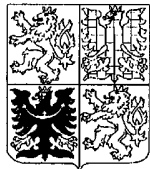


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30.06.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.07.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/98202258**
(33) Země priority: **EP**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/EP99/04546**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/01386**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4778

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/4709

A 61 P 19/00

(71) Přihlašovatel:

JANSSEN PHARMACEUTICA N. V., Beerse, BE;

(72) Původce:

End David William, Spring House, PA, US;

Cools Marina Lucie Louise, Beerse, BE;

Van Wauwe Jean Pierre Frans, Beerse, BE;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Inhibitory farnesyl-protein transferasy pro léčbu
artropatií**

(57) Anotace:

Předkládané řešení se týká objevu, že inhibitory farnesylprotein transferasy jsou použitelné pro přípravu farmaceutických prostředků pro léčbu artropatií, jako je například reumatoidní artritida, osteoartritida, juvenilní artritida a dna.

Inhibitory farnesyl-protein transferasy pro léčbu artropatií

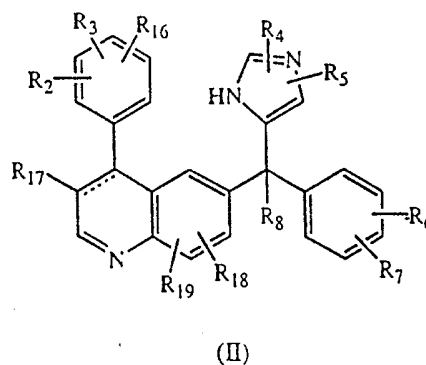
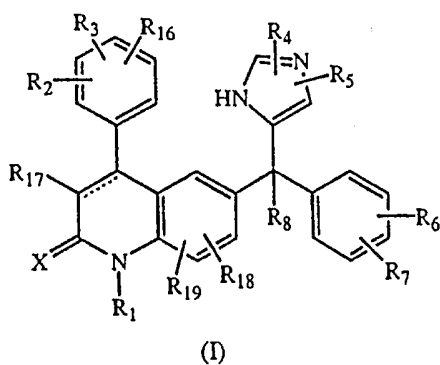
Oblast techniky

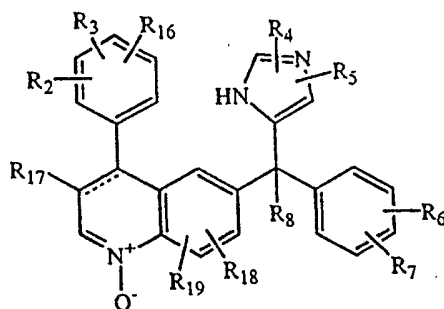
Předkládaný vynález se týká objevu, že inhibitory farnesyl-protein transferasy jsou použitelné pro přípravu farmaceutických prostředků pro léčbu artropatií, jako je například revmatoidní artritida, osteoartritida, juvenilní artritida a dna.

Dosavadní stav techniky

Roivanen et al., Arthritis and Rheumatism 40(9): 1997, 1636-1634, popisují bodové mutace H-ras onkogenu v artritickém (a ve zdravém) synoviu. Mutace v kodonu 13 a neočekávaně také v kodonu 14 mohou být detekovány v artritickém synoviu od pacientů s revmatoidní artritidou, osteoartritidou a jinými artropatiemi, ale také v synoviích od kontrolních pacientů bez jakéhokoliv onemocnění kloubů. To, zda mají mutace jakýkoliv význam v patogenesi kloubních onemocnění, zde zůstává nezodpovězeno.

WO-97/21701 popisuje přípravu, formulování a farmaceutické vlastnosti derivátů (imidazoly-5-yl)methyl-2-chinolinu inhibujících farnesyl-protein transferasu, které mají vzorce (I), (II) a (III), stejně jako meziproduktů (II) a (III), které jsou metabolizovány in vivo na sloučeniny vzorce (I). Sloučeniny vzorců (I), (II) a (III) jsou representovány





(III)

jejich farmaceuticky přijatelnými adičními solemi s kyselinami nebo bazemi a jejich stereochemicky izomerickými formami, kde tečkovaná čára označuje volitelnou vazbu;

X znamená kyslík nebo síru;

R^1 znamená vodík, C_{1-12} alkyl, Ar^1 , Ar^2C_{1-6} alkyl, chinolyl- C_{1-6} alkyl, pyridyl C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, mono- nebo di(C_{1-6} alkyl), amino- C_{1-6} alkyl, amino C_{1-6} alkyl nebo radikál vzorce $-Alk^1-C(=O)-R^9$, $-Alk^1-S(O)-R^9$ nebo $-Alk^1-S(O)_2-R^9$,

kde Alk^1 is C_{1-6} alkandiyl,

R^9 znamená hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, amino, C_{1-6} alkylamino nebo C_{1-8} alkylamino substituovaný C_{1-6} alkyloxykarbonylem;

R^2 , R^3 a R^{16} znamenají každý nezávisle vodík, hydroxy, halogen, kyan, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, hydroxy C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyloxy, amino C_{1-6} alkyloxy, mono nebo di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkyloxy, Ar^1 , Ar^2C_{1-6} alkyl, Ar^2 oxy, Ar^2C_{1-6} alkyloxy, hydroxykarbonyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, trihalogenmethyl, trihalogenmethoxy, C_2-6 alkenyl, 4,4-dimethyloxazolyl; nebo mohou R^2 a R^3 dohromady tvořit bivalentní radikál vzorce

- $-O-CH_2-O-$ (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), nebo
- $-CH=CH-CH=CH$ (a-6);

R^4 a R^5 znamenají každý nezávisle vodík, halogen, Ar^1 ,
 C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy,
 C_{1-6} alkylthio, amino, hydroxykarbonyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl,
 C_{1-6} alkylS(O) C_{1-6} alkyl nebo C_{1-6} alkylS(O) $_2C_{1-6}$ alkyl;

R^6 a R^7 znamenají každý nezávisle vodík, halogen, kyan,
 C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, Ar^2 oxy, trihalogenmethyl,
 C_{1-6} alkylthio, di(C_{1-6} alkyl)amino, nebo mohou R^6 a R^7 dohromady
tvořit bivalentní radikál vzorce

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

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

R^8 znamená vodík, C_{1-6} alkyl, kyan, hydroxykarbonyl,
 C_{1-6} alkyloxykarbonyl, C_{1-6} alkylkarbonyl C_{1-6} alkyl, kyan C_{1-6} alkyl,
 C_{1-6} alkyloxykarbonyl C_{1-6} alkyl, karboxy C_{1-6} alkyl, hydroxy-
 C_{1-6} alkyl, amino C_{1-6} alkyl, mono- nebo di(C_{1-6} alkyl)amino-
 C_{1-6} alkyl, imidazolyl, halogen C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl,
aminokarbonyl C_{1-6} alkyl, nebo radikál vzorce

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

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

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

kde R^{10} je vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, Ar^1 ,
 Ar^2C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl C_{1-6} alkyl, nebo
radikál vzorce Alk^2-OR^{13} nebo $-Alk^2-NR^{14}R^{15}$;

R^{11} je vodík, C_{1-12} alkyl, Ar^1 nebo Ar^2C_{1-6} alkyl;

R^{12} je vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, C_{1-6} alkyloxy-
karbonyl, C_{1-6} alkylaminokarbonyl, Ar^1 ,
 Ar^2C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl C_{1-6} alkyl,
přirozená aminokyselina, Ar^1 karbonyl,
 Ar^2C_{1-6} alkylkarbonyl, aminokarbonylkarbonyl,
 C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkylkarbonyl, hydroxy,
 C_{1-6} alkyloxy, aminokarbonyl, di(C_{1-6} alkyl)amino-
 C_{1-6} alkylkarbonyl, amino, C_{1-6} alkylamino,
 C_{1-6} alkylkarbonylamino, nebo radikál vzorce
 $-Alk^2-OR^{12}$ nebo $-Alk^2-NR^{14}R^{15}$;

kde Alk^2 je C_{1-6} alkanediyl;

R^{13} znamená vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, Ar^1 nebo $\text{Ar}^2\text{C}_{1-6}$ alkyl;

R^{14} znamená vodík, C_{1-6} alkyl, Ar^1 nebo $\text{Ar}^2\text{C}_{1-6}$ alkyl;

R^{15} znamená vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, Ar^1 nebo $\text{Ar}^2\text{C}_{1-6}$ alkyl;

R^{17} znamená vodík, halogen, kyan, C_{1-6} alkyl,

C_{1-6} alkyloxykarbonyl, Ar^1 ;

R^{18} znamená vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy nebo halogen;

R^{19} znamená vodík nebo C_{1-6} alkyl;

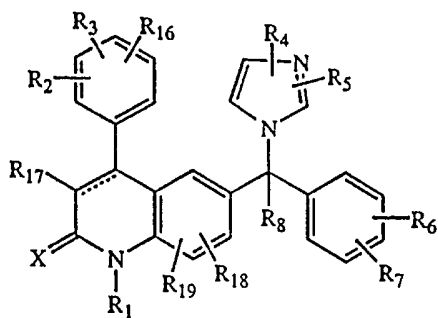
Ar^1 znamená fenyl nebo fenyl substituovaný C_{1-6} alkylem,

hydroxylem, amino, C_{1-6} alkyloxy nebo halogenem; a

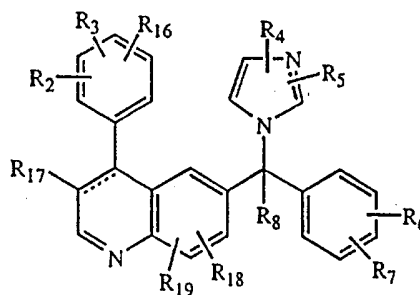
Ar^2 znamená fenyl nebo fenyl substituovaný C_{1-6} alkylem,

hydroxylem, amino, C_{1-6} alkyloxy nebo halogenem.

