog lanca definirane kao u C₁₋₆-alkilu kao i njihove više homologe koji sadrže 7 ili 8 ugljikovih atoma kao na primjer heptil ili oktil;C₁₋₁₂-alkil također obuhvaća C₁₋₈-alkil i njegove više homologe koji sadrže 9 to 12 ugljikovih atoma, kao na primjer, nonil, decil, undecil, dodecil;C₁₋₁₆-alkil opet obuhvaća C₁₋₁₂-alkil i njegove više homologe koji sadrže 13 do 16 ugljikovih atoma, kao na primjer, tridecil, tetradecil, pentadecil i heksadecil;C₂₋₆-alkenil definira ugljikovodične radikale ravnog ili razgranatog lanca koji sadrže jednu dvostruku vezu i koji imaju od 2 do 6 ugljikovih atoma kao na primjer, etenil, 2-propenil, 3-butenil, 2-pentenil, 3-pentenil, 3-metil-2-butenil, i slično;C₁₋₆-alkanediil definira dvovalentne zasićene ugljikovodične radikale ravnog ili razgranatog lanca koji imaju od 1 do 6 ugljikovih atoma, kao na primjer metilen, 1,2-etandiil, 1,3-propandiil, 1,4-butandiil, 1,5-pentandiil, 1,6-heksandiil i njihove razgranate izomere.Pojam "C(=O)" odnosi se na karbonilnu skupinu, "S(O)" se odnosi na sulfoksid i "S(O)₂" se odnosi na sulfon.

Pojam "prirodna amino kiselina" odnosi se na prirodnu amino kiselinu koja je povezana preko kovalentne amidne veze nastale gubitkom molekule vode između karboksilne skupine amino kiseline i amino skupine ostatka molekule. Primjeri prirodnih amino kiselina jesu glicin, alanin, valin, leucin, izoleucin, metionin, prolin, fenilalanin, triptofan, serin, treonin, cistein, tirozin, asparagin, glutamin, aspartinska kiselina, glutaminska kiselina, lizin, arginin, histidin.

Smatra se da farmaceutski prihvatljive kiselinske ili bazične adicijske soli kako su ranije spomenute obuhvaćaju terapijski aktivne oblike netoksičnih kiselinskih i netoksičnih bazičnih adicijskih soli koje mogu oblikovati spojevi formula (I), (II) i (III). Spojevi formula (I), (II) i (III) koji imaju bazična svojstva mogu se prevesti u njihove farmaceutski prihvatljive kiselinske adicijske soli obradom spomenutog bazičnog oblika s odgovarajućom kiselinom. Odgovarajuće kiseline uključuju, na primjer, anorganske kiseline kao što su halogenovodične kiseline, npr. solna ili bromovodična kiselina; sumporna; dušična; fosforna i slične kiseline; ili organske kiseline kao na primjer octena, propanska, hidroksiocetna, mliječna, piruvinska, oksalna, malonska, sukcininska (tj. butandionska kiselina), malenska, fumarna, jabučna, vinska, limunska, metansulfonska, etansulfonska, benzensulfonska, p-toluen-sulfonska, ciklamininska, šaličilna, p-aminosalicilna, pamoininska i slične kiseline.

Spojevi formula (I), (II) i (III) koji imaju kisela svojstva mogu se prevesti u svoje farmaceutski prihvatljive bazične

adicijske soli obradom spomenutog kiselog oblika s prikladnom organskom ili anorganskom bazom. Odgovarajući bazični oblici soli uključuju na primjer, amonijeve soli, soli alkalijskih i zemno alkalijskih metala, npr. soli litija, natrija, kalija, magnezija, kalcijeve soli i slično, soli s organskim bazama, npr. benzatinom, N-metil-D-glukaminom, hidrabaminske soli, i soli s amino kiselinama kao na primjer, soli arginina, lizina i slično.

Pojmovi kiselinskih ili bazičnih adicijskih soli također obuhvaćaju hidratne i solvatne adicijske oblike koje spojevi formula (I), (II) i (III) mogu oblikovati. Primjeri takovih oblika jesu npr. hidrati, alkoholi i slično.

Pojam stereokemijski izomernih oblika spojeva formula (I), (II) i (III), kako je ranije upotrijebljen, definira sve moguće spojeve od istih atoma povezanih s istim sekvencnim vezama koji međutim imaju različite trodimenzionalne strukture koje se međusobno ne mogu zamijeniti, a koje spojevi formula (I), (II) i (III) mogu imati. Ako nije spomenuto ili navedeno drugačije, kemijska oznaka spoja obuhvaća smjesu svih mogućih stereokemijski izomernih oblika koje dotični spoj može imati. Spomenuta smjesa može sadržavati sve diastereomere i/ili enantiomere osnovne molekularne strukture spomenutog spoja. Svi stereokemijski izomerni oblici spojeva formula (I), (II) i (III) u čistom obliku ili u međusobnoj mješavini smatraju se obuhvaćeni smislom predloženog izuma.

Neki spojevi formula (I), (II) i (III) mogu također postojati u njihovim tautomernim oblicima. Takovi oblici, iako nisu izričito navedeni, smatraju se obuhvaćeni smislom izuma.

Kad god se u nastavku koristi pojam "spojevi formula (I), (II) i (III)" misli se da su time uključene također i farmaceutski prihvatljive kiselinske ili bazične adicijske soli i stereoizomerni oblici.

Ponajprije, supstituent R^{18} nalazi se na položaju 5 ili 7 kinolinonske skupine, a supstituent R^{19} se nalazi na položaju 8 ako se R^{18} nalazi na položaju 7.

Zanimljivi su oni spojevi formule (I) u kojima X predstavlja kisik.

Također su zanimljivi oni spojevi formule (I) u kojima točkasta linija predstavlja vezu, tako tu nastaje dvostruka veza.

Druga skupina zanimljivih spojeva obuhvaća one spojeve formule (I) u kojoj R^1 predstavlja vodik, C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkiloksi- C_{1-6} -alkil, di(C_{1-6} -alkil) amino- C_{1-6} -alkil, ili radikal formule $-Alk^1-C(=O)-R^9$, gdje Alk^1 predstavlja metilen i R^9 je C_{1-8} -alkil-amino supstituiran sa C_{1-6} -alkiloksikarbonilom.

