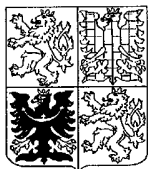


# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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 18.12.1998**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/98202257 1998/98204330**  
(33) Země priority: **EP EP**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**  
(Věstník č. 5/2001)  
(86) PCT číslo: **PCT/EP99/04545**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/01411**

(21) Číslo dokumentu:

**2000 - 4777**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**A 61 K 41/00**  
**A 61 P 35/00**

(71) Přihlašovatel:  
JANSSEN PHARMACEUTICA N. V., Beerse, BE;

(72) Původce:  
Van Ginckel Robert Franciscus, Beerse, BE;  
Floren Wim Joanna, Beerse, BE;  
End David William, Spring House, PA, US;  
Wouters Walter Boudewijn Leopold, Beerse, BE;

(74) Zástupce:  
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:  
**Inhibitory farnesyl-protein transferasy s  
radiosenzibilizačními vlastnostmi in vivo**

(57) Anotace:  
Předkládané řešení se týká objevu, že inhibitory farnesylprotein transferasy mají radiosenzibilizační vlastnosti, které umožňují jejich použití pro přípravu farmaceutického prostředku určeného pro podání před, během nebo po ozařování nádorů pro léčbu nádorů in vivo.

CZ 2000 - 4777 A3

2000-4777

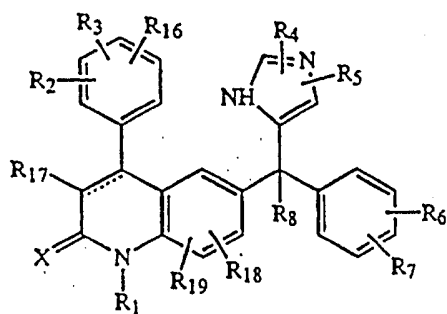
# Inhibitory farnesyl-protein transferasy s radiosenzibilizačními vlastnostmi in vivo

## Oblast techniky

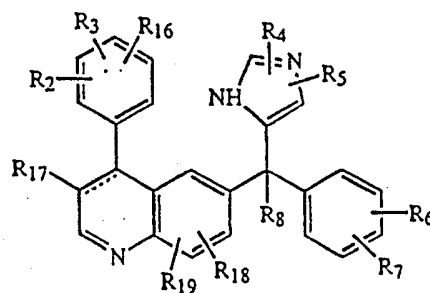
Předkládaný vynález se týká objevu, že inhibitory farnesyl-protein transferasy mají radiosenzibilizační vlastnosti, které je činí vhodnými pro přípravu farmaceutických prostředků pro podání před, během nebo po ozařování nádoru při léčbě nádorů in vivo.

## Dosavadní stav techniky

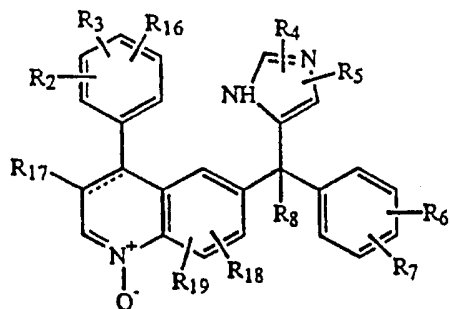
WO-97/21701 popisuje přípravu, formulování a farmaceutické vlastnosti derivátů (imidazoly-5-yl)methyl-2-chinolinu inhibujících farnesyl-protein transferasu vzorců (I), (II) a (III), stejně jako meziproductů (II) a (III), které jsou metabolizovány in vivo na sloučeniny vzorce (I). Sloučeniny vzorců (I),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



(I)



(II)



(III)

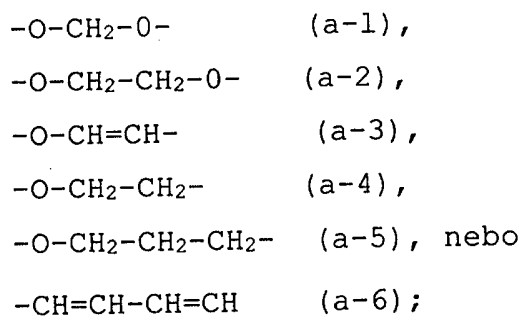
jejich farmaceuticky přijatelnými adičními solemi s kyselinami nebo bazemi a jejich stereochemicky izomerickými formami, kde tečkovaná čára označuje volitelnou vazbu;

X znamená kyslík nebo síru;

R<sup>1</sup> znamená vodík, C<sub>1-12</sub>alkyl, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alkyl, chinolylC<sub>1-6</sub>alkyl, pyridylC<sub>1-6</sub>alkyl, hydroxyC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxyC<sub>1-6</sub>alkyl, mono- nebo di(C<sub>1-6</sub>alkyl), aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, aminoC<sub>1-6</sub>alkyl nebo radikál vzorce -Alk<sup>1</sup>-C(=O)-R<sup>9</sup>, -Alk<sup>1</sup>-S(O)-R<sup>9</sup> nebo -Alk<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>9</sup>, kde Alk<sup>1</sup> is C<sub>1-6</sub>alkandiyl,

R<sup>9</sup> znamená hydroxy, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxy, amino, C<sub>1-6</sub> alkylamino nebo C<sub>1-8</sub>alkylamino substituovaný C<sub>1-6</sub>alkyloxykarbonylem;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>16</sup> znamenají každý nezávisle vodík, hydroxy, halogen, kyan, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxy, hydroxyC<sub>1-6</sub>alkyloxy, C<sub>1-6</sub>alkyloxyC<sub>1-6</sub>alkyloxy, aminoC<sub>1-6</sub>alkyloxy, mono nebo di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyloxy, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alkyl, Ar<sup>2</sup>oxy, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alkyloxy, hydroxykarbonyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxykarbonyl, trihalogenmethyl, trihalogenmethoxy, C<sub>2-6</sub>alkenyl, 4,4-dimethyloxazolyl; nebo mohou R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> dohromady tvořit bivalentní radikál vzorce



R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> znamenají každý nezávisle vodík, halogen, Ar<sup>1</sup>, C<sub>1-6</sub>alkyl, hydroxyC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxyC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxy, C<sub>1-6</sub>alkylthio, amino, hydroxykarbonyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxykarbonyl, C<sub>1-6</sub>alkylS(O)C<sub>1-6</sub>alkyl nebo C<sub>1-6</sub>alkylS(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alkyl;