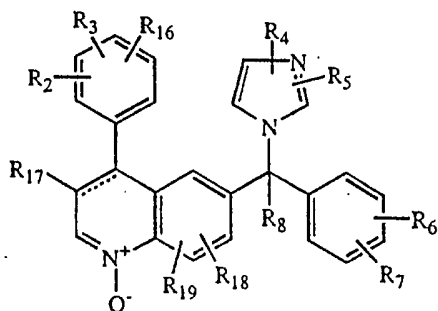
WO-97/16443 popisuje přípravu, formulování a farmaceutické vlastnosti sloučenin vzorce (IV) inhibujících farnesyl-protein transferasu, stejně jako meziproduktů (V) a (VI), které jsou metabolizovány in vivo na sloučeniny vzorce (IV). Sloučeniny vzorců (IV), (V) a (VI) jsou reprezentovány



(IV)



(V)



(VI)

a jejich farmaceuticky přijatelnými adičními solemi s kyselinou nebo bází a jejich stereochemicky izomerickými formami, kde:

tečkovaná čára představuje volitelnou vazbu;

X znamená kyslík nebo síru;

R^1 znamená vodík, C_{1-12} alkyl, Ar^1 , Ar^2C_{1-6} alkyl, chinoliny-
 C_{1-6} alkyl, pyridyl C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy-
 C_{1-6} alkyl, mono- nebo di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkyl, amino C_{1-6} alkyl,

nebo radikál vzorce $-Alk^1-C(=O)-R^9$, $-Alk^1-S(O)-R^9$ nebo $-Alk^1-S(O)_2-R^9$, kde

Alk^1 znamená C_{1-6} alkanediyl,

R^9 znamená hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, amino,
 C_{1-8} alkylamino nebo C_{1-8} alkylamino substituovaný
 C_{1-6} alkyloxykarbonylem;

R^2 a R^3 znamenají každý nezávisle vodík, hydroxy, halogen,
kyan, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, hydroxy C_{1-6} alkyloxy,
 C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyloxy, amino C_{1-6} alkyloxy, mono- nebo
di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkyloxy, Ar^1 , Ar^2C_{1-6} alkyl, Ar^2 oxy,
 Ar^2C_{1-6} alkyloxy, hydroxykarbonyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl,
trihalogenmethyl, trihalogenmethoxy, C_{2-6} alkenyl; nebo mohou
 R^2 a R^3 dohromady tvořit bivalentní radikál vzorce:

$-O-CH_2-O-$ (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), nebo

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

R^4 a R^5 znamenají nezávisle vodík, Ar^1 , C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy-
 C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkylthio, amino, hydroxykarbonyl,
 C_{1-6} alkyloxykarbonyl, C_{1-6} alkylS(O) C_{1-6} alkyl nebo
 C_{1-6} alkylS(O) $_2C_{1-6}$ alkyl;

R^6 a R^7 znamenají nezávisle vodík, halogen, kyan, C_{1-6} alkyl,

C₁₋₆alkyloxy nebo Ar²oxy;

R⁸ znamená vodík, C₁₋₆alkyl, kyan, hydroxykarbonyl, C₁₋₆alkyloxykarbonyl, C₁₋₆alkylkarbonylC₁₋₆alkyl, kyan-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxykarbonylC₁₋₆alkyl, hydroxykarbonyl-C₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, aminoC₁₋₆alkyl, mono- nebo di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl, halogenC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy-C₁₋₆alkyl, aminokarbonylC₁₋₆alkyl, Ar¹, Ar²C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylthioC₁₋₆alkyl;

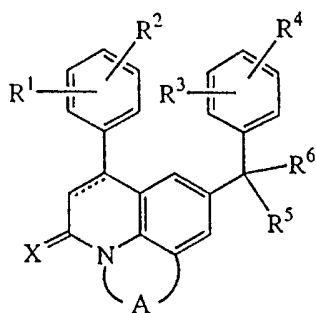
R¹⁰ znamená vodík, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy nebo halogen;

R¹¹ znamená vodík nebo C₁₋₆alkyl;

Ar¹ znamená fenyl nebo fenyl substituovaný C₁₋₆alkylem, hydroxy- skupinou, amino- skupinou, C₁₋₆alkyloxy nebo halogenem;

Ar² znamená fenyl nebo fenyl substituovaný C₁₋₆alkylem, hydroxy- skupinou, amino- skupinou, C₁₋₆alkyloxy nebo halogenem.

PCT/EP98/01296, podaná 3.8.1998, popisuje přípravu, formulování a farmaceutické vlastnosti inhibitorů farnesyl-protein transferasy vzorce (VII):



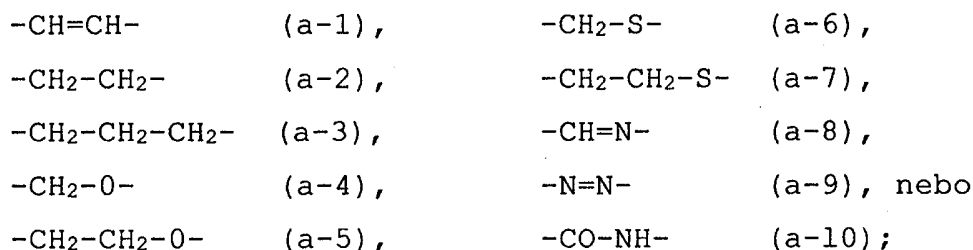
(I),

a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami a jejich stereochemicky izomerických forem, kde:

tečkovaná čára znázorňuje volitelnou vazbu;

X je kyslík nebo síra;

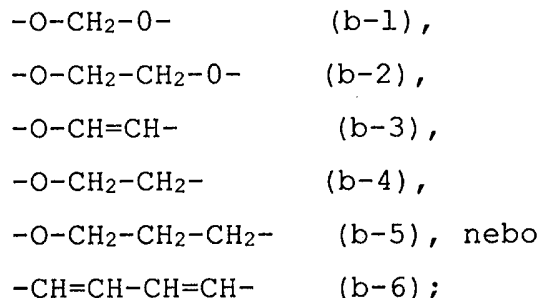
-A- znamená bivalentní radikál vzorce:



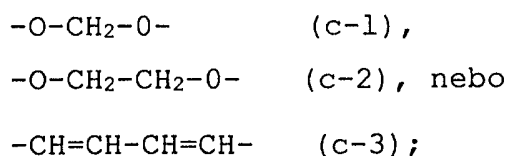
kde může být volitelně jeden atom vodíku nahrazen C_{1-4} alkylem nebo Ar^1 ;

R^1 a R^2 znamenají každý nezávisle vodík, hydroxy, halogen, kyan, C_{1-6} alkyl, trihalogenmethyl, trihalogenmethoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkyloxy, hydroxy C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkyloxy- C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, amino C_{1-6} alkyloxy, mono- nebo

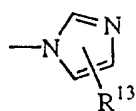
di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkyloxy, Ar^2 , Ar^2 - C_{1-6} alkyl, Ar^2 -oxy, Ar^2 - C_{1-6} alkyloxy; nebo mohou R^1 a R^2 dohromady tvořit bivalentní radikál vzorce:



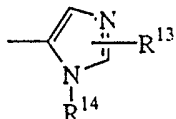
R^3 a R^4 znamenají každý nezávisle vodík, halogen, kyan, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, Ar^4 -oxy, C_{1-6} alkylthio, di(C_{1-6} alkyl)amino, trihalogenmethyl, trihalogenmethoxy, nebo mohou R^3 a R^4 dohromady tvořit bivalentní radikál vzorce:



R^5 je radikál vzorce:



(d-1),



(d-2),

kde

R^{13} znamená vodík, halogen, Ar^4 , $C_{1-6}alkyl$, hydroxy $C_{1-6}alkyl$,
 $C_{1-6}alkyloxyC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyloxy$, $C_{1-6}alkylthio$, amino,
 $C_{1-6}alkyloxykarbonyl$, $C_{1-6}alkylS(O)C_{1-6}alkyl$ nebo
 $C_{1-6}alkylS(O)_2C_{1-6}alkyl$;

R^{14} znamená vodík, $C_{1-6}alkyl$ nebo $di(C_{1-6}alkyl)aminosulfonyl$;

R^6 znamená vodík, hydroxy, halogen, $C_{1-6}alkyl$, kyan, halogen-
 $C_{1-6}alkyl$, hydroxy $C_{1-6}alkyl$, kyan $C_{1-6}alkyl$, amino $C_{1-6}alkyl$,
 $C_{1-6}alkyloxyC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkylthioC_{1-6}alkyl$, aminokarbonyl-
 $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyloxykarbonylC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkylkarbonylC_{1-6}alkyl$,
 $C_{1-6}alkyloxykarbonyl$, mono- nebo
 $di(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl$, Ar^5 , $Ar^5-C_{1-6}alkyloxyC_{1-6}alkyl$; nebo
radikál vzorce:

$-O-R^7$ (e-1),

$-S-R^7$ (e-2),

$-N-R^8R^9$ (e-3),

kde R^7 znamená vodík, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkylkarbonyl$, Ar^6 ,
 $Ar^6-C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyloxykarbonylC_{1-6}alkyl$, nebo
radikál vzorce $-Alk-OR^{10}$ nebo $-Alk-NR^{11}R^{12}$;

R^8 znamená vodík, $C_{1-6}alkyl$, Ar^7 nebo $Ar^7-C_{1-6}alkyl$;

R^9 znamená vodík, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkylkarbonyl$,
 $C_{1-6}alkyloxykarbonyl$, $C_{1-6}alkylaminokarbonyl$, Ar^8 ,
 $Ar^8-C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkylkarbonylC_{1-6}alkyl$, Ar^8 -
karbonyl, $Ar^8-C_{1-6}alkylkarbonyl$, aminokarbonyl-
karbonyl, $C_{1-6}alkyloxyC_{1-6}alkylkarbonyl$, hydroxy,
 $C_{1-6}alkyloxy$, aminokarbonyl, $di(C_{1-6}alkyl)amino$ -
 $C_{1-6}alkylkarbonyl$, amino, $C_{1-6}alkylamino$,
 $C_{1-6}alkylkarbonylamino$, nebo radikál vzorce $-Alk-OR^{10}$
nebo $-Alk-NR^{11}R^{12}$;

kde Alk znamená $C_{1-6}alkandiyl$;

R^{10} znamená vodík, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkylkarbonyl$,

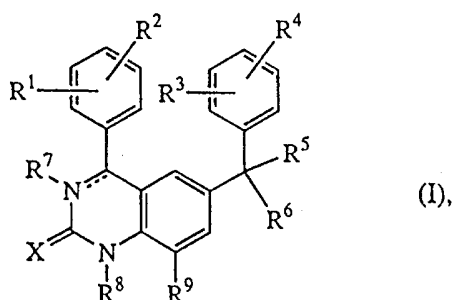
hydroxyC₁₋₆alkyl, Ar⁹ nebo Ar⁹-C₁₋₆alkyl;
R¹¹ znamená vodík, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl, Ar¹⁰
nebo Ar¹⁰-C₁₋₆alkyl;

R¹² znamená vodík, C₁₋₆alkyl, Ar¹¹ nebo Ar¹¹-C₁₋₆alkyl;

a

Ar¹ až Ar¹¹ jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující fenyl; nebo fenyl substituovaný halogenem, C₁₋₆alkylem, C₁₋₆alkyloxy nebo trifluormethylem.