Također drugu skupinu zanimljivih spojeva predstavljaju oni spojevi formule (I) u kojoj R^3 predstavlja vodik ili halogen; i R^2 je halogen, C_{1-6} -alkil, C_{2-6} -alkenil, C_{1-6} -alkiloksi, trihalogenmetoksi ili hidroksi- C_{1-6} -alkiloksi.

Daljnja skupina zanimljivih spojeva su oni spojevi formule (I) u kojoj se R^2 i R^3 nalaze na susjednim položajima i uzeti zajedno tvore dvovalentni radikal formule (a-1), (a-2) ili (a-3).

Također, daljnja skupina zanimljivih spojeva su oni spojevi formule (I) u kojoj R^5 predstavlja vodik i R^4 je vodik ili C_{1-6} -alkil.

Također, druga skupina zanimljivih spojeva su oni spojevi formule (I) u kojoj R^7 predstavlja vodik; i R^6 je C_{1-6} -alkil ili halogen, ponajprije klor, naročito 4-klor.

Posebna skupina spojeva su oni spojevi formule (I) u kojoj R^8 predstavlja vodik, hidroksi, halogen- C_{1-6} -alkil, hidroksi- C_{1-6} -alkil, cijano- C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkiloksi-karbonil- C_{1-6} -alkil, imidazolil, ili radikal formule $-NR^{11}R^{12}$ u kojoj R^{11} predstavlja vodik ili C_{1-12} -alkil i R^{12} je vodik, C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkiloksi, hidroksi, C_{1-6} -alkiloksi- C_{1-6} -alkilkarbonil, ili radikal formule $-Alk^2-OR^{13}$ u kojoj R^{13} predstavlja vodik ili C_{1-6} -alkil.

Prednosni spojevi su oni spojevi u kojima R^1 predstavlja vodik, C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkiloksi- C_{1-6} -alkil, di(C_{1-6} -alkil)amino- C_{1-6} -alkil, ili radikal formule $-Alk^1-C(=O)-R^9$, u kojoj Alk^1 predstavlja metilen i R^9 je C_{1-8} -alkilamino supstituiran sa C_{1-6} -alkiloksikarbonilom; R^2 je halogen, C_{1-6} -alkil, C_{2-6} -alkenil, C_{1-6} -alkiloksi, trihalogenmetoksi, hidroksi- C_{1-6} -alkiloksi ili Ar^1 ; R^3 je vodik; R^4 je metil povezan na dušik položaju 3 imidazola; R^5 je vodik; R^6 je klor; R^7 je vodik; R^8 je vodik, hidroksi, halogen- C_{1-6} -alkil, hidroksi- C_{1-6} -alkil, cijano- C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkil-oksikarbonil- C_{1-6} -alkil, imidazolil, ili radikal formule $-NR^{11}R^{12}$ u kojoj R^{11} predstavlja vodik ili C_{1-6} -alkil i R^{12} je vodik, C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkiloksi, C_{1-6} -alkiloksi, C_{1-6} -alkilkarbonil, ili radikal formule $-Alk^2-OR^{13}$ u kojoj R^{13} predstavlja -alkil; R^{17} je vodik i R^{18} je vodik.

Spojevi najveće prednosti jesu

4-(3-klorfenil)-6-[(4-klorfenil)hidroksi(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-metil-2(1H)-kinolinon;
6-[amino(4-klorfenil)-1-metil-1H-imidazol-5-ilmetil]-4-(3-klorfenil)-1-metil-2(1H)-kinolinon;
6-[(4-klorfenil)hidroksi(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil-4-(3-etoksifenil)-1-metil-2(1H)-kinolinon;

6-[(4-klorfenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-etoksifenil)-1-metil-2(1H)-kinolinon monohidroklorid monohidrat;
 6-[amino(4-klorfenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-etoksifenil)-1-metil-2(1H)-kinolinon;
 6-amino(4-klorfenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-metil-4-(3-propil-fenil)-2(1H)-kinolinon;
 njihovi stereoisomerni oblici ili njihove farmaceutski prihvatljive kiselinske ili bazične adicijske soli; i posebno
 5 (+)-(R)-6-[amino (4-klorfenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-klorfenil)-1-metil-2(1H)-kinolinon (spoj 75 u
 tablici 1 eksperimentalnog dijela); ili njegova farmaceutski prihvatljiva kiselinska adicijska sol.