R<sup>6</sup> a R<sup>7</sup> znamenají každý nezávisle vodík, halogen, kyan, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxy, Ar<sup>2</sup>oxy, trihalogenmethyl, C<sub>1-6</sub>alkylthio, di(C<sub>1-6</sub>alkyl)amino, nebo mohou R<sup>6</sup> a R<sup>7</sup> dohromady

tvořit bivalentní radikál vzorce

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

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

$R^8$  znamená vodík,  $C_1$ -6alkyl, kyan, hydroxykarbonyl,  $C_1$ -6alkyloxykarbonyl,  $C_1$ -6alkylkarbonyl $C_1$ -6alkyl, kyan $C_1$ -6alkyl,  $C_1$ -6alkyloxykarbonyl $C_1$ -6alkyl, karboxy $C_1$ -6alkyl, hydroxy $C_1$ -6alkyl, amino $C_1$ -6alkyl, mono- nebo di( $C_1$ -6alkyl)amino $C_1$ -6alkyl, imidazolyl, halogen $C_1$ -6alkyl,  $C_1$ -6alkyloxy $C_1$ -6alkyl, aminokarbonyl $C_1$ -6alkyl, 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,  $C_1$ -6alkyl,  $C_1$ -6alkylkarbonyl,  $Ar^1$ ,  $Ar^2C_1$ -6alkyl,  $C_1$ -6alkyloxykarbonyl $C_1$ -6alkyl, nebo radikál vzorce  $Alk^2-OR^{13}$  nebo  $-Alk^2-NR^{14}R^{15}$ ;

$R^{11}$  je vodík,  $C_1$ -12alkyl,  $Ar^1$  nebo  $Ar^2C_1$ -6alkyl;

$R^{12}$  je vodík,  $C_1$ -6alkyl,  $C_1$ -6alkylkarbonyl,  $C_1$ -6alkyloxykarbonyl,  $C_1$ -6alkylaminokarbonyl,  $Ar^1$ ,  $Ar^2C_1$ -6alkyl,  $C_1$ -6alkylkarbonyl $C_1$ -6alkyl, přirozená aminokyselina,  $Ar^1$ karbonyl,  $Ar^2C_1$ -6alkylkarbonyl, aminokarbonylkarbonyl,  $C_1$ -6alkyloxy $C_1$ -6alkylkarbonyl, hydroxy,  $C_1$ -6alkyloxy, aminokarbonyl, di( $C_1$ -6alkyl)amino $C_1$ -6alkylkarbonyl, amino,  $C_1$ -6alkylamino,  $C_1$ -6alkylkarbonylamino, nebo radikál vzorce  $-Alk^2-OR^{12}$  nebo  $-Alk^2-NR^{14}R^{15}$ ;

kde  $Alk^2$  je  $C_1$ -6alkanediyl;

$R^{13}$  znamená vodík,  $C_1$ -6alkyl,  $C_1$ -6alkylkarbonyl, hydroxy $C_1$ -6alkyl,  $Ar^1$  nebo  $Ar^2C_1$ -6alkyl;

$R^{14}$  znamená vodík,  $C_1$ -6alkyl,  $Ar^1$  nebo  $Ar^2C_1$ -6alkyl;

$R^{15}$  znamená vodík,  $C_1$ -6alkyl,  $C_1$ -6alkylkarbonyl,  $Ar^1$  nebo  $Ar^2C_1$ -6alkyl;

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

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

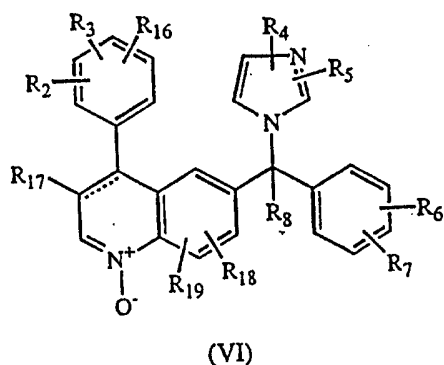
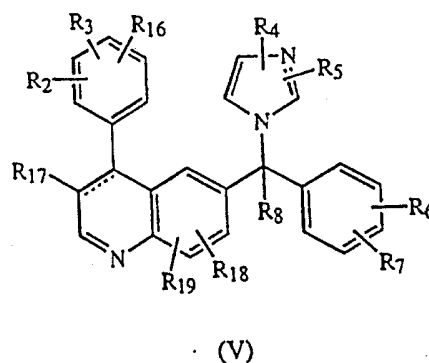
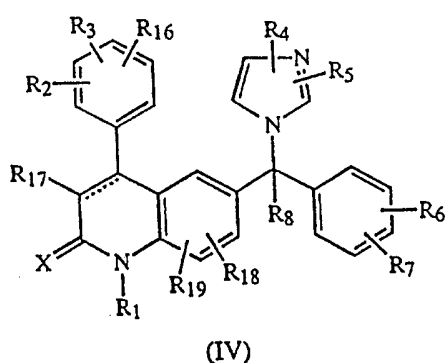
$R^{18}$  znamená vodík,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxy nebo halogen;

$R^{19}$  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



a jejich farmaceuticky přijatelnými adičními solemi s kyselinou nebo bazí 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, chinolinyl-  
 $C_{1-6}$ 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,  $Ar^2oxy$ ,  $Ar^2C_{1-6}$ 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,  
 $C_{1-6}$ alkyloxy nebo  $Ar^2oxy$ ;

$R^8$  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, hydroxykarbonyl-

C<sub>1-6</sub>alkyl, hydroxyC<sub>1-6</sub>alkyl, aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, mono- nebo di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, halogenC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxy-C<sub>1-6</sub>alkyl, aminokarbonylC<sub>1-6</sub>alkyl, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alkyloxyC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkylthioC<sub>1-6</sub>alkyl;

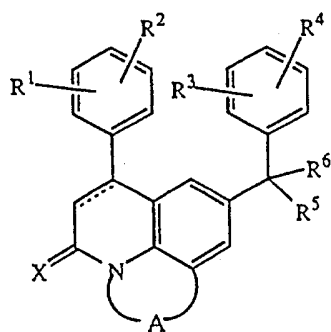
R<sup>10</sup> znamená vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxy nebo halogen;

R<sup>11</sup> znamená vodík nebo C<sub>1-6</sub>alkyl;

Ar<sup>1</sup> znamená fenyl nebo fenyl substituovaný C<sub>1-6</sub>alkylem, hydroxy- skupinou, amino- skupinou, C<sub>1-6</sub>alkyloxy nebo halogenem;

Ar<sup>2</sup> znamená fenyl nebo fenyl substituovaný C<sub>1-6</sub>alkylem, hydroxy- skupinou, amino- skupinou, C<sub>1-6</sub>alkyloxy nebo halogenem.