PCT/EP98/02357, podaná 17.4.1998, popisuje přípravu, formulování a farmaceutické vlastnosti inhibitorů farnesyl-protein transferasy vzorce (VIII):



a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami
a jejich stereochemicky izomerických forem, kde:

tečkovaná čára znázorňuje volitelnou vazbu;

X je kyslík nebo síra;

R¹ a R² znamenají každý nezávisle vodík, hydroxy, halogen, kyan, C₁₋₆alkyl, trihalogenmethyl, trihalogenmethoxy, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkyloxy, hydroxyC₁₋₆alkyloxy, C₁₋₆alkyloxy-C₁₋₆alkyloxy, C₁₋₆alkyloxykarbonyl, aminoC₁₋₆alkyloxy, mono-

nebo di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyloxy, Ar¹, Ar¹C₁₋₆alkyl, Ar¹oxy
nebo Ar¹C₁₋₆alkyloxy;

R³ a R⁴ znamenají každý nezávisle vodík, halogen, kyan,
C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, Ar¹oxy, C₁₋₆alkylthio,
di(C₁₋₆alkyl)amino, trihalogenmethyl nebo trihalogenmethoxy;
R⁵ znamená vodík, halogen, C₁₋₆alkyl, kyan, halogenC₁₋₆alkyl,
hydroxyC₁₋₆alkyl, kyanC₁₋₆alkyl, aminoC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy-
C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylthioC₁₋₆alkyl, aminokarbonylC₁₋₆alkyl,
C₁₋₆alkyloxykarbonylC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonylC₁₋₆alkyl,
C₁₋₆alkyloxykarbonyl, mono- nebo di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl,
Ar¹, Ar¹C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkyl; nebo radikál vzorce

-O-R¹⁰ (a-1),

-S-R¹⁰ (a-2),

-N-R¹¹R¹² (a-3),

kde R¹⁰ znamená vodík, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl, Ar¹,
Ar¹C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxykarbonylC₁₋₆alkyl, nebo radikál
vzorce Alk-OR¹³ nebo -Alk-NR¹⁴R¹⁵;

R¹¹ znamená vodík, C₁₋₆alkyl, Ar¹ nebo Ar¹C₁₋₆alkyl;

R¹² znamená vodík, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl,
C₁₋₆alkyloxykarbonyl, C₁₋₆alkylaminokarbonyl, Ar¹,
Ar¹C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonylC₁₋₆alkyl, Ar¹karbonyl,
Ar¹C₁₋₆alkylkarbonyl, aminokarbonylkarbonyl,
C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkylkarbonyl, hydroxy, C₁₋₆alkyloxy,
aminokarbonyl, di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkylkarbonyl,
amino, C₁₋₆alkylamino, C₁₋₆alkylkarbonylamino, nebo
radikál vzorce -Alk-OR¹³ nebo -Alk-NR¹⁴R¹⁵;

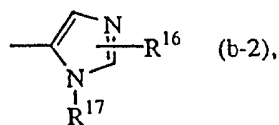
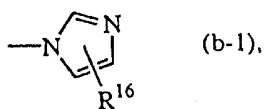
kde Alk znamená C₁₋₆alkanediyl;

R¹³ znamená vodík, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl,
hydroxyC₁₋₆alkyl, Ar¹ nebo Ar¹C₁₋₆alkyl;

R¹⁴ znamená vodík, C₁₋₆alkyl, Ar¹ nebo Ar¹C₁₋₆alkyl;

R¹⁵ znamená vodík, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl, Ar¹
nebo Ar¹C₁₋₆alkyl;

R⁶ je radikál vzorce



kde R^{16} znamená vodík, halogen, Ar^1 , C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkylthio, amino, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, C_{1-6} alkylthio C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylS(O) C_{1-6} alkyl nebo C_{1-6} alkylS(O) $_2$ C_{1-6} alkyl;

R^{17} znamená vodík, C_{1-6} alkyl nebo

di(C_{1-4} alkyl)aminosulfonyl;

R^7 znamená vodík nebo C_{1-6} alkyl s podmínkou, že tečkovaná čára nepředstavuje vazbu;

R^8 znamená vodík, C_{1-6} alkyl nebo Ar^2CH_2 nebo Het^1CH_2 ;

R^9 znamená vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy nebo halogen; nebo tvoří R^8 a R^9 dohromady radikál vzorce

$-CH=CH-$ (c-1),

$-CH_2-CH_2-$ (c-2),

$-CH_2-CH_2-CH_2-$ (c-3),

$-CH_2-O-$ (c-4), nebo

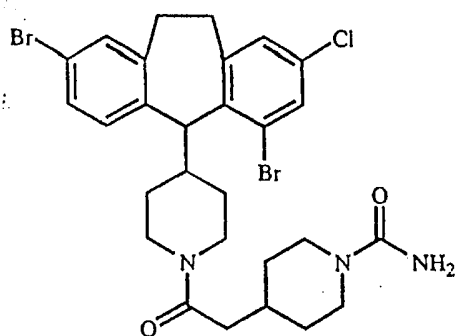
$-CH_2-CH_2-O-$ (c-5);

Ar^1 je fenyl nebo fenyl substituovaný jedním až dvěma substituenty vybranými z následující skupiny: halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy nebo trifluormethyl;

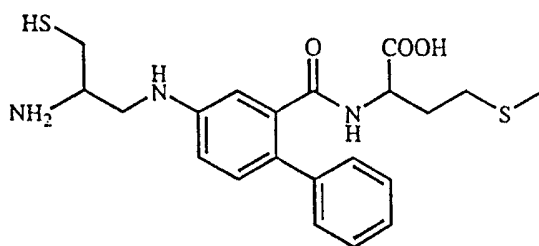
Ar^2 je fenyl nebo fenyl substituovaný jedním až dvěma substituenty vybranými z následující skupiny: halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy nebo trifluormethyl;

Het^1 je pyridinyl; pyridinyl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými z následující skupiny: halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy a trifluormethyl.

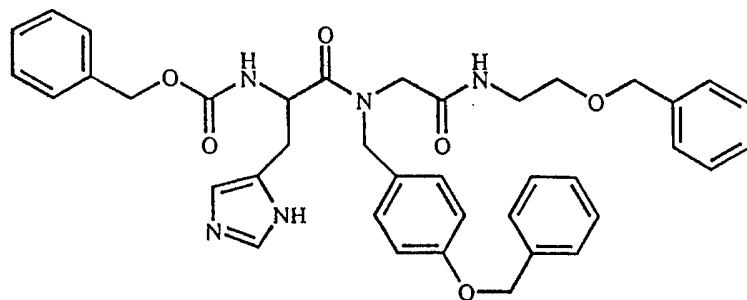
Jiné použitelné inhibitory farnesyl-protein transferasy mají vzorec:



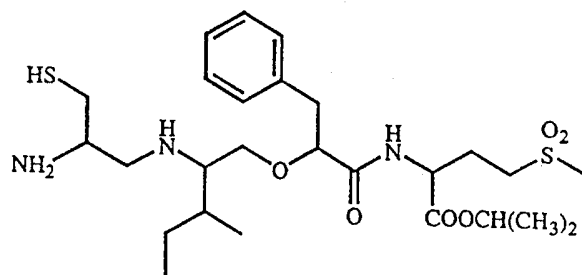
SCH-66336



FTI 276



PD-169551



L-744,832

Tyto inhibitory farnesyl-protein transferasy inhibují růst nádorů in vivo prostřednictvím přímého účinku na růst nádorových buněk, ale také nepřímo, t.j. inhibicí angiogenese (Rak, J. et al., Cancer Research 55: 4575-7580, 1995). Proto léčba těmito inhibitory potlačuje růst solidních nádorů in vivo alespoň částečně inhibicí angiogenese.

Neočekávaně jsme zjistili, že inhibitory farnesyl-protein transferasy, vykazují in vivo aktivitu proti artritidám; tento pozitivní účinek se týká jak snížení závažnosti onemocnění, tak incidence onemocnění.

Artritis, zejména revmatoidní artritis, je jedním z několika onemocnění kloubů, které jsou společně označovány jako artropatie. Onemocnění je charakterizováno hyperproliferací synoviální membrány v kloubech, tvorbou pannu a destrukcí chrupavky a kosti. Mezi artropatie patří revmatoidní artritida, osteoartritida, juvenilní artritida, polyartritida, dna, epidemická polyartritida (infekce Ross

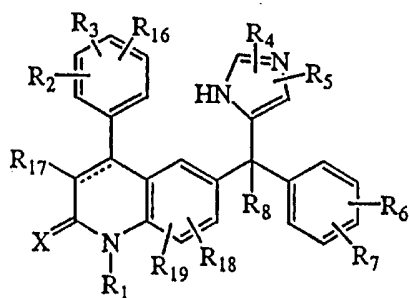
River virem), psoriatická artritida, ankylozující spondylitida, systémový lupus erythematoses; artropatie se také vyskytují při Feltyho syndromu, Reiterově syndromu a Stillově syndromu.

V současné terapii artropatií se uplatňují léky jako jsou steroidy (například prednison), antirevmatické léky modifikující onemocnění (jako je například zlato ve formě thiomalatu sodného, methothrexat, hydroxychlorochin, sulfasalazin) a nesteroidní antirevmatika; klid na lůžku, fixace postižených kloubů, lokální aplikace tepla na klouby a fyzikální terapie.

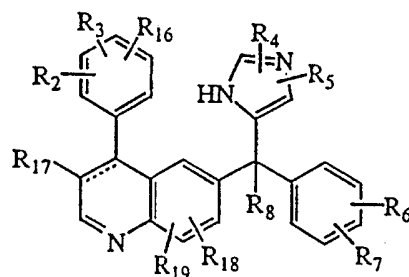
Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká použití alespoň jednoho inhibitoru farnesyl-protein transferasy pro přípravu farmaceutického prostředku pro léčbu artropatií.

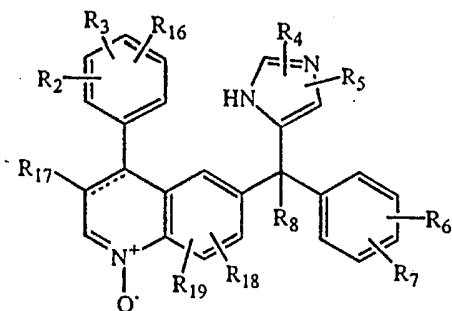
Přesněji se předkládaný vynález se týká použití alespoň jednoho inhibitoru farnesyl-protein transferasy pro přípravu farmaceutického prostředku pro léčbu artropatií, kde uvedeným inhibitorem farnesyl-protein transferasy je (imidazoly-5-yl)methyl-2-chinolinový derivát vzorce (I) nebo sloučenina vzorce (II) nebo (III), která je in vivo metabolizována na sloučeninu vzorce (I), kde uvedené sloučeniny mohou být znázorněny vzorcem:



(I)



(II)



(III)

nebo jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami nebo bazemi a jejich stereochemicky izomerické formy, kde tečkovaná čára označuje volitelnou vazbu;

X znamená kyslík nebo síru;

R^1 znamená vodík, C_{1-12} alkyl, Ar^1 , Ar^2C_{1-6} alkyl, chinolyl C_{1-6} alkyl, pyridyl C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, mono- nebo di(C_{1-6} alkyl), amino C_{1-6} alkyl, amino C_{1-6} alkyl nebo radikál vzorce $-Alk^1-C(=O)-R^9$, $-Alk^1-S(O)-R^9$ nebo $-Alk^1-S(O)_2-R^9$, kde Alk^1 is C_{1-6} alkandyl,

R^9 znamená hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, amino,

C_{1-6} alkylamino nebo C_{1-8} alkylamino substituovaný

C_{1-6} alkyloxykarbonylem;

R^2 , R^3 a R^{16} znamenají každý nezávisle vodík, hydroxy, halogen, kyan, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, hydroxy C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyloxy, amino C_{1-6} alkyloxy, mono nebo di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkyloxy, Ar^1 , Ar^2C_{1-6} alkyl, Ar^2 -oxy, Ar^2C_{1-6} alkyloxy, hydroxykarbonyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, trihalogenmethyl, trihalogenmethoxy, C_2 -alkenyl, 4,4-dimethyloxazolyl; nebo mohou R^2 a R^3 dohromady tvořit bivalentní radikál vzorce

$-O-CH_2-O-$ (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), nebo

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

R^4 a R^5 znamenají každý nezávisle vodík, halogen, Ar^1 , C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl,

C₁₋₆alkyloxy, C₁₋₆alkylthio, amino, hydroxykarbonyl,
C₁₋₆alkyloxykarbonyl, C₁₋₆alkylS(O)C₁₋₆alkyl nebo
C₁₋₆alkylS(O)₂C₁₋₆alkyl;

R⁶ a R⁷ znamenají každý nezávisle vodík, halogen, kyan,
C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, Ar²oxy, trihalogenmethyl,
C₁₋₆alkylthio, di(C₁₋₆alkyl)amino, nebo mohou R⁶ a R⁷
dohromady tvořit bivalentní radikál vzorce