Inhibitori farnezil protein transferaze mogu se formulirati u farmaceutske pripravke na poznat način; za spojeve formula
 (I)/ (II) i (III) prikladni primjeri mogu se naći u WO-97/21701. Za pripravljanje gore spomenutih farmaceutskih
 10 pripravaka, terapijski učinkovitu količinu dotičnog spoja, prema potrebi u obliku adicijske soli, kao aktivnog
 sastojaka, pomiješa se temeljito zajedno s farmaceutski prihvatljivim nosačima, koji mogu biti raznih oblika ovisno o
 obliku željenog pripravka za aplikaciju. Ti farmaceutski pripravnici, poželjno u ujednačenim oblicima doziranja, daju se
 oralno, parenteralno, perkutano, rektalno ili površinski za sistemsko djelovanje, kojem se daje prednost, ili za
 15 površinsko djelovanje. U slučaju oralnih tekućih farmaceutskih pripravaka, koji uključuju otopine, suspenzije, sirupe,
 eliksire i emulzije, može se upotrijebiti bilo koje uobičajeno farmaceutsko sredstvo, kao na primjer, voda, glikoli, ulja,
 alkoholi i slično, dok se u slučaju oralnih krutih farmaceutskih pripravaka koji uključuju praške, pilule, kapsule i tablete,
 mogu upotrijebiti pomoćna sredstva kao škrobovi, šećeri, kaolin, lubrikanti, veziva, sredstva za dezintegraciju i slično.
 20 Zbog njihovog lakog načina aplikacije, tablete i kapsule predstavljaju oblike jediničnog oralnog doziranja kojem se daje
 najveću prednost, i u tom slučaju očigledno se upotrebljavaju kruti farmaceutski nosači. U slučaju injekcijskih
 farmaceutskih pripravaka, nosač obično uključuje sterilnu vodu, barem velikim dijelom, iako se mogu uključiti i drugi
 sastojci, kao a primjer semipolarna otapala koja, na primjer, potpomažu topivost. Primjeri nosača za injekcijske otopine
 uključuju otopinu natrijevog klorida, otopinu glukoze ili mješavinu otopine soli i otopine glukoze. Injekcijske otopine
 koje sadrže spojeve gore spomenutih formula mogu se također formulirati u ulju za produljeno djelovanje. Prikladna
 25 ulja za tu svrhu jesu, na primjer, ulje kikirikija, sezamovo ulje, ulje pamučnih sjemenki, kukuruzno ulje, sojino ulje,
 sintetički glicerolni esteri masnih kiselina dugačkog lanca i mješavine ovih i drugih ulja. Za pripravljanje injekcijskih
 suspenzija, mogu se upotrijebiti prikladni tekući nosači, sredstva za suspendiranje i slično. U pripravnici prikladnim za
 perkutano davanje nosač prema potrebi uključuje sredstvo za poboljšanje prodiranja i/ili prikladno sredstvo za kvašenje,
 prema potrebi u kombinaciji s prikladnim dodacima bilo koje naravi u malim udjelima, a koji dodaci ne uzrokuju
 30 nikakve štetne učinke na koži. Ti dodaci mogu olakšati aplikaciju na koži i/ili mogu biti od pomoći za pripravljanje
 željenih pripravaka. Ti se pripravnici mogu dati na različite načine, npr. kao transdermalni flaster, kao oblog, pomast ili
 kao gel. U slučaju farmaceutskih pripravaka za rektalno davanje, može se upotrijebiti bilo koje uobičajeno pomoćno
 sredstvo, uključiv pomoćna sredstva na osnovi masti i vode, prema potrebi pomiješano s prikladnim dodacima kao što
 su na primjer sredstva za suspendiranje. Kao prikladni pripravnici za površinsku aplikaciju mogu se navesti pripravnici koji
 se uobičajeno koriste za površinsko davanje lijekova, npr. kreme, želei, preljevi, losioni, šamponi, tinkture, paste,
 35 pomasti, masti, ovule, puderi, inhalacijski pripravnici, sprejevi za nos, kapi za oči i slično. Uobičajeno se koriste polukruti
 pripravnici kao masti, kreme, gelovi, pomasti i slično, i ti pripravnici se mogu aplicirati, na primjer, pomoću aerosola, npr. s
 potisnim plinom kao dušikom, ugljikovim dioksidom, freonom, ili bez potisnog sredstva, kao sprej s pumpicom ili kao
 kapljice.

Posebno povoljno je formulirati gore spomenute farmaceutske pripravke u obliku jediničnog doziranja za lako davanje
 40 ujednačenog doziranja. Ujednačeni oblik doziranja, kako se rabi ovdje u opisu i u patentnim zahtjevima, odnosi se na
 fizički odvojene jedinice prikladne kao jedinično doziranje, pri čemu svaka jedinica sadrži prethodno određenu količinu
 aktivnog sastojka izračunatu tako da se dobije željeni terapijski učinak, zajedno s potrebnim farmaceutskim nosačem.
 Primjeri takovih oblika jediničnog doziranja su tablete (uključiv zarezane ili prevučene tablete), kapsule, pilule, paketiće
 45 praha, čepiće, ovule, hostije, injekcijske otopine ili suspenzije, čajne žličice, jušne žlice i slično, i njihovo segregirano
 višestruko pakovanje.

Ponajprije, terapijski učinkovitu količinu farmaceutskog pripravka koji sadrži inhibitor farnezil protein transferaze
 daje se oralno ili parenteralno. Ta terapijski učinkovita količina je količina koja učinkovito senzibilizira tumor u
 50 domaćinu prema zračenju.

Na osnovi sadašnjih podataka, čini se, da se farmaceutski sastav koji kao aktivan sastojak sadrži (+)-(R)-6-[amino(4-
 -klorfenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-klorfenil)-1-metil-2(1H)-kinolinon (spoj 75), može dati oralno
 55 količinom od 10 pa sve do 1500 mg/m² dnevno, kao jednostruka doza ili podijeljen u više od jedne doze, ili povoljnije
 količinom od 100 do 1000 mg/m² dnevno.

Danas se općenito koriste sredstva koja emitiraju ionizirajuće zračenje i posebno gama zračenje, naročito koja emitiraju
 pomoću linearnih akceleratora ili radionuklida. Ozračivanje tumora pomoću radionuklida može biti vanjsko ili
 60 unutarnje.

Povoljno je aplikaciju farmaceutskog pripravka započeti do mjesec dana, posebno 10 dana ili tjedan dana prije
 ozračivanja tumora. K tome, korisno je prekinuti ozračivanje tumora i zadržati aplikaciju farmaceutskog pripravka u

intervalu između prvog i posljednjeg ozračivanja.

Količina inhibitora farnezil protein transferaze, doza ozračivanja i prekidanje ozračivanja ovisi o nizu parametara, kao što je tip tumora, njegov položaj, reakcija pacijenta na kemo- ili radioterapiju i konačno o liječniku i radiologu, koju ju određuje u svakom pojedinačnom slučaju.

Predloženi izum odnosi se također na metodu terapije raka za domaćina koji ima tumor i uključuje stupanj

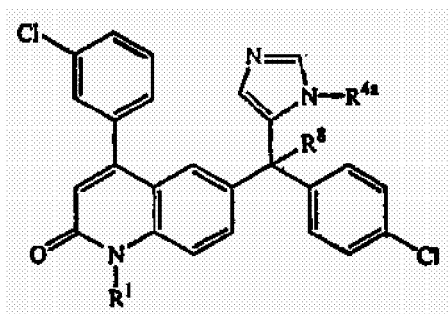
- aplikaciju inhibitora farnezil protein transferaze količinom koja je učinkovita u senzibiliziranju prije, tijekom ili nakon ozračivanja,
- ozračivanje spomenutog domaćina u blizini tumora.

Primjeri tumora koji se mogu inhibirati, ali bez ograničenja samo na njih, jesu rak pluća (npr. adenokarcinom), rak pankreasa (npr. karcinom pankreasa kao što je na primjer eksokrini karcinom pankreasa), rak debelog crijeva (npr. kolorektalni karcinomi kao na primjer adenokarcinom debelog crijeva i adenom debelog crijeva), hematopojetski tumori limfoidnog porijekla (npr. akutna limfocitna leukemija, B-stanični limfom, Burkittov limfom), mijeloidne leukemije (na primjer, akutna mijelogeni leukemija (AML)), folikularni rak tiroide, mijelodisplastički sindrom (MDS), tumori mezenhimalnog porijekla, npr. fibrosarkomi i rabdomiosarkomi), melanomi, teratokarcinomi, neuroblastomi, gliomi, benigni tumor kože (npr. keratoakantomi), rak dojke, rak bubrega, rak jajnika, rak mjehura i epidermalni rak.