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



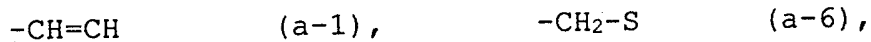
(VII).

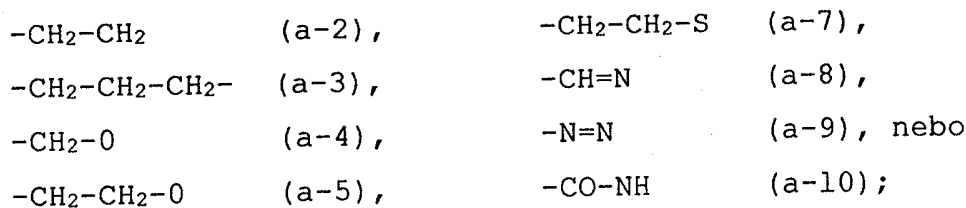
a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami a jejich stereochemicky izomerických forem, kde:

tečkovaná čára znázorňuje volitelnou vazbu;

X je kyslík nebo síra;

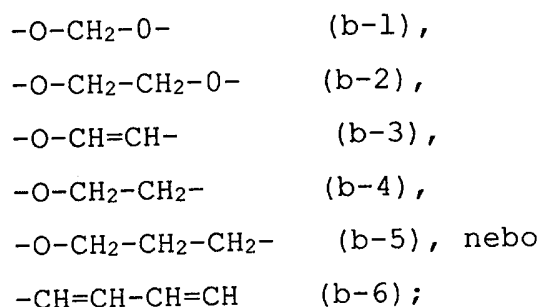
-A bivalentní radikál vzorce:



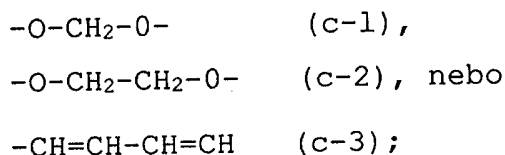


kde může být volitelně jeden atom vodíku nahrazen  $\text{C}_{1-4}$ alkylem nebo  $\text{Ar}^1$ ;

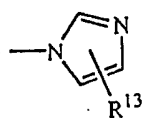
$\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$  znamenají každý nezávisle vodík, hydroxy, halogen, kyan,  $\text{C}_{1-6}$ alkyl, trihalogenmethyl, trihalogenmethoxy,  $\text{C}_{2-6}$ alkenyl,  $\text{C}_{1-6}$ alkyloxy, hydroxy $\text{C}_{1-6}$ alkyloxy,  $\text{C}_{1-6}$ alkyloxy- $\text{C}_{1-6}$ alkyloxy,  $\text{C}_{1-6}$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



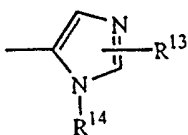
$\text{R}^3$  a  $\text{R}^4$  znamenají každý nezávisle vodík, halogen, kyan,  $\text{C}_{1-6}$ alkyl,  $\text{C}_{1-6}$ alkyloxy,  $\text{Ar}^4$ -oxy,  $\text{C}_{1-6}$ alkylthio, di( $\text{C}_{1-6}$ alkyl)amino, trihalogenmethyl, trihalogenmethoxy, nebo mohou  $\text{R}^3$  a  $\text{R}^4$  dohromady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



$\text{R}^5$  je radikál vzorce:



(d-1),



(d-2),

kde

$R^{13}$  znamená vodík, halogen,  $Ar^4$ ,  $C_{1-6}$ alkyl, hydroxy $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxy $C_{1-6}$ 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) $_2$ - $C_{1-6}$ 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,  $C_{1-6}$ alkyloxy $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkylthio $C_{1-6}$ alkyl, aminokarbonyl- $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl- $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl, mono- nebo di( $C_{1-6}$ alkyl)amino $C_{1-6}$ alkyl,  $Ar^5$ ,  $Ar^5$ - $C_{1-6}$ alkyloxy $C_{1-6}$ 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,  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl $C_{1-6}$ 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,  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl $C_{1-6}$ alkyl,  $Ar^8$ -karbonyl,  $Ar^8$ - $C_{1-6}$ 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  $-Alk-OR^{10}$  nebo  $-Alk-NR^{11}R^{12}$ ;

kde Alk znamená  $C_{1-6}$ alkandiyl;

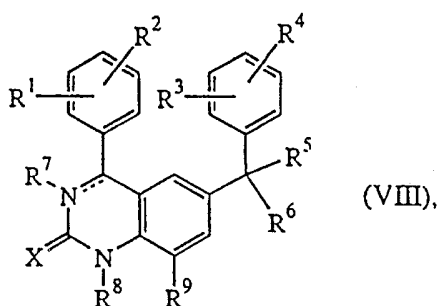
$R^{10}$  znamená vodík,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl, hydroxy $C_{1-6}$ alkyl,  $Ar^9$  nebo  $Ar^9$ - $C_{1-6}$ alkyl;

$R^{11}$  znamená vodík,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl,  $Ar^{10}$  nebo  $Ar^{10}$ - $C_{1-6}$ alkyl;

$R^{12}$  znamená vodík,  $C_{1-6}$ alkyl,  $Ar^{11}$  nebo  $Ar^{11}-C_{1-6}$ alkyl; a

$Ar^1$  až  $Ar^{11}$  jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující fenyl; nebo fenyl substituovaný halogenem,  $C_{1-6}$ alkylem,  $C_{1-6}$ alkyloxy 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:

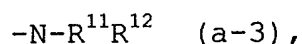
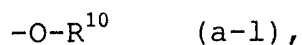
tečkovaná čára znázorňuje volitelnou vazbu;

X je kyslík nebo síra;