-O-CH₂-O- (c-1), nebo

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

R⁸ znamená vodík, C₁₋₆alkyl, kyan, hydroxykarbonyl,
C₁₋₆alkyloxykarbonyl, C₁₋₆alkylkarbonylC₁₋₆alkyl,
kyanC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxykarbonylC₁₋₆alkyl, karboxyC₁₋₆alkyl,
hydroxyC₁₋₆alkyl, aminoC₁₋₆alkyl, mono- nebo
di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl, imidazolyl, halogenC₁₋₆alkyl,
C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkyl, aminokarbonylC₁₋₆alkyl, nebo radikál
vzorce

-O-R¹⁰ (b-1),

-S-R¹⁰ (b-2),

-N-R¹¹R¹² (b-3),

kde R¹⁰ je vodík, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl, Ar¹,
Ar²C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxykarbonylC₁₋₆alkyl, nebo
radikál vzorce Alk²-OR¹³ nebo -Alk²-NR¹⁴R¹⁵;

R¹¹ je vodík, C₁₋₁₂alkyl, Ar¹ nebo Ar²C₁₋₆alkyl;

R¹² je vodík, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl, C₁₋₆alkyloxy-
karbonyl, C₁₋₆alkylaminokarbonyl, Ar¹,
Ar²C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonylC₁₋₆alkyl,
přirozená aminokyselina, Ar¹karbonyl,
Ar²C₁₋₆alkylkarbonyl, aminokarbonylkarbonyl,
C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkylkarbonyl, hydroxy,
C₁₋₆alkyloxy, aminokarbonyl, di(C₁₋₆alkyl)amino-
C₁₋₆alkylkarbonyl, amino, C₁₋₆alkylamino,
C₁₋₆alkylkarbonylamino, nebo radikál vzorce
-Alk²-OR¹² nebo -Alk²-NR¹⁴R¹⁵;

kde Alk^2 je C_{1-6} alkanediyl;
 R^{13} znamená vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl,
hydroxy C_{1-6} alkyl, Ar^1 nebo $\text{Ar}^2\text{C}_{1-6}$ alkyl;
 R^{14} znamená vodík, C_{1-6} alkyl, Ar^1 nebo
 $\text{Ar}^2\text{C}_{1-6}$ alkyl;
 R^{15} znamená vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl,
 Ar^1 nebo $\text{Ar}^2\text{C}_{1-6}$ alkyl;
 R^{17} znamená vodík, halogen, kyan, C_{1-6} alkyl,
 C_{1-6} alkyloxykarbonyl, Ar^1 ;
 R^{18} znamená vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy nebo halogen;
 R^{19} znamená vodík nebo C_{1-6} alkyl;
 Ar^1 znamená fenyl nebo fenyl substitutovaný C_{1-6} alkylem,
hydroxylem, amino, C_{1-6} alkyloxy nebo halogenem; a
 Ar^2 znamená fenyl nebo fenyl substitutovaný C_{1-6} alkylem,
hydroxylem, amino, C_{1-6} alkyloxy nebo halogenem.

Ve vzorcích (I), (II) a (III) mohou být R^4 nebo R^5 také navázané na atomy dusíku imidazolového kruhu. V tomto případě je vodík navázaný na dusík nahrazen R^4 nebo R^5 a význam R^4 nebo R^5 vázaných na dusík je omezen na vodík, Ar^1 , C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, C_{1-6} alkyl $\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl $\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ alkyl.

Termín "halogen", jak je zde použit, označuje fluor, chlor, brom a jod; " C_{1-6} alkyl" označuje nasycený uhlovodíkový radikál s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, jako je například methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl a podobně; " C_{1-8} alkyl" označuje nasycený uhlovodíkový radikál s přímým nebo rozvětveným řetězcem, jak je definován termínem C_{1-6} alkyl, stejně jako vyšší homology obsahující 7 až 8 atomů uhlíku, jako je například heptyl nebo oktyl; " C_{1-12} alkyl" opět zahrnuje C_{1-8} alkyl a vyšší homology

obsahující 9 až 12 atomů uhlíku, jako je například nonyl, decyl, undecyl, dodecyl; "C₁₋₁₆alkyl" zahrnuje C₁₋₁₂alkyl a vyšší homology obsahující 13 až 16 atomů uhlíku, jako je například tridecyl, tetradecyl, pentadecyl a hexadecyl; "C₂₋₆alkenyl" označuje uhlovodíkový radikál s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jednu dvojnou vazbu a 2 až 6 atomů uhlíku, jako je například ethenyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 3-methyl-2-butenyl a podobně; "C₁₋₆alkandiyl" označuje bivalentní nasycený uhlovodíkový radikál s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, jako je například methylen, 1,2-ethandiyl, 1,3-propandiyl, 1,4-butandiyl, 1,5-pentandiyl, 1,6-hexandiyl a jejich rozvětvené izomery. Termín "C(=O)" označuje karbonylovou skupinu, "S(O)" označuje sulfoxid a "S(O)₂" označuje sulfon. Termín "přirozená aminokyselina" označuje přirozenou aminokyselinu, která je vázána prostřednictvím kovalentní amidové vazby tvořené ztrátou molekuly vody mezi karboxylovou skupinou aminokyseliny a amino- skupinou zbytku molekuly. Příklady přirozených aminokyselin jsou glycin, alanin, valin, leucin, isoleucin, methionin, prolin, fenylalanin, tryptofan, serin, threonin, cystein, tyrosin, asparagin, glutamin, kyselina asparagová, kyselina glutamová, lysin, arginin, histidin.

Farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami nebo bazemi uvedené výše zahrnují terapeuticky aktivní netoxické adiční soli s kyselinami a bazemi, které vytvářejí ty sloučeniny vzorců (I), (II) a (III), které je mohou vytvářet. Sloučeniny vzorce (I), (II) a (III), které bazický charakter, mohou být přeměněny na jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami reakcí uvedené baze s vhodnou kyselinou. Mezi vhodné kyseliny patří, například, anorganické kyseliny, jako jsou halogenovodíkové kyseliny, například kyselina chlorovodíková nebo bromovodíková; sírová, dusičná, fosforečná

a podobně; nebo organické kyseliny, jako je například kyselina octová, propanová, hydroxyoctová, mléčná, pyrohroznová, šťavelová, malonová, jantarová (t.j. butandioová), maleinová, fumarová, jablečná, vinná, citronová, methansulfonová, ethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, cyklamová, salicylová, p-aminosalicylová, pamová a podobně.

Sloučeniny vzorce (I), (II) a (III), které kyselý charakter, mohou být přeměněny na jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s bazemi reakcí uvedené kyseliny s vhodnou bází. Mezi vhodné soli s bazemi patří, například, amonné soli, soli alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako jsou například lithné, sodné, draselné, hořečnaté a vápenaté soli a podobně, soli s organickými bazemi, například s benzathinem, N-methyl-D-glukaminem, hydrabaminové soli a soli s aminokyselinami, jako je arginin, lysin a podobně.

Termín adiční soli s bazemi nebo kyselinami také zahrnuje hydraty a formy vzniklé adicí rozpouštědla, které mohou tvořit sloučeniny vzorců (I), (II) a (III). Příklady takových forem jsou například hydraty, alkoholaty a podobně.

Termín "stereochemicky izomerické formy" sloučenin vzorců (I), (II) a (III), jak je zde použit, označuje všechny možné sloučeniny, které mohou být vytvořeny stejnými atomy navázanými ve stejném pořadí, ale lišící se v trojrozměrné struktuře, které nejsou zaměnitelné. Pokud není výslovně uvedeno jinak, označuje chemický název sloučeniny směs všech možných stereochemicky izomerických forem, které může uvedená sloučenina tvořit. Uvedená směs může obsahovat všechny diastereomery a/nebo enantiomery základní molekulové struktury uvedené sloučeniny. Všechny stereochemicky izomerické formy

sloučenin vzorců (I), (II) a (III), jak v čisté formě, tak ve směsi, spadají do rozsahu předkládaného vynálezu.

Některé ze sloučenin vzorců (I), (II) a (III) mohou také existovat ve svých tautomerních formách. Takové formy, ačkoliv to není výslovně uvedeno ve výše uvedených vzorcích, spadají do rozsahu předkládaného vynálezu.

Termín "sloučeniny vzorců (I), (II) a (III)", jak je zde použit, zahrnuje také farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami nebo bazemi a všechny stereoizomerické formy.

Výhodně je substituent R^{18} umístěn v pozici 5 nebo 7 chinolinové skupiny a substituent R^{19} je umístěn na 8 pozici, je-li R^{18} v pozici 7.

Zajímavými sloučeninami jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde X je kyslík.

Zajímavými jsou také ty sloučeniny vzorce (I), kde tečkovaná čára představuje vazbu, takže je vytvořena dvojná vazba.

Jinou skupinou zajímavých sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde R^1 znamená vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy- C_{1-6} alkyl, di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkyl nebo radikál vzorce $-Alk^1-C(=O)-R^9$, kde Alk^1 je methylen a R^9 je C_{1-8} alkylamino skupina substituovaná C_{1-6} alkyloxykarbonylem.

Ještě jinou skupinou zajímavých sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde R^3 znamená vodík nebo halogen; a R^2 znamená halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkyloxy, trihalogenmethoxy nebo hydroxy C_{1-6} alkyloxy.

Ještě jinou skupinou zajímavých sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde R^2 a R^3 jsou na sousedních pozicích a dohromady tvoří bivalentní radikál vzorce (a-1), (a-2) nebo (a-3).

Ještě jinou skupinou zajímavých sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde R^5 znamená vodík a R^4 znamená vodík nebo C_1 -alkyl.

Ještě jinou skupinou zajímavých sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde R^7 znamená vodík a R^6 znamená C_1 -alkyl nebo halogen, výhodně chlor, zejména 4-chlor.

Jednou skupinou sloučenin jsou sloučeniny vzorce (I), kde R^8 znamená vodík, hydroxy, halogen C_1 -alkyl, hydroxy C_1 -alkyl, kyan C_1 -alkyl, C_1 -alkyloxykarbonyl C_1 -alkyl, imidazolylyl nebo radikál vzorce $-NR^{11}R^{12}$, kde R^{11} znamená vodík nebo C_1 - C_{12} alkyl a R^{12} znamená vodík, C_1 -alkyl, C_1 -alkyloxy, hydroxy, C_1 -alkyloxy C_1 -alkylkarbonyl nebo radikál vzorce $-Alk^2-OR^{13}$, kde R^{13} znamená vodík nebo C_1 -alkyl.

Výhodnými sloučeninami jsou ty sloučeniny, kde R^1 znamená vodík, C_1 -alkyl, C_1 -alkyloxy C_1 -alkyl, di(C_1 -alkyl)amino- C_1 -alkyl, nebo radikál vzorce $-Alk^1-C(=O)-R^9$, kde Alk^1 je methylen a R^9 je C_1 - C_{18} alkylamino skupina substituovaná C_1 -alkyloxykarbonylem; R^2 znamená halogen, C_1 -alkyl, C_2 -alkenyl, C_1 -alkyloxy, trihalogenmethoxy, hydroxy C_1 -alkyloxy nebo Ar^1 ; R^3 znamená vodík; R^4 znamená methyl navázaný na dusík ve 3-pozici imidazolu; R^5 znamená vodík; R^6 znamená chlor; R^7 znamená vodík; R^8 znamená vodík, halogen C_1 -alkyl,

hydroxyC₁₋₆alkyl, kyanC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxykarbonylC₁₋₆alkyl, imidazolyl nebo radikál vzorce -NR¹¹R¹², kde R¹¹ znamená vodík nebo C₁₋₁₂alkyl a R¹² znamená vodík, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkylkarbonyl nebo radikál vzorce -Alk²-OR¹³, kde R¹³ znamená C₁₋₆alkyl; R¹⁷ znamená vodík a R¹⁸ znamená vodík.