EKSPERIMENTALNI DIO

Slijedeće tablice prikazuju spojeve formule (I), njihove fizičke podatke i usporedbe s primjerima u WO-97/21701, prema kojem su proizvedeni dotični spojevi. U farmakološkom primjeru, prikazan je učinak senzibilizacije prema ozračivanju sa spojevima formule (I).

Tablica 1:



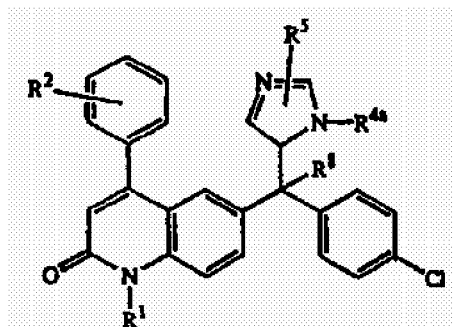
Sp. br.	Pr. br.	R ¹	R ^{4a}	R ^b	Fizički podaci
3	B.1	CH ₃	CH ₃	OH	tal. 233. 6°C
4	B.3	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	tal. 140-160°C; .C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O
5	B.6	CH ₃	CH ₃	H	tal.165°C; .C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O
6	B.5	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	tal.180°C; .C ₂ H ₂ O ₄ .1/2H ₂ O
7	B.2	H	CH ₃	H	tal. 260°C
8	B.2	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	OH	-
9	B.4	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	OH	tal. 174°C
10	B.3	H	CH ₃	OCH ₃ COOC ₂ H ₅	tal. 185°C; 3/2 C ₂ H ₂ O ₄ .
11	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	tal. 120°C
12	B.7	CH ₃	CH ₃	CH ₃	tal.210°C; .C ₂ H ₂ O ₄
13	B.7	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	tal.196°C; .C ₂ H ₂ O ₄
14	B.13	CH ₃	CH ₃	NH ₂	tal.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	(+)
Sp. br.	Pr. br.	R ¹	R ^{4a}	R ⁸	Fizički podaci
15	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₃ OH	tal.135°C
16	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₃ OH	tal. 180°C; .C ₂ H ₂ O ₄ .3/2H ₂ O
17	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₅	tal. 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	tal. 254°C
20	B.2	H	(CH ₂) ₂ OCH ₃	OH	tal. 112°C
21	B.4	CH ₃	(CH ₂) ₂ OCH ₃	OH	tal. 192°C
22	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OH	tal. 198°C
23	B.8a	CH ₃	CH ₃	OH	tal. 150-200°C; (A); .C ₂ H ₂ O ₄
24	B.8a	CH ₃	CH ₃	OH	tal. 150-200°C; (B); .C ₂ H ₂ O ₄
25	B.11	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -CN	tal. 154°C
27	B.2	H	(CH ₂) ₂ OCH ₃	OH	-
28	B.4	CH ₃	(CH ₂) ₂ OCH ₃	OH	tal. 196°C; .H ₂ O
29	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₃ OCH ₂ CH ₃	tal. 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	tal. 140°C; .3/2(C ₂ H ₂ O ₄)
33	B.6	CH ₃	(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	tal. 180°C; .HCl
56	B.12	CH ₃	CH ₃	-NHCOCH ₃	• C ₂ H ₂ O ₄
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-imidazolil	-
61	B.21	CH ₃	CH ₃	-NH-CH ₃	tal. 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 tal. 160°C
67	B.13	CH ₃	CH ₃	-NH-(CH ₂) ₂ -OH	tal. 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 tal. 220°C
70	B.7	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ Br	-
71	*	CH ₃	CH	-CH ₂ OH	.2C ₂ H ₂ O ₄
76	B.4	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	CH ₃	OH	tal. 150°C
77	*	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -OCH ₃	.2C ₂ H ₂ O ₄ tal. 166°C
78	B.13	CH ₃	CH ₃	-NH-OCH ₃	tal. 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 tal. 200°C
84	*	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	.C ₂ H ₂ O ₄ tal. 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 NH ₂	-
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 tal. 220°C
90	B.6	CH ₃	CH ₃	H	-
91	B.20	CH ₃	CH ₃	-NHCOCH ₂ C ₆ H ₅	.C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O tal. 170°C
92	B.20	CH ₃	CH ₃	-NHCOC ₆ H ₅	tal. 242°C
93	B.20	CH ₃	CH ₃	-NHCOCONH ₂	.C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O tal. 186°C
94	B.13	CH ₃	CH ₃	-NHC ₆ H ₅	tal. 165°C

* : Proizveden transformacijom funkcionalne skupine u spoju 70.

** : Proizveden transformacijom funkcionalne skupine u spoju 25.

Tablica 2:

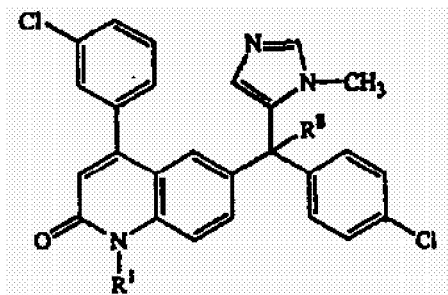


Sp. br.	Pr. br.	R ¹	R ²	R ^{4a}	R ⁵	R ⁸	Fizički podaci
1	B.1	CH ₃	H	CH ₃	H	OH	tal. >250°C
2	B.5	CH ₃	H	CH ₃	H	H	tal. 100-110°C
26	B.1	CH ₃	3-Cl	CH ₃	2-CH ₃	OH	tal. 200°C
30	B.6	CH ₃	3-Cl	CH ₃	2-CH ₃	H	tal. 120-140°C; .3/2(C ₂ H ₂ O ₄).
34	B.1	CH ₃	3-O-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	OH	tal. 190°C
35	B.6	CH ₃	3-O-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	H	tal. 160-180°C; .HCl.H ₂ O
36	B.1	CH ₃	3-O-CH ₃	CH ₃	H	OH	tal. 210°C
37	B.1	CH ₃	3-O-(CH ₂) ₂ -CH ₃	CH ₃	H	OH	tal. 150-160°C
38	B.1	CH ₃	3-O-(CH ₂) ₃ -CH ₃	CH ₃	H	OH	tal. 150-160°C
49	B.1	CH ₃	4-O-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	OH	tal. 184,2°C
50	B.1	CH ₃	3-O-CH-(CH ₃) ₂	CH ₃	H	OH	tal. 147, 1°C
51	B.6	CH ₃	3-O-(CH ₂) ₃ -CH ₃	CH ₃	H	H	tal. 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	tal.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	tal. >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	tal. 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	*	-	3-O-(CH ₂) ₂ OCH ₃	-	H	OH	.3/2(C ₂ H ₂ O ₄) tal. 193°C
102	B.1	CH ₃	3-CH ₃	CH ₃	H	OH	tal. >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	ć
107	B.13	CH ₃	3-O-CF ₃	CH ₃	H	NH ₂	tal. 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	-
111	B.13	CH ₃	3-F	CH ₃	H	NH ₂	tal. >250°C
112	B.1	CH ₃	3-(E)-CH=CH-CH ₃	CH ₃	H	OH	tal. >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	-

* : Proizveden transformacijom funkcionalne skupine u spoju 70.

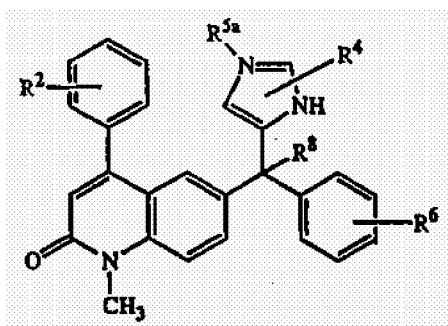
** : Proizveden transformacijom funkcionalne skupine u spoju 25.

Tablica 3



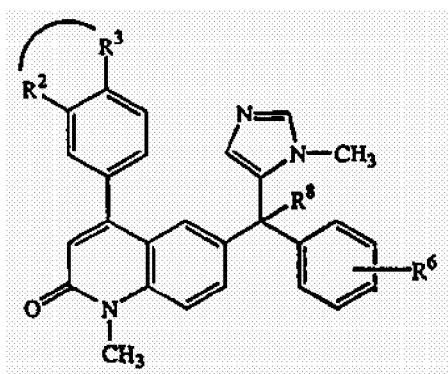
Sp. br.	Pr. br.	R¹	R⁸	Fizički podaci
39	B.4	CH ₂ CONHCH(COOCH ₃)(CH ₂ CH(CH ₃) ₂)	H	tal. 240°C (S)
40	B.4	CH ₂ -2-kinolinil	H	tal. 240°C; 2HCl
41	B.4	CH ₂ CONHCH(COOCH ₃)(CH ₂ CH(CH ₃) ₂)	OH	tal. >260°C (S)

5 Tablica 4:



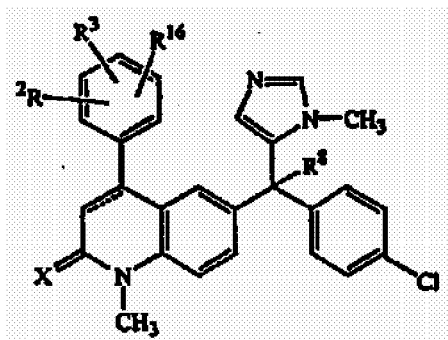
Sp. br.	Pr. br.	R²	R⁴	R⁵ᵃ	R⁶	R⁸	Fizički podaci
42	B.6	H	H	H	4-Cl	H	tal. 170°C; .C ₂ H ₂ O ₄ .1/2H ₂ O
43	B.10	H	H	H	4-Cl	OH	tal. 180°C; .H ₂ O
44	B.5	H	H	CH ₃	4-Cl	H	tal. 152°C
45	B.6	3-Cl	H	H	4-Cl	H	tal. 175°C; .C ₂ H ₂ O ₄
46	B.5	3-Cl	H	CH ₂ CH ₃	4-Cl	H	tal. 132°C; .C ₂ H ₂ O ₄
47	B.5	3-Cl	H	CH ₃	4-Cl	H	tal. 115°C; .3/2.C ₂ H ₂ O ₄
48	B.9	3-Cl	H	CH ₃	4-Cl	OH	tal. 230°C
118	B.4	3-Cl	3-CH ₃	CH ₃	4-Cl	OH	tal. 222°C

Tablica 5:



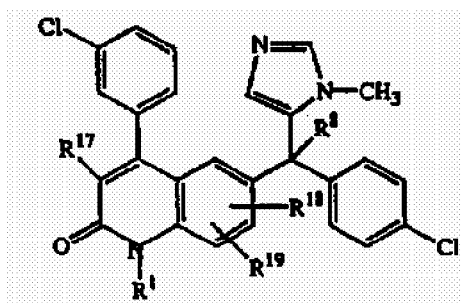
Sp. br.	Pr. br.	-R²-R³-	R⁶	R⁸
119	B.I	-O-CH ₂ -O-	4-Cl	OH
120	B.13	-O-CH ₂ -O-	4-Cl	NH ₂
121	B.I	-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	4-Cl	OH
122	B.13	-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	4-Cl	NH ₂
123	B.I	-O-CH=CH-	4-Cl	OH

Tablica 6:



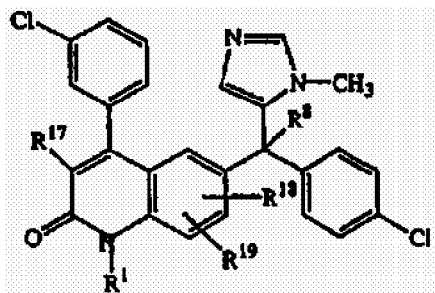
Sp. br.	Pr. be.	X	_____	R2	R3	R16	R8	Fizički podaci
								
124	B.I	O	dvostr.	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	OH	tal. 230°C
125	B.13	O	dvostr.	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	NH ₂	tal. 218°C
126	B.I	O	jednoslr.	3-Cl	H	H	OH	.C ₂ H ₂ O ₄ tal. 160°C
127	B.I	O	jednostr.	3-Cl	H	H	OH	-
128	B.16	S	dvostr.	3-Cl	H	H	H	-