$R^1$  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,  $Ar^1$ ,  $Ar^1C_{1-6}$ alkyl,  $Ar^1oxy$  nebo  $Ar^1C_{1-6}$ alkyloxy;

$R^3$  a  $R^4$  znamenají každý nezávisle vodík, halogen, kyan,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxy,  $Ar^1oxy$ ,  $C_{1-6}$ alkylthio, di( $C_{1-6}$ alkyl)amino, trihalogenmethyl nebo trihalogenmethoxy;

$R^5$  znamená vodík, 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,  $C_{1-6}$ alkyloxy- $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkylthio $C_{1-6}$ alkyl, aminokarbonyl $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl, mono- nebo di( $C_{1-6}$ alkyl)amino $C_{1-6}$ alkyl,  $Ar^1$ ,  $Ar^1C_{1-6}$ alkyloxy $C_{1-6}$ alkyl; nebo radikál vzorce



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

$R^{11}$  znamená vodík,  $C_{1-6}$ alkyl,  $Ar^1$  nebo  $Ar^1C_{1-6}$ alkyl;

$R^{12}$  znamená vodík,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl,  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl,  $C_{1-6}$ alkylaminokarbonyl,  $Ar^1$ ,  $Ar^1C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl $C_{1-6}$ alkyl,  $Ar^1$ karbonyl,  $Ar^1C_{1-6}$ 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  $-Alk-OR^{13}$  nebo  $-Alk-NR^{14}R^{15}$ ;

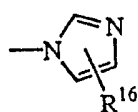
kde  $Alk$  znamená  $C_{1-6}$ alkanediyl;

$R^{13}$  znamená vodík,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl, hydroxy $C_{1-6}$ alkyl,  $Ar^1$  nebo  $Ar^1C_{1-6}$ alkyl;

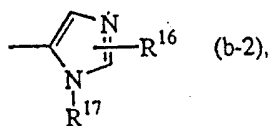
$R^{14}$  znamená vodík,  $C_{1-6}$ alkyl,  $Ar^1$  nebo  $Ar^1C_{1-6}$ alkyl;

$R^{15}$  znamená vodík,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl,  $Ar^1$  nebo  $Ar^1C_{1-6}$ alkyl;

$R^6$  je radikál vzorce



(b-1),



(b-2),

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

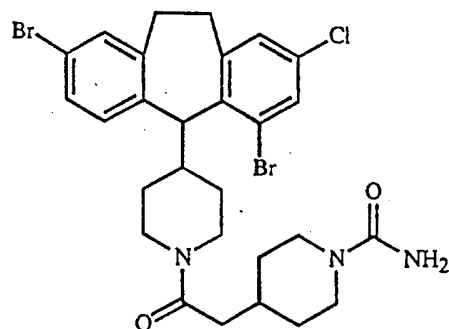
- CH=CH- (c-1),
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (c-2),
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (c-3),
- CH<sub>2</sub>-O- (c-4), nebo
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- (c-5);

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

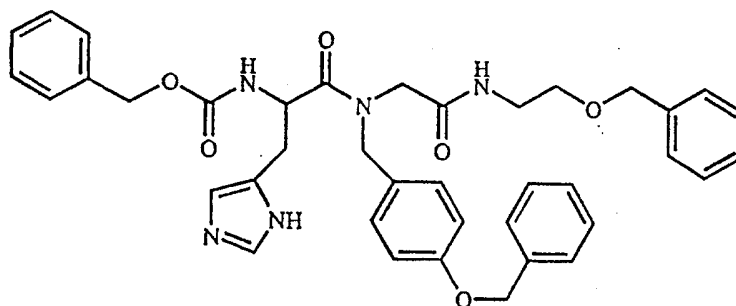
$Ar^2$  je fenyl nebo fenyl substituovaný jedním až dvěma  
substituenty vybranými z následující skupiny: halogen,  
 $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxy nebo trifluormethyl;

$Het^1$  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



PD-169551

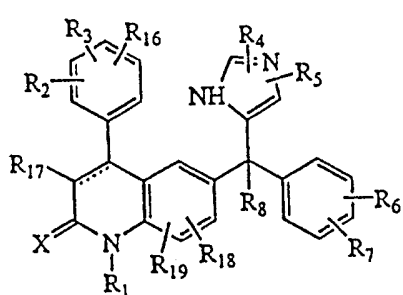
Tyto inhibitory farnesyl-protein transferasy inhibují růst nádorů in vivo prostřednictvím přímého účinku na růst nádorových buněk, ale také nepřímo, t.j. inhibicí angiogeneze (Rak, J. et al., Cancer Research 55: 4575-7580, 1995). Proto léčba těmito inhibitory potlačuje růst solidních nádorů in vivo alespoň částečně inhibicí angiogeneze. V takovém případě lze předpokládat, že léčba těmito sloučeninami povede ke vzniku hypoxických nádorů, což bude indukovat nebo způsobí zvýšenou radioresistenci.

Neočekávaně jsme zjistili, že tomu tak není. Naopak, zdá se, že podání inhibitoru farnesyl-protein transferasy, jak je popsáno dále, senzibilizuje buňky in vivo k záření nebo ionizujícímu záření a navíc resenzibilizuje radioresistentní buňky. Proto jsou inhibitory farnesyl-protein transferasy použitelné in vivo jako radiosenzibilizační (radiosenzibilizační nebo radiopotenciační) činidla.

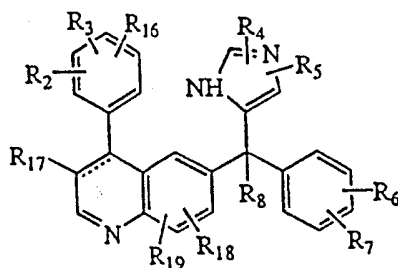
#### Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká použití alespoň jednoho inhibitoru farnesyl-protein transferasy pro přípravu farmaceutického prostředku majícího radiosenzibilizační vlastnosti určeného pro podání před, během nebo po ozáření nádoru pro léčbu nádoru in vivo.