Nejvýhodnějšími sloučeninami jsou:

4-(3-chlorfenyl)-6-[(4-chlorfenyl)hydroxy(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-1-methyl-2(1H)-chinolinon;

6-[amino(4-chlorfenyl)-1-methyl-1H-imidazol-5-ylmethyl]-4-(3-chlorfenyl)-1-methyl-2(1H)-chinolinon;

6-[(4-chlorfenyl)hydroxy(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4-(3-ethoxyfenyl)-1-methyl-2(1H)-chinolinon;

6-[(4-chlorfenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4-(3-ethoxyfenyl)-1-methyl-2(1H)-chinolinon, monohydrochlorid monohydrat;

6-[amino(4-chlorfenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4-(3-ethoxyfenyl)-1-methyl-2(1H)-chinolinon;

6-[amino(4-chlorfenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-1-methyl-4-(3-propylfenyl)-2(1H)-chinolinon; a jejich stereoizomerické formy nebo farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami nebo bazemi; a

(+)-(R)-6-[amino(4-chlorfenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4-(3-chlorfenyl)-1-methyl-2(1H)-chinolinon (Sloučenina 75 v tabulce 1 příkladů provedení vynálezu), nebo její farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou.

Inhibitory farnesyl-protein transferasy mohou být připraveny ve formě farmaceutických prostředků, za použití způsobů známých v oboru, jak jsou uvedeny například ve WO-97/21701. Při přípravě výše uvedených farmaceutických

prostředků je terapeuticky účinné množství určité sloučeniny, volitelně ve formě adiční soli, jako aktivní složka, smíseno s farmaceuticky přijatelnými nosiči, které mohou mít různou formu podle formy prostředku určeného pro podání. Tyto farmaceutické prostředky jsou výhodně připraveny ve formě dávkových jednotek a jsou podávány orálně, parenterálně, perkutánně, rektálně nebo lokálně pro dosažení systémového působení, které je upřednostňováno, nebo pro dosažení lokálního účinku. V případě orálních farmaceutických prostředků, mezi které patří roztoky, suspenze, sirupy, elixíry a emulze, může být použito jakékoliv obvyklé farmaceutické medium, jako je například voda, glykoly, oleje, alkoholy a podobně, zatímco v případě orálních pevných farmaceutických prostředků, mezi které patří prášky, pilulky, kapsle a tablety, mohou být použity přísady jako jsou škroby, cukry, kaolin, lubrikační činidla, pojiva, činidla podporující rozpadavost a podobně. Z důvodů snadného podání představují tablety a kapsle nejvhodnější orální formy dávkových jednotek, ve kterých jsou obvykle použity běžné pevné farmaceutické nosiče. V případě parenterálních prostředků je nosičem obvykle sterilní voda, alespoň z větší části, ačkoliv mohou být také použity jiné přísady, například pro zlepšení rozpustnosti. Příklady nosičů pro injekční roztoky zahrnují salinický roztok, roztoky glukosy nebo směsi salinických roztoků a roztoků glukosy. Injekční roztoky obsahující sloučeniny výše uvedených vzorců mohou být také připraveny v oleji pro prodloužení jejich účinku. Vhodnými oleji pro tento účel jsou, například, podzemnicový olej, sezamový olej, olej z bavlníkových semen, kukuřičný olej, sojový olej, syntetické glycerolové estery mastných kyselin s dlouhým řetězcem a směsi těchto a jiných olejů. Také mohou být připraveny injekční suspenze, ve kterých mohou být použity vhodné kapalné nosiče, suspendační činidla a podobně. V prostředcích pro perkutánní

podání obsahuje nosič volitelně činidlo zvyšující pronikání a/nebo vhodné smáčivé činidlo, volitelně ve směsi s dalšími vhodnými přísadami jakéhokoliv charakteru v malých množstvích, kde tyto přísady nesmí mít jakýkoliv škodlivý vliv na kůži. Uvedené přísady mohou usnadňovat podání do kůže a/nebo mohou napomáhat při přípravě uvedených prostředků. Tyto prostředky mohou být podány různými způsoby, například jako transdermální náplasti, navlhčením nebo jako masti. Jako vhodné prostředky pro lokální podání mohou být uvedeny prostředky obvykle používané pro lokální aplikaci léků, jako jsou například krémy, gely, obklady, pleťové vody, šampony, tinktury, pasty, masti, masti na rány, prášky a podobně. Podání uvedených prostředků může být provedeno také pomocí aerosolu, například za použití hnacích plynů jako je dusík, oxid uhličitý, freon, nebo bez použití hnacích plynů pomocí pumpy nebo ve formě kapek, obkladů, nebo pomocí zahuštěných prostředků, které mohou být aplikovány pomocí tampónu. Výhodně mohou být použity semisolidní prostředky, jako jsou masti na rány, krémy, gely, masti a podobně.

Je zejména výhodné připravit výše uvedené farmaceutické prostředky ve formě jednotkových dávek pro snadné podání a jednotnost dávky. Termín "dávková jednotka", jak je použit v předkládaném vynálezu, označuje fyzikálně samostatné jednotky vhodné pro podání jako jednotkové dávky, kde každá jednotka obsahuje předem určené množství aktivní složky vypočítané pro dosažení požadovaného terapeutického efektu spolu s nutným farmaceutickým nosičem. Příklady takových jednotkových dávek jsou tablety (včetně tablet se zářezy a nebo potahovaných tablet), kapsle, pilulky, balené prášky, medicínální oplatky, injekční roztoky nebo suspenze, obsah čajové lžičky, obsah polévkové lžice a podobně, a jejich násobky.

Výhodně je terapeuticky účinné množství farmaceutického prostředku obsahujícího inhibitor farnesyl-protein transferasy podáno orálně nebo parenterálně. Uvedené terapeuticky účinné množství je množství, které účinně snižuje závažnost artritidy, t.j. zmenšuje otoky a bolestivost kloubů a snižuje bolest, nebo množství, které snižuje incidenci, t.j. počet oteklých a bolestivých kloubů. Podle současných dat se zdá, že farmaceutický prostředek obsahující (+)-(R)-6-[amino(4-chlorfenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-methyl]-4-(3-chlorfenyl)-1-methyl-2(1H)-chinolinon (sloučeninu 75) jako aktivní složku může být podán orálně v dávce od 10 do 1500 mg/m² a den, buď v jedné dávce nebo rozděleně v několika dávkách. Výhodnější dávkové rozmezí je od 100 do 1000 mg/m² a den.

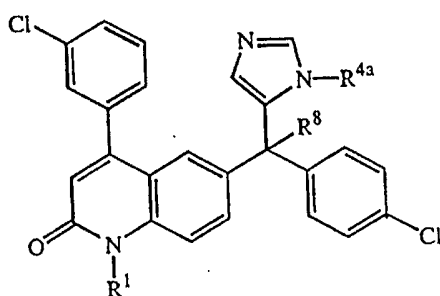
Léčba artropatií pomocí inhibitorů farnesyl-protein transferasy může být vhodně kombinována s terapií steroidy (například prednisonem), antirevmatickými léky modifikujícími onemocnění (jako je například zlato ve formě thiomalatu sodného, methothrexat, hydroxychlorochin, sulfasalazin) a nesteroidními antirevmatiky; klidem na lůžku, fixací postižených kloubů, lokální aplikací tepla na klouby a fyzikální terapií.

Předkládaný vynález se také týká způsobu protinádorové terapie u pacientů s nádory, který obsahuje krok podání terapeuticky účinného množství inhibitoru farnesyl-protein transferasy uvedenému savci.

Příklady provedení vynálezu

Následující tabulky uvádějí vzorce sloučenin vzorce (I), jejich fyzikální data a odkazy na příklady ve WO-97/21701, podle kterých mohou být uvedené sloučeniny připraveny. Ve farmakologickém příkladu je ilustrován účinek sloučenin vzorce (I) na indukovanou artritidu.

Tabulka 1



Sl. č.	Př. č.	R¹	R⁴ᵃ	R⁸	Fyzikální data
3	B.1	CH₃	CH₃	OH	t.t. 233.6°C
4	B.3	CH₃	CH₃	OCH₃	t.t. 140-160°C; .C₂H₂O₄.H₂O
5	B.6	CH₃	CH₃	H	t.t. 165°C; .C₂H₂O₄.H₂O
6	B.5	CH₃	CH₂CH₃	H	t.t. 180°C; .C₂H₂O₄.1/2H₂O
7	B.2	H	CH₃	H	t.t. 260°C
8	B.2	H	(CH₂)₃CH₃	OH	-
9	B.4	CH₃	(CH₂)₃CH₃	OH	t.t. 174°C
10	B.3	H	CH₃	OCH₂COOCH₂CH₃	t.t. 185°C; .3/2C₂H₂O₄
11	B.3	CH₃	CH₃	O(CH₂)₂N(CH₃)₂	t.t. 120°C
12	B.7	CH₃	CH₃	CH₃	t.t. 210°C; .C₂H₂O₄
13	B.7	CH₃	CH₃	CH₂CH₃	t.t. 196°C; .C₂H₂O₄
14	B.13	CH₃	CH₃	NH₂	t.t. 220°C
72	B.13	CH₃	CH₃	NH₂	.3/2-(E)-C₄H₄O₄
73	B.13	CH₃	CH₃	NH₂	.2HCl
74	B.8b	CH₃	CH₃	NH₂	(A)
75	B.8b	CH₃	CH₃	NH₂	(+)
15	B.3	CH₃	CH₃	O(CH₂)₃OH	t.t. 135°C

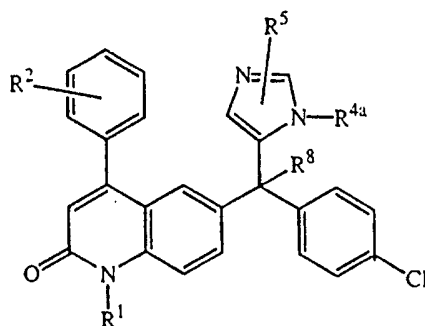
Sl. č.	Př. č.	R ¹	R ^{4a}	R ⁸	Fyzikální data
16	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	t.t. 180°C; .C ₂ H ₂ O ₄ .3/2(H ₂ O)
17	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₅	t.t. 144°C; .3/2(C ₂ H ₂ O ₄)
18	B.2	H	CH(CH ₃) ₂	OH	-
19	B.4	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	OH	t.t. 254°C
20	B.2	H	(CH ₂) ₂ OCH ₃	OH	t.t. 112°C
21	B.4	CH ₃	(CH ₂) ₂ OCH ₃	OH	t.t. 192°C
22	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OH	t.t. 198°C
23	B.8a	CH ₃	CH ₃	OH	t.t. 150-200°C; (A); .C ₂ H ₂ O ₄
24	B.8a	CH ₃	CH ₃	OH	t.t. 150-200°C; (B); .C ₂ H ₂ O ₄
25	B.11	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -CN	t.t. 154°C
27	B.2	H	(CH ₂) ₃ OCH ₃	OH	-
28	B.4	CH ₃	(CH ₂) ₃ OCH ₃	OH	t.t. 196°C; .H ₂ O
29	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₃ OCH ₂ CH ₃	t.t. 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	t.t. 140°C; .3/2(C ₂ H ₂ O ₄)
33	B.6	CH ₃	(CH ₂) ₃ OCH ₃	H	t.t. 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-imidazolyl	-
61	B.21	CH ₃	CH ₃	-NH-CH ₃	t.t. 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 t.t. 160°C
67	B.13	CH ₃	CH ₃	-NH-(CH ₂) ₂ OCH ₃	t.t. 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 t.t. 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 OCH ₃	CH ₃	OH	t.t. 150°C
77	*	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	.2C ₂ H ₂ O ₄ t.t. 166°C