5 Tablica 7:



Sp. br.	Pr. br.	R ¹	R ¹⁷	R ¹⁸	R ¹⁹	R ⁸	Fizički podaci
129	B.17	H	CN	H	H	H	-
130	B.4	CH ₃	CN	H	H	H	tal. 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 CN	-
134	B.4	CH ₃	CN	H	H	-CH ₂ CN	tal. 138°C
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	tal. >250°C
138	B.18	H	C ₆ H ₅	H	H	H	-
139	B.4	CH ₃	C ₆ H ₅	H	3	H	.3/2(C ₂ H ₂ O ₄) tal. 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	tal.255°C

Tablica 8:



Co. No.	Ex. No.	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Fizički podaci
152	B.1	3-OCH ₂ CH ₃	H	4-OCH ₂ CH ₃	H	OH	.3/2(C ₂ H ₃ 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		H	4-Cl	H	OH	-
162	B.1	3-Cl	H	4-S-CH ₃	H	OH	tal. 169°C
163	B.1	3-Cl	H	4-N(CH ₃) ₂	H	OH	.C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O; tal. rasp. s > 172°C
164	B.1	3-Cl	H	-CH=CH-CH=CH-		OH	. C ₂ H ₂ O ₄

* : R⁶ i R⁷ uzeti zajedno tvore dvovalentni radikal između položaja 3 i 4 na fenilnoj skupini.

5

Farmakološki primjer 1

Mušjaci pokusnih bezdlakih miševa težine približno 22 do 25 g inokulirani su subkutano u području slabina s 1×10^6 stanica LoVo humanog tumora debelog crijeva (LoVo stanice) na dan 0. Nakon 3 tjedna, kad su se tumori stabilizirali (promjer otprilike 0,5 do 1 cm), započeta je obrada s otapalom ili sa spojem 75 oralnim putem, sa ili bez jednokratnog ozračivanja na dan 32. Parametri za djelovanje bili su brzina rasta tumora i težina tumora na dan 42.

10

Spoj 75 otopljen je u vodi i s 1N HCl otopina je namještena na pH 2,5 i data oralno (p.o.) kao 0,1 ml otopine spoja na 10 g tjelesne težine miševa dva puta dnevno (bid). Data doza bila je 50 ili 100 mg spoja po kg tjelesne težine; liječenje je prethodilo ozračivanju (dani 22-32), a provođeno je također i nakon ozračivanja (dani 32-42) ili je nastavljeno tijekom cijelog vremena pokusa (dani 22-42).

15

Liječenje ozračivanjem sastojalo se je u jednostrukoj dozi ozračivanja na dan 32 s dozom od 7 Gy da se stabilizira rast tumora kod neobrađenih životinja, tj. doza koja je zaustavila rast volumena tumora, lin nije uzrokovala nikakvo smanjenje njegove veličine.

20

Slijedeća tablica (tablica 9) pokazuje svaku od ispitanih skupina iz pokusa. U svakoj skupini bilo je uključeno po 16 životinja. Stupac "tumor (g)" sadrži prosječnu težinu tumora u životinji žrtvovanoj na dan 42 pokusa. Slike 1 i 2 prikazuju opažene podatke u grafičkom obliku.

25

Slika 1 prikazuje razdiobu masa (g) tumora kod životinja koje su primile 50 mpk ispitnog spoja (po, bid).

Slika 2 prikazuje razdiobu masa (g) tumora kod životinja koje su primile 100 mpk ispitnog spoja (po, bid).

Siva polja na slikama označavaju 25-75%, puna crna linija u njima predstavlja prosjek, a linije koje se protežu izvan sivih polja označavaju 10-90% i crne točke predstavljaju kvalitativnu kontrolu. Romanovi brojevi odgovaraju skupinama ispitnih životinja navedenih u tablici 9.

30

Iz statističke analize podataka slijedi da liječenje sa spojem 75 (s 50 i sa 100 mpk) pojačava učinak ozračivanja, pobliže da prethodna aplikacija spoja 75 (50 i 100 mpk) i ozračivanje statistički značajno smanjuju masu tumora (u usporedbi sa samim ozračivanjem).

35

Tablica 9

Skupina	Spoj 75	Model obrade	Ozračivanje	Tumor (g)
I	otapalo	dan 22-42	bez ozr.	0,475
II	50mpk	dan 22-42	bez ozr.	0,255
III	50mpk	dan 22-32	bez ozr.	0,273
IV	50mpk	dan 32-42	bez ozr.	0,295
V	100 mpk	dan 22-42	bez ozr.	0,205
VI	100 mpk	dan 22-32	bez ozr.	0,234
VII	100 mpk	dan 32-42	bez ozr.	0,277
VIII	50 mpk	dan 22-42	7Gy	0,207
IX	50 mpk	dan 22-32	7Gy	0,156 (p = 0,03)*
X	50 mpk	dan 32-42	7Gy	0,259
XI	100 mpk	dan 22-42	7Gy	0,164 (P= 0,0317)
XII	100 mpk	dan 22-32	7Gy	0,141 (p= 0,0022)
XIII	100 mpk	dan 32-42	7Gy	0,214
XIV	otapalo	dan 22-42	7Gy	0,256

* Mann-Whitney-jev U test u usporedbi sa skupinom XIV (koja je primila samo radioterapiju).

5 Primjer 2

Stanična linija humanog glioma (SF763, U87, U251), koja je otporna prema zračenju, obrađena je sa spojem 75 i to 48 h prije ozračivanja (2 Gy). Aplicirana doza bila je 0,4 nM za U251 i 2 nM za SF763 i U87.