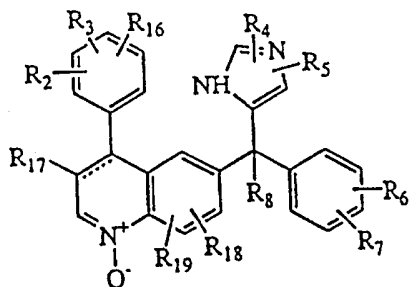
Přesněji se předkládaný vynález se týká použití alespoň jednoho inhibitoru farnesyl-protein transferasy pro přípravu farmaceutického prostředku majícího radiosenzibilizační vlastnosti určeného pro podání před, během nebo po ozáření nádoru pro léčbu nádoru in vivo, kde uvedeným inhibitorem farnesyl-protein 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<sup>1</sup> znamená vodík, C<sub>1-12</sub>alkyl, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alkyl, chinolylC<sub>1-6</sub>alkyl, pyridylC<sub>1-6</sub>alkyl, hydroxyC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxyC<sub>1-6</sub>alkyl, mono- nebo di(C<sub>1-6</sub>alkyl), aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, aminoC<sub>1-6</sub>alkyl nebo radikál vzorce -Alk<sup>1</sup>-C(=O)-R<sup>9</sup>, -Alk<sup>1</sup>-S(O)-R<sup>9</sup> nebo -Alk<sup>1</sup>-

$-S(O)_2-R^9$ , kde  $Alk^1$  is  $C_{1-6}$ alkandiy,ly,

$R^9$  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,  $C_2$ -6alkenyl, 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);

$R^8$  je 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<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, imidazolyl, halogenC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxyC<sub>1-6</sub>alkyl, aminokarbonylC<sub>1-6</sub>alkyl, nebo radikál vzorce

-O-R<sup>10</sup> (b-1),

-S-R<sup>10</sup> (b-2),

-N-R<sup>11</sup>R<sup>12</sup> (b-3),

kde R<sup>10</sup> je vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkylkarbonyl, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxykarbonylC<sub>1-6</sub>alkyl, nebo radikál vzorce Alk<sup>2</sup>-OR<sup>13</sup> nebo -Alk<sup>2</sup>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

R<sup>11</sup> je vodík, C<sub>1-12</sub>alkyl, Ar<sup>1</sup> nebo Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alkyl;

R<sup>12</sup> je vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkylkarbonyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxykarbonyl, C<sub>1-6</sub>alkylaminokarbonyl, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkylkarbonylC<sub>1-6</sub>alkyl, přirozená aminokyselina, Ar<sup>1</sup>karbonyl, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alkylkarbonyl, aminokarbonylkarbonyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxyC<sub>1-6</sub>alkylkarbonyl, hydroxy, C<sub>1-6</sub>alkyloxy, aminokarbonyl, di(C<sub>1-6</sub>alkyl)amino-C<sub>1-6</sub>alkylkarbonyl, amino, C<sub>1-6</sub>alkylamino, C<sub>1-6</sub>alkylkarbonylamino, nebo radikál vzorce -Alk<sup>2</sup>-OR<sup>12</sup> nebo -Alk<sup>2</sup>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

kde Alk<sup>2</sup> je C<sub>1-6</sub>alkanediyl;

R<sup>13</sup> znamená vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkylkarbonyl, hydroxyC<sub>1-6</sub>alkyl, Ar<sup>1</sup> nebo Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alkyl;

R<sup>14</sup> znamená vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl, Ar<sup>1</sup> nebo Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alkyl;

R<sup>15</sup> znamená vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkylkarbonyl, Ar<sup>1</sup> nebo Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alkyl;

R<sup>17</sup> znamená vodík, halogen, kyan, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxykarbonyl, Ar<sup>1</sup>;

R<sup>18</sup> znamená vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxy nebo halogen;

R<sup>19</sup> znamená vodík nebo C<sub>1-6</sub>alkyl;

Ar<sup>1</sup> znamená fenyl nebo fenyl substituovaný C<sub>1-6</sub>alkylem, hydroxylem, amino, C<sub>1-6</sub>alkyloxy nebo halogenem; a

Ar<sup>2</sup> znamená fenyl nebo fenyl substituovaný C<sub>1-6</sub>alkylem, hydroxylem, amino, C<sub>1-6</sub>alkyloxy nebo halogenem.

Ve vzorcích (I), (II) a (III) mohou být R<sup>4</sup> nebo R<sup>5</sup> také navázané na atomy dusíku imidazolového kruhu. V tomto případě je vodík navázaný na dusík nahrazen R<sup>4</sup> nebo R<sup>5</sup> a význam R<sup>4</sup> nebo R<sup>5</sup> vázaných na dusík je omezen na vodík, Ar<sup>1</sup>, C<sub>1-6</sub>alkyl, hydroxyC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxyC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxykarbonyl, C<sub>1-6</sub>alkylS(O)C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkylS(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alkyl.

Termín "halogen", jak je zde použit, označuje fluor, chlor, brom a jod; "C<sub>1-6</sub>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<sub>1-8</sub>alkyl" označuje nasycený uhlovodíkový radikál s přímým nebo rozvětveným řetězcem jak je definován termínem C<sub>1-6</sub>alkyl, stejně jako vyšší homology obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, jako je například heptyl nebo oktyl; "C<sub>1-12</sub>alkyl" opět zahrnuje C<sub>1-8</sub>alkyl a vyšší homology obsahující 9 až 12 atomů uhlíku, jako je například nonyl, decyl, undecyl, dodecyl; "C<sub>1-16</sub>alkyl" zahrnuje C<sub>1-12</sub>alkyl a vyšší homology obsahující 13 až 16 atomů uhlíku, jako je například tridecyl, tetradecyl, pentadecyl a hexadecyl; "C<sub>2-6</sub>alkenyl" 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; "C<sub>1-6</sub>alkandiyl" 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)<sub>2</sub>" 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<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxy-C<sub>1-6</sub>alkyl, di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl nebo radikál vzorce  $-Alk^1-C(=O)-R^9$ , kde  $Alk^1$  je methylen a  $R^9$  je C<sub>1-8</sub>alkylamino skupina substituovaná C<sub>1-6</sub>alkyloxykarbonylem.

Ještě jinou skupinou zajímavých sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde  $R^3$  znamená vodík nebo halogen; a  $R^2$  znamená halogen, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>alkenyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxy, trihalogenmethoxy nebo hydroxyC<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>alkyl.

Ještě jinou skupinou zajímavých sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde  $R^7$  znamená vodík a  $R^6$  znamená C<sub>1-6</sub>alkyl nebo halogen, výhodně chlor, zejména 4-chlor.