Sl. č.	Př. č.	R ¹	R ^{4a}	R ⁸	Fyzikální data
78	B.13	CH ₃	CH ₃	-NH-OCH ₃	t.t. 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 t.t. 200 °C
84	*	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	.C ₂ H ₂ O ₄ t.t. 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 t.t. 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 t.t. 170°C
92	B.20	CH ₃	CH ₃	-NHCOC ₆ H ₅	t.t. 242°C
93	B.20	CH ₃	CH ₃	-NHCOCONH ₂	.C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O t.t. 186°C
94	B.13	CH ₃	CH ₃	-NHC ₆ H ₅	t.t. 165°C

*: připravená transformací funkčních skupin sloučeniny 70

** : připravená transformací funkčních skupin sloučeniny 25

Tabulka 2



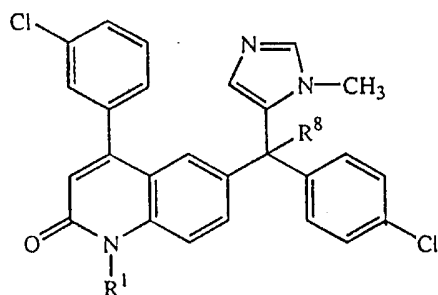
Sl. č.	Př. č.	R ¹	R ²	R ^{4a}	R ⁵	R ⁸	Fyzikální data
1	B.1	CH ₃	H	CH ₃	H	OH	t.t. >250°C
2	B.5	CH ₃	H	CH ₃	H	H	t.t. 100-110°C
26	B.1	CH ₃	3-Cl	CH ₃	2-CH ₃	OH	t.t. 200°C
30	B.6	CH ₃	3-Cl	CH ₃	2-CH ₃	H	t.t. 120-140°C; .3/2(C ₂ H ₂ O ₄).H ₂ O
34	B.1	CH ₃	3-O-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	OH	t.t. 190°C
35	B.6	CH ₃	3-O-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	H	t.t. 160-180°C; .HCl.H ₂ O
36	B.1	CH ₃	3-O-CH ₃	CH ₃	H	OH	t.t. 210°C
37	B.1	CH ₃	3-O-(CH ₂) ₂ -CH ₃	CH ₃	H	OH	t.t. 150-160°C
38	B.1	CH ₃	3-O-(CH ₂) ₃ -CH ₃	CH ₃	H	OH	t.t. 150-160°C
49	B.1	CH ₃	4-O-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	OH	t.t. 184.2°C
50	B.1	CH ₃	3-O-CH-(CH ₃) ₂	CH ₃	H	OH	t.t. 147.1°C
51	B.6	CH ₃	3-O-(CH ₂) ₃ -CH ₃	CH ₃	H	H	t.t. 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	t.t. 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	t.t. >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	t.t. 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) t.t. 193°C
102	B.1	CH ₃	3-CH ₃	CH ₃	H	OH	t.t. >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	-

Sl. č.	Př. č.	R ¹	R ²	R ^{4a}	R ⁵	R ⁸	Fyzikální data
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	t.t., 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	t.t., >250°C
112	B.1	CH ₃	3-(E)-CH=CH-CH ₃	CH ₃	H	OH	t.t., >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	-

*: připravená transformací funkčních skupin sloučeniny 54

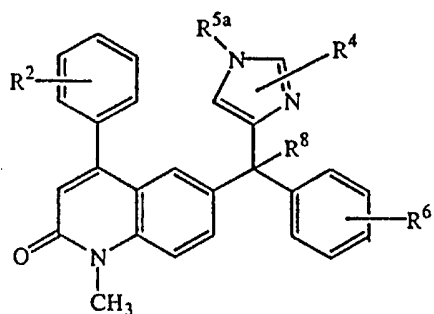
**: připravená transformací funkčních skupin sloučeniny 104

Tabulka 3



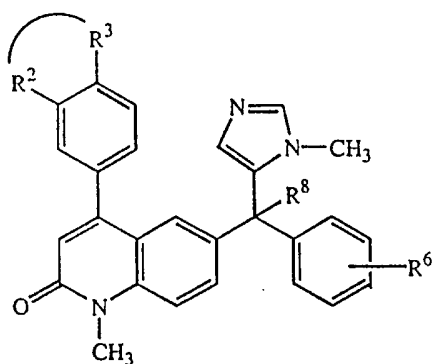
Sl. č.	Př. č.	R ¹	R ⁸	Fyzikální data
39	B.4	CH ₂ CONHCH(COOCH ₃)(CH ₂ CH(CH ₃) ₂)	H	t.t., 240°C (S)
40	B.4	CH ₂ -2- chinoliny	H	t.t., 240°C; 2 HCl
41	B.4	CH ₂ CONHCH(COOCH ₃)(CH ₂ CH(CH ₃) ₂)	OH	t.t., > 260°C (S)

Tabulka 4



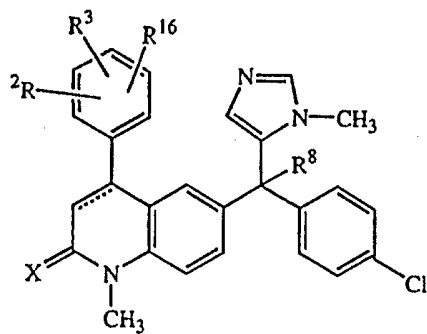
Sl. č.	Př. č.	R²	R⁴	R⁵ᵃ	R⁶	R⁸	Fyzikální data
42	B.6	H	H	H	4-Cl	H	t.t. 170°C; .C₂H₂O₄ .1/2 H₂O
43	B.10	H	H	H	4-Cl	OH	t.t. 180°C; .H₂O
44	B.5	H	H	CH₃	4-Cl	H	t.t. 152°C
45	B.6	3-Cl	H	H	4-Cl	H	t.t. 175°C; .C₂H₂O₄
46	B.5	3-Cl	H	CH₂CH₃	4-Cl	H	t.t. 132°C; .C₂H₂O₄
47	B.5	3-Cl	H	CH₃	4-Cl	H	t.t. 115°C; .3/2 C₂H₂O₄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

Tabulka 5



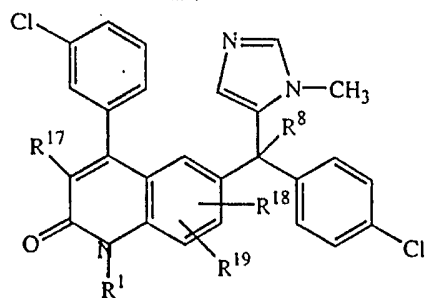
Sl. č.	Př. č.	-R²-R³-	R⁶	R⁸
119	B.1	-O-CH₂-O-	4-Cl	OH
120	B.13	-O-CH₂-O-	4-Cl	NH₂
121	B.1	-O-CH₂-CH₂-O-	4-Cl	OH
122	B.13	-O-CH₂-CH₂-O-	4-Cl	NH₂
123	B.1	-O-CH=CH-	4-Cl	OH

Tabulka 6



Sl. č.	Př. č.	X		R ²	R ³	R ¹⁶	R ⁸	Fyzikální data
124	B.1	O	dvojná	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	OH	t.t. 230°C
125	B.13	O	dvojná	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	NH ₂	t.t. 218°C
126	B.1	O	jednoduchá	3-Cl	H	H	OH	.C ₂ H ₂ O ₄ t.t. 160°C
127	B.1	O	jednoduchá	3-Cl	H	H	OH	-
128	B.16	S	dvojná	3-Cl	H	H	H	-

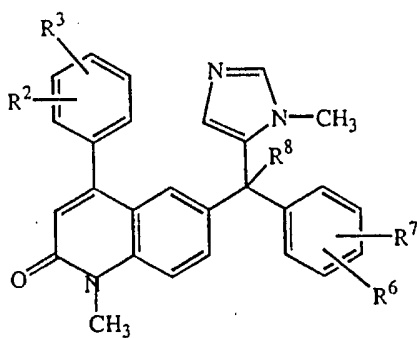
Tabulka 7



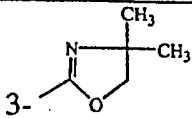
Sl. č.	Př. č.	R ¹	R ¹⁷	R ¹⁸	R ¹⁹	R ⁸	Fyzikální data
129	B.17	H	CN	H	H	H	-
130	B.4	CH ₃	CN	H	H	H	t.t. 202°C
131	B.17	H	CN	H	H	OH	-
132	B.4	CH ₃	CN	H	H	OH	-
133	B.17	H	CN	H	H	-CH ₂ CN	-
134	B.4	CH ₃	CN	H	H	-CH ₂ CN	t.t. 138°C
135	B.18	H	CH ₃	H	H	OH	-
136	B.4	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	-
137	B.13	CH ₃	CH ₃	H	H	NH ₂	t.t. >250°C

Sl. č.	Př. č.	R ¹	R ¹⁷	R ¹⁸	R ¹⁹	R ⁸	Fyzikální data
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) t.t. 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	t.t. 255°C

Tabulka 8



Sl. č.	Př. č.	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Fyzikální 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	-

Sř. č.	Př. č.	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Fyzikální data
159	B.1		H	4-Cl	H	OH	-
162	B.1	3-Cl	H	4-S-CH ₃	H	OH	t.t.. 169°C .C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O;
163	B.1	3-Cl	H	4-N(CH ₃) ₂	H	OH	t.t.. degrad produkt. > 172°C
164	B.1	3-Cl	H	-CH=CH-CH=CH- *		OH	.C ₂ H ₂ O ₄

*: R⁶ a R⁷ dohromady tvoří bivalentní radikál mezi pozicemi 3 a 4 fenylové skupiny.

Farmakologické příklady

Příklad 1: Profylaktická léčba

Samci DBA1/J myši byli imunizováni intradermálně kolagenem II. typu emulsifikovaným v kompletním Freundově adjuvans v den 0 a v den 21. Léčba myši byla zahájena v den 20 (10 zvířat na skupinu). Myši byly léčeny dvakrát denně (6 hodinový interval) vehikulem (DMSO:kremofofor:0,9% roztok NaCl, 1:1:8 (obj.:obj.:obj.) nebo sloučeninou 75 v dávce 100 mg/kg. Třikrát týdně byly hodnoceny příznaky artritidy. Zvířata byla léčena do dne 36, v den 37 byla utracena, byla odebrána krev na analýzu protilátek proti kolagenu, byla provedena rentgenová vyšetření a končetiny byly fixovány pro histologické vyšetření. Sloučenina nezpůsobovala jakékoliv známky toxicity a nebyla pozorována žádná letalita. Zkušený laboratorní personál hodnotil závažnost a incidenci příznaků artritidy v pravidelných intervalech bez znalosti toho, které zvíře dostává vehikulum nebo lék.