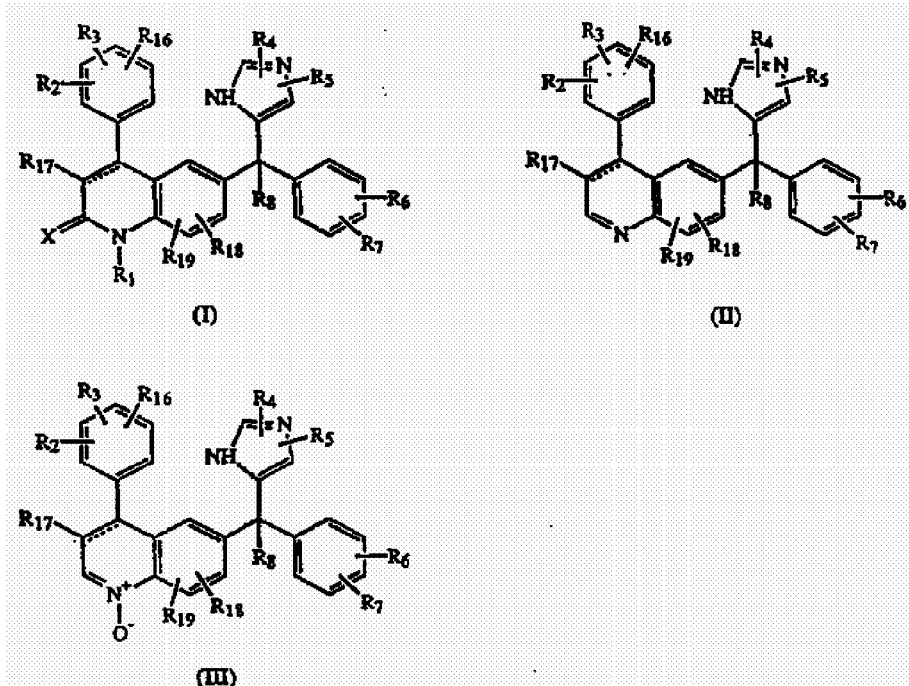
- 10 Primjenom spoja 75 na stanice dramatično se je smanjilo preživljavanje stanica nakon ozračivanja: za SF763 i U87 dobiveno je smanjenje frakcije preživljavanja od pribl. 55%, dok je za U251 smanjenje bilo 25 %.

Ovi rezultati pokazuju da liječenje sa spojem 75 senzibilizira stanice otporne prema zračenju.

15

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Upotreba najmanje jednog inhibitora farnezil protein transferaze, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju farmaceutskog pripravka koji ima svojstva radiosenzibilizacije, koji se daje prije, tijekom ili nakon ozračivanja tumora pri liječenju raka *in vivo*.
- 20 2. Upotreba prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da je spomenuti inhibitor farnezil protein transferaze spoj formule (I), ili spoj formula (II) ili (III) koji se metabolizira *in vivo* u spoj formule (I), pri čemu se spomenuti spoj može prikazati formulama



i njihove farmaceutski prihvatljive kiselinske ili bazične adicijske soli i njihovi stereokemijski izomerni oblici, u kojim formulama

točkasta linija predstavlja prema potrebi vezu;

X je kisik ili sumpor;

R^1 je vodik, C_{1-12} -alkil, Ar^1 , Ar^2 - C_{1-6} -alkil, kinolinil- C_{1-6} -alkil, piridil- C_{1-6} -alkil, hidroksi- C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkiloksi- C_{1-6} -alkil, mono- ili di(C_{1-6} -alkil) amino- C_{1-6} -alkil, amino- C_{1-6} -alkil, ili radikal formule $-Alk^1-C(=O)-R^9$, $-Alk^1-S(O)-R^9$ ili $-Alk^1-S(O)_2-R^9$, gdje

Alk^1 je C_{1-6} -alkandiil,

R^9 je hidroksi, C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkiloksi, amino, C_{1-6} -alkilamino ili C_{1-8} -alkilamino supstituiran sa C_{1-6} -alkil-oksikarbonilom;

svaki od R^2 , R^3 i R^{16} neovisno predstavlja vodik, hidroksi, halogen, cijano, C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkiloksi, hidroksi- C_{1-6} -alkiloksi, C_{1-6} -alkiloksi- C_{1-6} -alkiloksi, amino- C_{1-6} -alkiloksi, mono- ili di(C_{1-6} -alkil) amino- C_{1-6} -alkiloksi, Ar^1 , Ar^2 - C_{1-6} -alkil, Ar^2 -oksi, Ar^2 - C_{1-6} -alkiloksi, hidroksi-karbonil, C_{1-6} -alkiloksikarbonil, trihalogenmetil, trihalogen-metoksi, C_{2-6} -alkenil, 4,4-dimetiloksazolil; ili

ako se nalaze na susjednim položajima, R^2 i R^3 uzeti zajedno mogu oblikovati dvovalentni radikal formule

$-O-CH_2-O-$ (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), ili

$-CH=CH-CH=CH-$ (a-6),

svaki od R^4 i R^5 neovisno predstavlja vodik, halogen, Ar^1 , C_{1-6} -alkil, hidroksi- C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkiloksi- C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkiloksi, C_{1-6} -alkiltio, amino, hidroksi-karbonil, C_{1-6} -alkiloksikarbonil, C_{1-6} -alkil-S(O)- C_{1-6} -alkil ili C_{1-6} -alkil-S(O)₂- C_{1-6} -alkil;

svaki od R^6 i R^7 neovisno predstavlja vodik, halogen, cijano, C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkiloksi, Ar^2 -oksi, trihalogenmetil, Ci -6-alkiltio, di(C_{1-6} -alkil) amino, ili

ako se nalaze na susjednim položajima, R^6 i R^7 uzeti zajedno mogu oblikovati dvovalentni radikal formule

$-O-CH_2-O-$ (c-1), ili

$-CH=CH-CH=CH-$ (c-2);

R^8 je vodik, C_{1-6} -alkil, cijano, hidroksikarbonil, C_{1-6} -alkiloksikarbonil, C_{1-6} -alkilkarbonil- C_{1-6} -alkil, cijano- C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkiloksikarbonil- C_{1-6} -alkil, karboksi- C_{1-6} -alkil, hidroksi- C_{1-6} -alkil, amino- C_{1-6} -alkil, mono- ili di(C_{1-6} -alkil)amino- C_{1-6} -alkil, imidazolil, halogen- C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkiloksi- C_{1-6} -alkil, aminokarbonil- C_{1-6} -alkil, ili radikal formule

$-O-R^{10}$ (b-1),

$-S-R^{10}$ (b-2),

$-N-R^{11}R^{12}$ (b-3), gdje

R^{10} predstavlja vodik, C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkilkarbonil, Ar^1 , Ar^2 - C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkiloksikarbonil- C_{1-6} -alkil, ili radikal formule

$-Alk^2-OR^{13}$ ili $-Alk^2-NR^{14}R^{15}$;

R^{11} je vodik, C_{1-12} -alkil, Ar^1 ili Ar^2 - C_{1-6} -alkil;