Jednou skupinou sloučenin jsou sloučeniny 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, hydroxy,  $C_{1-6}$ alkyloxy $C_{1-6}$ alkylkarbonyl nebo radikál vzorce  $-Alk^2-OR^{13}$ , kde  $R^{13}$  znamená vodík nebo  $C_{1-6}$ alkyl.

Výhodnými sloučeninami jsou ty sloučeniny, 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  $C_{1-18}$ alkylamino skupina substituovaná  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonylem;  $R^2$  znamená halogen,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{2-6}$ alkenyl,  $C_{1-6}$ alkyloxy, trihalogenmethoxy, hydroxy $C_{1-6}$ 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 $C_{1-6}$ 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 nebo radikál vzorce  $-Alk^2-OR^{13}$ , kde  $R^{13}$  znamená  $C_{1-6}$ alkyl;  $R^{17}$  znamená vodík a  $R^{18}$  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 monohydrát;

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 konkrétně

(+)-(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, smíšeno 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 injekčních prostředků je nosičem obvykle sterilní voda, alespoň z části, ačkoliv mohou být také použity jiné přísady, jako jsou semipolární rozpouštědla, které napomáhají rozpouštění. 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. Pro přípravu injekčních suspenzí mohou být použity vhodné kapalné nosiče, suspenzační 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 nebo gely. V případě farmaceutických prostředků pro rektální podání mohou být použity jakékoliv vhodné přísady, včetně přísad na bázi tuků rozpustných ve vodě, volitelně společně s dalšími přísadami, jako jsou suspenzační nebo zvlhčovací činidla. 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, globule, prášky, inhalační prostředky, nosní spreje, oční kapky a podobně. Semisolidní prostředky, jako jsou masti na rány, krémy, gely, masti a podobně, mohou být použity, ale aplikace uvedených prostředků může být provedena 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.

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, čípky, globule, 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 senzibilizuje tumor u pacienta k záření. 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/m<sup>2</sup> a den, buď v jedné dávce nebo rozděleně v několika dávkách, nebo lépe v dávce od 100 do 1000 mg/m<sup>2</sup> a den.

Termín "záření" označuje ionizující záření a zejména záření gamma, a hlavně záření emitované lineárními urychlovači nebo radionuklidy, které jsou v současnosti běžně používány. Ozáření nádoru radionuklidy může být zevní nebo vnitřní.

Výhodně je podávání farmaceutického prostředku zahájeno až jeden měsíc, lépe až 10 dnů nebo týden, před ozářením nádoru. Kromě toho je výhodné frakcionovat ozáření nádoru a pokračovat v podávání farmaceutického prostředku v období mezi prvním a posledním ozařováním.

Množství inhibitoru farnesyl-protein transferasy, dávka záření a frakcionace závisí na mnoha parametrech, jako je typ nádoru, jeho lokalizace, reakce pacienta na chemo- nebo radioterapii a tyto hodnoty určuje nakonec v každém případě radioterapeut a lékař.

Předkládaný vynález se týká způsobu protinádorové terapie u pacientů s nádory, který obsahuje kroky:

- podání radiosenzibilizačního množství inhibitoru farnesyl-protein transferasy před, během nebo po ozáření;
- aplikaci záření do okolí nádoru u pacienta.

Příklady nádorů, které mohou být inhibovány, jsou například nádory plic (například adenokarcinom), nádory slinivky břišní (například karcinom slinivky břišní, například exokrinní karcinom slinivky břišní), karcinomy tlustého střeva (například kolorektální karcinomy, jako je například adenokarcinom tlustého střeva nebo adenom tlustého střeva), nádory lymfoidní hematopoetické linie (například akutní

lymfatické leukemie, B-buněčné lymfomy, Burkittův lymfom), myeloidní leukemie (například akutní myeloidní leukemie (AML)), folikulární karcinom štítné žlázy, myelodysplastický syndrom (MDS), nádory mesenchymového původu (například fibrosarkomy a rhabdomyosarkomy), melanomy, teratokarcinomy, neuroblastomy, gliomy, benigní nádory kůže (například keratoakanthomy), karcinomy prsu, karcinom ledvin, karcinom vaječníků, karcinom močového měchýře a epidermální karcinom.

#### Popis obrázků na připojených výkresech

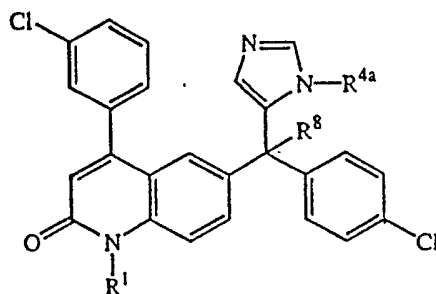
Obr. 1 ukazuje distribuci hmotností nádorů (g) u testovaných zvířat, kterým bylo podáno 50 mpk testované sloučeniny (bid).

Obr. 2 ukazuje distribuci hmotností nádorů (g) u testovaných zvířat, kterým bylo podáno 100 mpk testované sloučeniny (bid).

#### 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 radiosenzibilizační účinek sloučenin vzorce (I).

Tabulka 1



Sl. č.	Př. č.	R <sup>1</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>8</sup>	Fyzikální data
3	B.1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	t.t. 233.6°C
4	B.3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	t.t. 140-160°C; .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O
5	B.6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	t.t.. 165°C; .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O
6	B.5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	t.t. 180°C; .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .1/2H <sub>2</sub> O
7	B.2	H	CH <sub>3</sub>	H	t.t.. 260°C
8	B.2	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	OH	-
9	B.4	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	OH	t.t.. 174°C
10	B.3	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	t.t.. 185°C; .3/2C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
11	B.3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	t.t.. 120°C
12	B.7	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	t.t.. 210°C; .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
13	B.7	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	t.t. 196°C; .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
14	B.13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	t.t. 220°C
72	B.13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	.3/2-(E)-C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
73	B.13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	.2HCl
74	B.8b	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	(A)
75	B.8b	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	(+)