V tabulce 9 je uvedeno průměrné artritické skóre. Pro každou tlapku bylo skóre v rozmezí od 0 (normální) do 2 (maximální zarudnutí a otok). Skóre pro 4 tlapky bylo sečteno a způměrováno pro 10 zvířat na skupinu (= průměrné artritické skóre). Sloučenina 75 jasně snižuje artritické skóre.

Tabulka 9: Průměrné artritické skóre

Dny po imunizaci	Vehikulum (2x)	Sloučenina 75 - 100 mpk (2x)
22	0,00	0,00
24	0,28	0,05
27	1,53	0,60
29	4,23	0,90
31	4,65	1,03
34	5,08	0,80
36	4,95	0,75
37	4,90	0,80

Tabulka 10 ukazuje incidenci artritidy. Ve skupině léčené vehikulem byla incidence 9 nebo 10 zvířat na skupinu. Incidence ve skupině léčené sloučeninou 75 je 7 nebo 8 zvířat z 10.

Tabulka 10: Incidence artritidy (% postižených zvířat)

Dny po imunizaci	Vehikulum (2x)	Sloučenina 75 - 100 mpk (2x)
22	0	0
24	30	20
27	60	40
29	90	80
31	90	70
34	100	60
36	100	70
37	100	60

Tabulka 11 shrnuje výsledky výskytu ankylosy v důsledku progresu artritidy. Každá tlapka byla hodnocena následovně: 0 = bez ankylosy, 1 = ankylosa. Opět byly výsledky pro čtyři tlapky sečteny a zprůměrovány pro 10 zvířat. Na konci pokusu

bylo skóre ankylosy pro skupinu léčenou vehikulem (3,1) jasně vyšší než pro skupinu léčenou sloučeninou 75 (1,2).

Tabulka 11: Skóre pro ankylosu

Dny po imunizaci	Vehikulum (2x)	Sloučenina 75 - 100 mpk (2x)
22	0,00	0,00
24	0,00	0,00
27	0,70	0,30
29	2,20	0,80
31	2,30	1,10
34	2,90	1,20
36	3,70	1,40
37	3,10	1,20

V tabulce 12 je uvedena incidence ankylosy. Ve skupině léčené vehikulem byla incidence 90 až 100%, ale ve skupině léčené sloučeninou 75 byla pouze 60%.

Tabulka 12: Incidence ankylosy (% postižených zvířat)

Dny po imunizaci	Vehikulum (2x)	Sloučenina 75 - 100 mpk (2x)
22	0	0
24	0	0
27	50	10
29	80	50
31	90	50
34	100	50
36	100	60
37	100	60

V tabulce 13 je uveden průměrný počet postižených tlapek na zvíře ve skupinách léčených vehikulem nebo sloučeninou 75; sloučenina 75 snižuje tento počet.

Tabulka 13: Průměrný počet postižených tlapek

Dny po imunizaci	Vehikulum (2x)	Sloučenina 75 - 100 mpk (2x)
22	0,00	0,00
24	0,40	0,20
27	1,60	0,80
29	2,80	1,30
31	2,80	1,70
34	3,30	1,20
36	3,20	1,30
37	3,20	1,30

Závěrem, orální podávání sloučeniny 75 dvakrát denně testovaným zvířatům, u kterých byla indukována artritida kolagenem II. typu, snižuje průměrné artritické skóre; tento příznivý účinek se týká jak snížení závažnosti (nižší skóre na tlapku), tak snížení incidence (méně postižených tlapek).

Příklad 2: Terapeutická léčba

Samci DBA1/J myši byli imunizováni intradermálně kolagenem II. typu emulsifikovaným v kompletním Freundově adjuvans v den 0 a v den 21. Léčba myši byla zahájena v den 30 (10 zvířat na skupinu, zvířata byla randomizována tak, aby obě skupiny měly na počátku testu podobné příznaky artritidy). Myši byly léčeny dvakrát denně (6 hodinový interval) vehikulem (DMSO:kremofofor:0,9% roztok NaCl, 1:1:8 (obj.:obj.:obj.) nebo sloučeninou 75 v dávce 100 mg/kg. Třikrát týdně byly hodnoceny příznaky arthritidy. Zvířata byla léčena do dne 49, v den 50 byla utracena, byla odebrána krev na analýzu protilátek proti kolagenu a byla provedena rentgenová vyšetření. Sloučenina nezpůsobovala jakékoliv známky toxicity a nebyla pozorována žádná letalita. Zkušený laboratorní personál hodnotil závažnost a incidenci příznaků artritidy v pravidelných intervalech bez znalosti toho, které zvíře dostává vehikulum nebo lék.

V tabulce 14 je uvedeno průměrné artritické skóre. Pro každou tlapku bylo skóre v rozmezí od 0 (normální) do 2 (maximální zarudnutí a otok). Skóre pro 4 tlapky bylo sečteno a způměrováno pro 10 zvířat na skupinu (= průměrné artritické skóre). Sloučenina 75 jasně snižuje artritické skóre.

Tabulka 14: Průměrné artritické skóre

Dny po imunizaci	Vehikulum (2x)	Sloučenina 75 - 100 mpk (2x)
22	0,00	0,00
24	0,00	0,03
28	3,75	3,50
29	4,08	4,25
31	4,98	4,03
34	5,18	3,80
36	4,80	3,00
38	4,73	3,20
41	4,88	3,45
43	4,18	2,15
45	3,28	1,33
48	2,55	1,58
50	2,33	0,88

Tabulka 15 ukazuje incidenci příznaků artritidy. Na počátku studie byla incidence 100%. Na konci testu byla ve skupině léčené vehikulem incidence snížena na 80%, zatímco ve skupině léčené sloučeninou 75 byla incidence 60%.

Tabulka 15: Incidence artritidy (% postižených zvířat)

Dny po imunizaci	Vehikulum (2x)	Sloučenina 75 - 100 mpk (2x)
22	0	0
24	0	10
28	90	90
29	100	100
31	100	100
34	100	100
36	100	90
38	100	90
41	100	90
43	100	90
45	80	100
48	90	60
50	80	60

Tabulka 16 shrnuje výsledky výskytu ankylosy v důsledku progresu artritidy. Každá tlapka byla hodnocena následovně: 0 = bez ankylosy, 1 = ankylosa. Opět byly výsledky pro čtyři tlapky sečteny a zprůměrovány pro 10 zvířat. Ankylosa se začínala vyskytovat okolo dne 30. Během celé léčby byl výskyt ankylosy nižší ve skupině léčené sloučeninou než ve skupině léčené vehikulem.

Tabulka 16: Skóre pro ankylosu

Dny po imunizaci	Vehikulum (2x)	Sloučenina 75 - 100 mpk (2x)
22	0,00	0,00
24	0,00	0,00
28	0,00	0,00
29	0,00	0,00
31	1,40	0,80
34	3,00	2,50
36	3,10	2,40
38	3,00	2,60
41	2,60	1,70
43	3,00	2,20
45	2,60	1,90
48	2,90	2,10
50	1,20	0,80

V tabulce 17 je uvedena incidence ankylosy. Nebyl pozorován žádný významný rozdíl mezi skupinou léčenou vehikulem a skupinou léčenou lékem.

Tabulka 17: Incidence ankylosy (% postižených zvířat)

Dny po imunizaci	Vehikulum (2x)	Sloučenina 75 - 100 mpk (2x)
22	0	0
24	0	0
28	0	0
29	0	0
31	90	60
34	100	90
36	100	90
38	100	100
41	80	70
43	100	80
45	80	80
48	90	90
50	40	40

V tabulce 18 je uveden průměrný počet postižených tlapek na zvíře ve skupinách léčených vehikulem nebo sloučeninou 75; sloučenina 75 snižuje tento počet.

Tabulka 18: Průměrný počet postižených tlapek

Dny po imunizaci	Vehikulum (2x)	Sloučenina 75 - 100 mpk (2x)
22	0,00	0,00
24	0,00	0,10
28	2,20	2,40
29	2,50	2,70
31	2,90	2,80
34	3,00	2,60
36	3,00	2,20
38	2,90	2,60
41	3,00	2,40
43	2,70	2,20
45	2,50	1,90
48	2,50	1,50
50	1,90	1,20

V tabulce 19 je uvedeno radiografické skóre jednotlivých myší. Pro každou tlapku bylo určeno skóre od 0 (normální) do 2 (deformace celé tlapky). Skóre pro čtyři tlapky jsou sečtena.

Tabulka 19: Radiografická skóre jednotlivých myší

Vehikulum	Sloučenina 75 - 100 mpk
0,5	3,0
1,5	4,75
1,25	2,0
5,00	2,5
5,25	2,5
2,5	1,0
4,0	0,0
7,0	0,0
6,5	5,25
6,5	2,0
Průměr = 4,0	Průměr = 2,3
Medián = 4,5	Medián = 2,25

Závěrem, orální podávání sloučeniny 75 dvakrát denně myším s rozvinutým artritickými příznaky snižuje artritické příznaky (otoky tlapky, výskyt ankylosy a patologické nálezy na kloubech při rentgenovém vyšetření).

Příklad 3: Artritida u Lewisových krys indukovaná *Mycobacterium butyricum*

Samci SPF-křížených Lewisových krys (Charles River; 225-275 g) byly umístěny do samostatných boxů za standardních laboratorních podmínek (21 ± 2 °C; $65 \pm 15\%$ relativní vlhkost; 12 hodinový cyklus světlo/tma). *Mycobacterium butyricum* (teplem usmrcené a suspendované v parafinové oleji při 5 mg/ml; 0,05 ml) bylo naočkováno intradermálně při bazi ocasu. V den 14 po naočkování byly průměry (ϕ) kloubů zadních tlapek a tibiotarsálního kloubu ($\Sigma 014$) srovnávány s počátečními průměry ($\Sigma 00$) a krysy bez významného otoku ($\Delta 014 \geq 6,0$ mm) byly

rozděleny do různých léčebných skupin ($n = 6$; jedna s mírným, jedna se středním a jedna s vysokým zvětšením).

Tělesná hmotnost a průměry tlapek byly měřeny v den 14 a po 1 týdnu léčby v den 21. Příjem potravy byl také měřen a byl zaznamenán počet uhynulých zvířat v den 21. Otok tlapky v den 21 byl vyjádřen jako procento vzhledem k počátečnímu otoku na začátku léčby (den 14). V každém pokusu byla použita kontrolní zvířata. Testovaná sloučenina byla přidávána do potravy. Pro tento účel byly sloučeniny smíseny s kulatými peletami v poměru vhodném pro dosažení přibližné denní dávky. Tato potrava obsahující lék byla podávána podle chuti během testu. Skutečná dávka byla zjištěna vynásobením množství spotřebované potravy koncentrací testované sloučeniny v potravě.

Podle frekvence distribuce série kontrolních dat ($n = 181$) byla stanovena kriteria 'všechno nebo nic' pro působení léku. Průměrná změna tělesné hmotnosti během 1 týdne v experimentálním období v kontrolní populaci byla 7 g. Pouze 8 ze 186 kontrolních krys (4,3%) mělo snížení tělesné hmotnosti o více než 21 g, což bylo použito jako kritérium pro zhoršení Mycobakteriem indukovaného snížení tělesné hmotnosti. Pouze 5 ze 186 kontrolních krys (2,7%) mělo zvýšení tělesné hmotnosti o více než 10 g, což bylo použito jako kritérium pro zlepšení Mycobakteriem indukovaného snížení tělesné hmotnosti. Ve stejné skupině kontrolních zvířat byl otok tlapky v den 21 průměrně 117% vzhledem k počáteční hodnotě v den 14. Pouze 4 krysy (2,1%) měly procento otoku nižší než 80%, což bylo použito jako kritérium protizánětlivé aktivity. 16 kontrolních krys (8,6%) mělo procento otoku vyšší než 150%, což bylo použito jako kritérium tendence k prozánětlivé aktivitě. 5 kontrolních krys (2,7%) mělo procento otoku vyšší než 170%, což bylo použito jako kritérium prozánětlivé aktivity.