R^{12} je vodik, C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkilkarbonil, C_{1-6} -alkil-oksi karbonil, C_{1-6} -alkilaminokarbonil, Ar^1 , Ar^2 - C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkilkarbonil- C_{1-6} -alkil, prirodna amino kiselina, Ar^1 -karbonil, Ar^2 - C_{1-6} -alkilkarbonil, aminokarbonilkarbonil, C_{1-6} -alkiloksi- C_{1-6} -alkilkarbonil, hidroksi, C_{1-6} -alkiloksi, aminokarbonil, di(C_{1-6} -alkil)amino- C_{1-6} -alkilkarbonil, amino, C_{1-6} -alkil amino, C_{1-6} -alkil-karbonil amino, ili radikal formule

$-Alk^2-OR^{13}$ ili $-Alk^2-NR^{14}R^{15}$;

gdje Alk^2 predstavlja C_{1-6} -alkanediil;

R^{13} je vodik, C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkilkarbonil, hidroksi- C_{1-6} -alkil, Ar^1 ili Ar^2 - C_{1-6} -alkil;

R^{14} je vodik, C_{1-6} -alkil, Ar^1 ili Ar^2 - C_{1-6} -alkil;

R^{15} je vodik, C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkilkarbonil, Ar^1 ili Ar^2 - C_{1-6} -alkil;

R^{17} je vodik, halogen, cijano, C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkil-oksikarbonil, Ar^1 ;

R^{18} je vodik, C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkiloksi ili halogen;

R^{19} je vodik ili C_{1-6} -alkil;

Ar^1 je fenil ili fenil supstituiran sa C_{1-6} -alkilom, hidroksi, amino, C_{1-6} -alkiloksi ili halogenim; i

Ar^2 je fenil ili fenil supstituiran sa C_{1-6} -alkilom, hidroksi, amino, C_{1-6} -alkiloksi ili halogenim.

3. Upotreba prema zahtjevu 2, **naznačena time**, da je spomenuti inhibitor farnezil protein transferaze spoj formule (I) u kojoj X predstavlja kisik.

4. Upotreba prema zahtjevu 2, **naznačena time**, da je spomenuti inhibitor farnezil protein transferaze spoj formule (I) u kojoj točkasta linija predstavlja vezu.

5. Upotreba prema zahtjevu 2, **naznačena time**, da je spomenuti inhibitor farnezil protein transferaze spoj formule (I) u kojoj R^1 predstavlja vodik, C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkiloksi- C_{1-6} -alkil ili mono-ili di(C_{1-6} -alkil) amino- C_{1-6} -alkil.

6. Upotreba prema zahtjevu 2, **naznačena time**, da je spomenuti inhibitor farnezil protein transferaze spoj formule (I) u kojoj R^3 predstavlja vodik, a R^2 je halogen, C_{1-6} -alkil, C_{2-6} -alkenil, C_{1-6} -alkiloksi, trihalogen-metoksi ili hidroksi- C_{1-6} -alkiloksi.
- 5 7. Upotreba prema zahtjevu 2, **naznačena time**, da je spomenuti inhibitor farnezil protein transferaze spoj formule (I) u kojoj R^8 predstavlja vodik, hidroksi, halogen- C_{1-6} -alkil, hidroksi- C_{1-6} -alkil, cijano- C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkiloksi-karbonil- C_{1-6} -alkil, imidazolil, ili radi kal formule $-NR^{11}R^{12}$ u kojoj R^{11} predstavlja vodik ili C_{1-12} -alkil, a R^{12} je vodik, C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkiloksi, C_{1-6} -alkiloksi- C_{1-6} -alkilkarbonil, hidroksi, ili radikal formule $-Alk^2-OR^{13}$ u kojoj R^{13} predstavlja vodik ili C_{1-6} -alkil.
- 10 8. Upotreba prema zahtjevu 2, **naznačena time**, da je spomenuti spoj
4-(3-klorfenil)-6-[(4-klorfenil)hidroksi(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-metil-2(1H)-kinolinon;
6-[amino(4-klorfenil)-1-metil-1H-imidazol-5-ilmetil]-4-(3-klorfenil)-1-metil-2(1H)-kinolinon;
6-[(4-klorfenil)hidroksi(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil-4-(3-etoksifenil)-1-metil-2(1H)-kinolinon;
6-[(4-klorfenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-etoksifenil)-1-metil-2(1H)-kinolinon monohidroklorid
monohidrat;
15 6-[amino(4-klorfenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-etoksifenil)-1-metil-2(1H)-kinolinon; i
6-amino(4-klorfenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-metil-4-(3-propilfenil)-2(1H)-kinolinon;
njihovi stereoizomerni oblici ili njihove farmaceutski prihvatljive kiselinske ili bazične adicijske soli.
- 20 9. Upotreba prema zahtjevu 2, **naznačena time**, da je spomenuti spoj
(+)-(R)-6-[amino(4-klorfenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-klorfenil)-1-metil-2(1H)-kinolinon; ili njegova
farmaceutski prihvatljiva kiselinska adicijska sol.
10. Upotreba prema bilo kojem prethodnom zahtjevu, **naznačena time**, da se terapeutski učinkovitu količinu
farmaceutskog pripravka daje oralno, parenteralno, rektalno ili površinski.
11. Upotreba prema zahtjevu 9, **naznačena time**, da se farmaceutski pripravak daje oralno količinom od 10 do 1500
mg/m² dnevno, kao jednostruku dozu ili podijeljenu u više od jedne doze.
- 25 12. Upotreba prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da je zračenje ionizacijsko zračenje.
13. Upotreba prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da je ozračivanje tumora vanjsko ili unutarnje.
14. Upotreba prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da se farmaceutski pripravak daje do mjesec dana prije ozračivanja
tumora.
15. Upotreba prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da je ozračivanje tumora višestruko i da se farmaceutski pripravak
30 daje u razmacima između prvog i zadnjeg ozračivanja.
16. Metoda terapije raka za domaćina koji ima tumor, **naznačena time**, da se sastoji od dva stupnja:
 - aplikacije količine inhibitora farnezil protein transferaze koja je učinkovita u senzibilaciji prema zračenju prije,
 - tijekom ili nakon ozračivanja,
 - ozračivanja spomenutog domaćina u blizini tumora.

SAŽETAK

- 40 Predloženi izum odnosi se na otkriće da inhibitori farnezil protein transferaze imaju svojstva radiosenzibilizacije, zbog čega se oni mogu upotrijebiti za proizvodnju farmaceutskog pripravka koji se daje prije, tijekom ili nakon ozračivanja tumora pri liječenju raka *in vivo*.