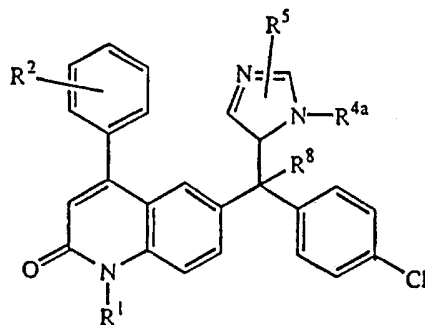
Sl. č.	Př. č.	R <sup>1</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>8</sup>	Fyzikální data
15	B.3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	t.t. 135°C
16	B.3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	t.t. 180°C; .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .3/2(H <sub>2</sub> O)
17	B.3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	t.t. 144°C; .3/2(C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> )
18	B.2	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	-
19	B.4	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	t.t. 254°C
20	B.2	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	OH	t.t. 112°C
21	B.4	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	OH	t.t. 192°C
22	B.3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	t.t. 198°C
23	B.8a	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	t.t. 150-200°C; (A); .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
24	B.8a	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	t.t. 150-200°C; (B); .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
25	B.11	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CN	t.t. 154°C
27	B.2	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	OH	-
28	B.4	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	OH	t.t. 196°C; .H <sub>2</sub> O
29	B.3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	t.t. 105°C; .3/2(H <sub>2</sub> O)
31	B.2	H	CH <sub>3</sub>	OH	> 260°C
32	B.6	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	t.t. 140°C; .3/2(C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> )
33	B.6	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	H	t.t. 180°C; .HCl
56	B.12	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-NHCOCH <sub>3</sub>	.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
58	B.11	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .3/2(H <sub>2</sub> O)
60	B.11	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1-imidazolyl	-
61	B.21	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-NH-CH <sub>3</sub>	t.t. 164°C
65	B.2	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SOCH <sub>3</sub>	OH	.H <sub>2</sub> O
66	B.13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	.2C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O t.t. 160°C
67	B.13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	t.t. 216°C
68	B.13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	-
69	B.7	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> Cl	.2C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> t.t. 220°C
70	B.7	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> Br	-
71	*	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	.2C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
76	B.4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	t.t. 150°C

Sl. č.	Př. č.	R <sup>1</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>8</sup>	Fyzikální data
77	*	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	.2C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> t.t. 166°C
78	B.13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-NH-OCH <sub>3</sub>	t.t. 170°C
79	B.20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-NH-CONH <sub>2</sub>	.2H <sub>2</sub> O
80	**	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	-
81	B.13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-NH-OH	-
82	B.13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-
83	B.4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	.3/2C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .3/2H <sub>2</sub> O t.t. 200 °C
84	*	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> t.t. 210°C
85	B.4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-
86	B.4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NHCOCH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-
87	B.4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	-
88	B.4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-
89	B.20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-NHCOCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	.HCl t.t. 220°C
90	B.6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-
91	B.20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-NHCOCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O t.t. 170°C
92	B.20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-NHCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	t.t. 242°C
93	B.20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-NHCOC(=O)NH <sub>2</sub>	.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O t.t. 186°C
94	B.13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	t.t. 165°C

\*: připravená transformací funkčních skupin sloučeniny 70

\*\* : připravená transformací funkčních skupin sloučeniny 25

Tabulka 2



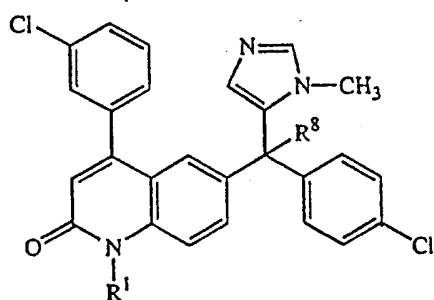
Sl. č.	Př. č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>8</sup>	Fyzikální data
1	B.1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	OH	t.t. >250°C
2	B.5	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	t.t. 100-110°C
26	B.1	CH <sub>3</sub>	3-Cl	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	OH	t.t. 200°C
30	B.6	CH <sub>3</sub>	3-Cl	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	H	t.t. 120-140°C; .3/2(C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ).H <sub>2</sub> O
34	B.1	CH <sub>3</sub>	3-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	t.t. 190°C
35	B.6	CH <sub>3</sub>	3-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	t.t. 160-180°C; .HCl.H <sub>2</sub> O
36	B.1	CH <sub>3</sub>	3-O-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	t.t. 210°C
37	B.1	CH <sub>3</sub>	3-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	t.t. 150-160°C
38	B.1	CH <sub>3</sub>	3-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	t.t. 150-160°C
49	B.1	CH <sub>3</sub>	4-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	t.t. 184.2°C
50	B.1	CH <sub>3</sub>	3-O-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	t.t. 147.1°C
51	B.6	CH <sub>3</sub>	3-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	t.t. 164.2°C; .3/2(C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> )
52	B.6	CH <sub>3</sub>	3-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	.3/2(C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> )
53	B.6	CH <sub>3</sub>	3-O-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	t.t. 133.9°C; .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O
54	B.14	CH <sub>3</sub>	3-OH	CH <sub>3</sub>	H	OH	-
64	B.10	CH <sub>3</sub>	3-OH	CH <sub>3</sub>	H	OH	.HCl.H <sub>2</sub> O
55	B.6	CH <sub>3</sub>	3-OH	CH <sub>3</sub>	H	H	t.t. >250°C
57	B.1	CH <sub>3</sub>	2-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	-
59	B.13	CH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	-
95	B.8a	CH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	(A)
96	B.8a	CH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	(B)
62	B.15	CH <sub>3</sub>	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	-
63	B.11	CH <sub>3</sub>	3-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	CH <sub>3</sub>	H	OH	-
97	B.1	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	-
98	B.13	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	t.t. 240°C
99	B.1	CH <sub>3</sub>	3-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	-
100	B.13	CH <sub>3</sub>	3-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	-
101	*	CH <sub>3</sub>	3-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	.3/2(C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ) t.t. 193°C
102	B.1	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	t.t. >250°C
103	B.13	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	-
104	B.1	CH <sub>3</sub>	3-Br	CH <sub>3</sub>	H	OH	-
105	B.13	CH <sub>3</sub>	3-Br	CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	-