V tabulce 20 jsou shrnuty výsledky získané při použití různých dávek sloučeniny 75.

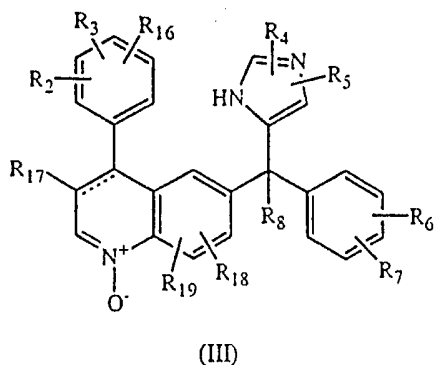
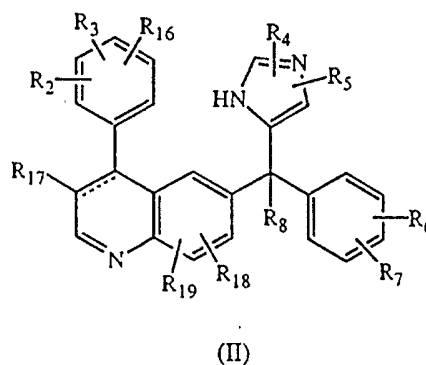
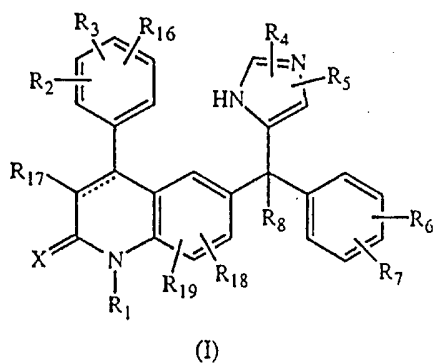
Dávka (mg/kg)	*	% změny tělesné hmotnosti			% změny otoku			
		*<-21%	*>10%	medián	*<80%	*>150%	*>170%	průměr
160	6	4	0	-24%	3	0	0	79%
80	6	4	0	-19%	3	0	0	86%
40	6	0	0	-9%	0	0	0	94%

*: počet zvířat

Patentové nároky

1. Použití alespoň jednoho inhibitoru farnesyl-protein transferasy pro přípravu farmaceutického prostředku pro léčbu artropatií.

2. Použití podle nároku 1, kde uvedeným inhibitorem farnesyl-protein transferasy je sloučenina vzorce (I) nebo sloučenina vzorce (II) nebo (III), která je in vivo metabolizována na sloučeninu vzorce (I), kde uvedené sloučeniny mohou být znázorněny vzorcem:



nebo jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami nebo bazemi a jejich stereochemicky izomerické formy, kde tečkovaná čára označuje volitelnou vazbu;

X znamená kyslík nebo síru;

R^1 znamená vodík, C_{1-12} alkyl, Ar^1 , Ar^2C_{1-6} alkyl, chinolyl C_{1-6} alkyl, pyridyl C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, mono- nebo di(C_{1-6} alkyl), amino C_{1-6} alkyl, amino C_{1-6} alkyl nebo

radikál vzorce $-\text{Alk}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9$, $-\text{Alk}^1-\text{S}(\text{O})-\text{R}^9$ nebo $-\text{Alk}^1-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^9$,

kde Alk^1 is C_{1-6} alkandiyl,

R^9 znamená hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, amino, C_{1-6} alkylamino nebo C_{1-8} alkylamino skupina substituovaná C_{1-6} alkyloxykarbonylem;

R^2 , R^3 a R^{16} znamenají každý nezávisle vodík, hydroxy, halogen, kyan, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, hydroxy C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyloxy, amino C_{1-6} alkyloxy, mono nebo di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkyloxy, Ar^1 , $\text{Ar}^2\text{C}_{1-6}$ alkyl, $\text{Ar}^2\text{-oxy}$, $\text{Ar}^2\text{C}_{1-6}$ alkyloxy, hydroxykarbonyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, trihalogenmethyl, trihalogenmethoxy, $\text{C}_2\text{-6}$ alkenyl, 4,4-dimethyloxazolyl; nebo mohou R^2 a R^3 dohromady tvořit bivalentní radikál vzorce

$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ (a-1),

$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ (a-2),

$-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-3),

$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (a-4),

$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (a-5), nebo

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$ (a-6);

R^4 a R^5 znamenají každý nezávisle vodík, halogen, Ar^1 , C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkylthio, amino, hydroxykarbonyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, C_{1-6} alkyl $\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ alkyl nebo C_{1-6} alkyl $\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ alkyl;

R^6 a R^7 znamenají každý nezávisle vodík, halogen, kyan, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, Ar^2oxy , trihalogenmethyl, C_{1-6} alkylthio, di(C_{1-6} alkyl)amino, nebo mohou R^6 a R^7 dohromady tvořit bivalentní radikál vzorce

$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ (c-1), nebo

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (c-2);

R^8 je vodík, C_{1-6} alkyl, kyan, hydroxykarbonyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, C_{1-6} alkylkarbonyl C_{1-6} alkyl,

kyanC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxykarbonylC₁₋₆alkyl, karboxyC₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, aminoC₁₋₆alkyl, mono- nebo di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl, imidazolyl, halogenC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkyl, aminokarbonylC₁₋₆alkyl, nebo radikál vzorce

-O-R¹⁰ (b-1),

-S-R¹⁰ (b-2),

-N-R¹¹R¹² (b-3),

kde R¹⁰ je vodík, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl, Ar¹, Ar²C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxykarbonylC₁₋₆alkyl, nebo radikál vzorce Alk²-OR¹³ nebo -Alk²-NR¹⁴R¹⁵;

R¹¹ je vodík, C₁₋₁₂alkyl, Ar¹ nebo Ar²C₁₋₆alkyl;

R¹² je vodík, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonyl, C₁₋₆alkyloxykarbonyl, C₁₋₆alkylaminokarbonyl, Ar¹, Ar²C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylkarbonylC₁₋₆alkyl, přirozená aminokyselina, Ar¹karbonyl, Ar²C₁₋₆alkylkarbonyl, aminokarbonylkarbonyl, C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkylkarbonyl, hydroxy, C₁₋₆alkyloxy, aminokarbonyl, di(C₁₋₆alkyl)amino-C₁₋₆alkylkarbonyl, amino, C₁₋₆alkylamino, C₁₋₆alkylkarbonylamino, nebo radikál vzorce -Alk²-OR¹² nebo -Alk²-NR¹⁴R¹⁵;

kde Alk² je C₁₋₆alkanediyl;

R¹³ znamená vodík, C₁₋₆alkyl,

C₁₋₆alkylkarbonyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, Ar¹ nebo Ar²C₁₋₆alkyl;

R¹⁴ znamená vodík, C₁₋₆alkyl, Ar¹ nebo Ar²C₁₋₆alkyl;

R¹⁵ znamená vodík, C₁₋₆alkyl,

C₁₋₆alkylkarbonyl, Ar¹ nebo Ar²C₁₋₆alkyl;

R¹⁷ znamená vodík, halogen, kyan, C₁₋₆alkyl,

C₁₋₆alkyloxykarbonyl, Ar¹;

R¹⁸ znamená vodík, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy nebo halogen;

R^{19} znamená vodík nebo C_{1-6} alkyl;

Ar^1 znamená fenyl nebo fenyl substituovaný C_{1-6} alkylem, hydroxylem, amino, C_{1-6} alkyloxy nebo halogenem; a

Ar^2 znamená fenyl nebo fenyl substituovaný C_{1-6} alkylem, hydroxylem, amino, C_{1-6} alkyloxy nebo halogenem.

3. Použití podle nároku 2, kde uvedeným inhibitorem farnesyl-protein transferasy je sloučenina vzorce (I), kde X je kyslík.

4. Použití podle nároku 2, kde uvedeným inhibitorem farnesyl-protein transferasy je sloučenina vzorce (I), kde tečkovaná čára představuje vazbu.

5. Použití podle nároku 2, kde uvedeným inhibitorem farnesyl-protein transferasy je sloučenina vzorce (I), kde R^1 znamená vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy- C_{1-6} alkyl nebo mono- nebo di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkyl.

6. Použití podle nároku 2, kde uvedeným inhibitorem farnesyl-protein transferasy je sloučenina vzorce (I), kde R^3 znamená vodík a R^2 znamená halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkyloxy, trihalogenmethoxy nebo hydroxy C_{1-6} alkyloxy.

7. Použití podle nároku 2, kde uvedeným inhibitorem farnesyl-protein transferasy je sloučenina vzorce (I), kde R^8 znamená vodík, hydroxy, halogen C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, kyan C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl C_{1-6} alkyl, imidazolyl nebo radikál vzorce $-NR^{11}R^{12}$, kde R^{11} znamená vodík nebo C_{1-12} alkyl a R^{12} znamená vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkyloxy- C_{1-6} alkylkarbonyl, hydroxy nebo radikál vzorce $-Alk^2-OR^{13}$, kde R^{13} znamená vodík nebo C_{1-6} alkyl.

8. Použití podle nároku 2, kde sloučeninou je:

4-(3-chlorfenyl)-6-[(4-chlorfenyl)hydroxy(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-1-methyl-2(1H)-chinolinon;

6-[amino(4-chlorfenyl)-1-methyl-1H-imidazol-5-ylmethyl]-4-(3-chlorfenyl)-1-methyl-2(1H)-chinolinon;

6-[(4-chlorfenyl)hydroxy(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4-(3-ethoxyfenyl)-1-methyl-2(1H)-chinolinon;

6-[(4-chlorfenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4-(3-ethoxyfenyl)-1-methyl-2(1H)-chinolinon, monohydrochlorid monohydrát;

6-[amino(4-chlorfenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4-(3-ethoxyfenyl)-1-methyl-2(1H)-chinolinon; a

6-[amino(4-chlorfenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-1-methyl-4-(3-propylfenyl)-2(1H)-chinolinon; a jejich stereoizomerické formy nebo farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami nebo bazemi.

9. Použití podle nároku 2, kde sloučeninou je

(+)-(R)-6-[amino(4-chlorfenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4-(3-chlorfenyl)-1-methyl-2(1H)-chinolinon nebo její farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou.

10. Použití podle jakéhokoliv z předchozích nároků, při kterém je terapeuticky účinné množství farmaceutického prostředku podáno orálně nebo parenterálně.

11. Použití podle nároku 9, při kterém je farmaceutický prostředek podán orálně v dávce od 100 do 1500 mg/m² a den, buď v jedné dávce nebo rozděleně ve více než jedné dávce.

12. Použití podle nároku 1, kde artropatií je revmatoidní artritida, osteoartritida, juvenilní artritida, polyartritida,

dna, epidemická polyartritida (infekce Ross River virem), psoriatická artritida, ankylozující spondylitida, systémový lupus erythematoses; nebo artropatie při Feltyho syndromu, Reiterově syndromu nebo Stillově syndromu.

13. Způsob léčby artropatií u savců v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje krok podání terapeuticky účinného množství inhibitoru farnesyl-protein transferasy uvedenému savci.