Sl. č.	Př. č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>8</sup>	Fyzikální data
106	B.1	CH <sub>3</sub>	3-O-CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	-
107	B.13	CH <sub>3</sub>	3-O-CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	t.t. 168°C
108	B.1	CH <sub>3</sub>	3-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	-
109	B.13	CH <sub>3</sub>	3-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	-
110	B.1	CH <sub>3</sub>	3-F	CH <sub>3</sub>	H	OH	-
111	B.13	CH <sub>3</sub>	3-F	CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	t.t. >250°C
112	B.1	CH <sub>3</sub>	3-(E)-CH=CH-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	t.t. >250°C
113	B.2	H	3-Cl	CH <sub>3</sub>	3-Cl	OH	-
114	B.4	CH <sub>3</sub>	3-Cl	CH <sub>3</sub>	3-Cl	OH	-
115	B.1	CH <sub>3</sub>	3-Cl	H	3-CH <sub>3</sub>	OH	-
116	B.4	CH <sub>3</sub>	3-Cl	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	OH	-
117	**	CH <sub>3</sub>	3-CN	CH <sub>3</sub>	H	OH	-
160	B.1	CH <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	-

\*: připravená transformací funkčních skupin sloučeniny 54

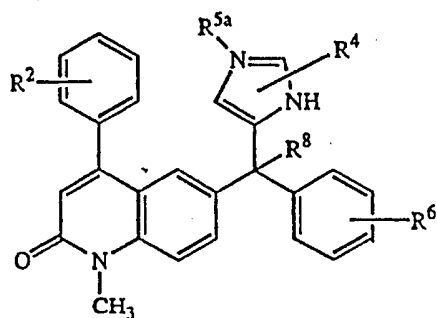
\*\* : připravená transformací funkčních skupin sloučeniny 104

Tabulka 3



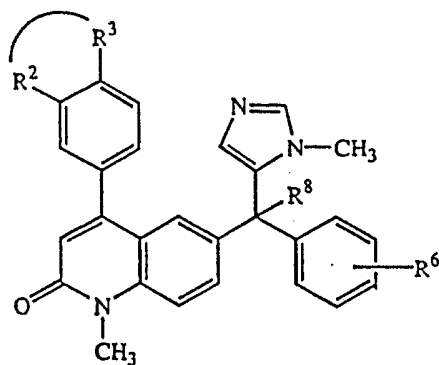
Sl. č.	Př. č.	R <sup>1</sup>	R <sup>8</sup>	Fyzikální data
39	B.4	CH <sub>2</sub> CONHCH(COOCH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	H	t.t. 240°C (S)
40	B.4	CH <sub>2</sub> -2- chinoliny	H	t.t. 240°C; .2 HCl
41	B.4	CH <sub>2</sub> CONHCH(COOCH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub>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

Tabulka 4



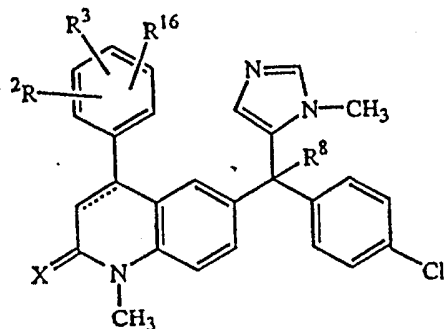
Sl. č.	Př. č.	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>8</sup>	Fyzikální data
42	B.6	H	H	H	4-Cl	H	t.t. 170°C; .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .1/2 H <sub>2</sub> O
43	B.10	H	H	H	4-Cl	OH	t.t. 180°C; .H <sub>2</sub> O
44	B.5	H	H	CH <sub>3</sub>	4-Cl	H	t.t. 152°C
45	B.6	3-Cl	H	H	4-Cl	H	t.t. 175°C; .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
46	B.5	3-Cl	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl	H	t.t. 132°C; .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
47	B.5	3-Cl	H	CH <sub>3</sub>	4-Cl	H	t.t. 115°C; 3/2 C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
48	B.9	3-Cl	H	CH <sub>3</sub>	4-Cl	OH	t.t. 230°C
118	B.4	3-Cl	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Cl	OH	t.t. 222°C

Tabulka 5



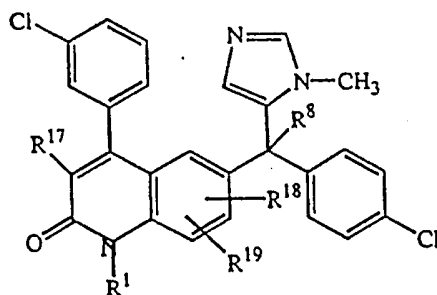
Sl. č.	Př. č.	-R <sup>2</sup> -R <sup>3</sup> -	R <sup>6</sup>	R <sup>8</sup>
119	B.1	-O-CH <sub>2</sub> -O-	4-Cl	OH
120	B.13	-O-CH <sub>2</sub> -O-	4-Cl	NH <sub>2</sub>
121	B.1	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4-Cl	OH
122	B.13	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4-Cl	NH <sub>2</sub>
123	B.1	-O-CH=CH-	4-Cl	OH

Tabulka 6



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

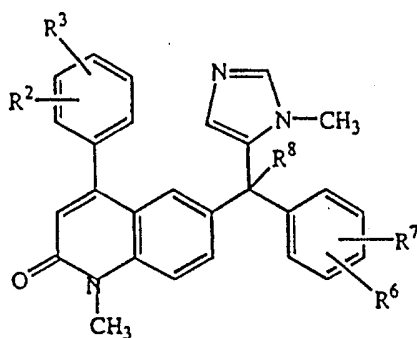
Tabulka 7



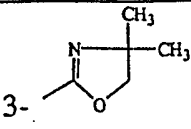
Sl. č.	Př. č.	R <sup>1</sup>	R <sup>17</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>19</sup>	R <sup>8</sup>	Fyzikální data
129	B.17	H	CN	H	H	H	-
130	B.4	CH <sub>3</sub>	CN	H	H	H	t.t. 202°C
131	B.17	H	CN	H	H	OH	-
132	B.4	CH <sub>3</sub>	CN	H	H	OH	-
133	B.17	H	CN	H	H	-CH <sub>2</sub> CN	-
134	B.4	CH <sub>3</sub>	CN	H	H	-CH <sub>2</sub> CN	t.t. 138°C
135	B.18	H	CH <sub>3</sub>	H	H	OH	-
136	B.4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	OH	-
137	B.13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	t.t. >250°C
138	B.18	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	-

Sl. č.	Př. č.	R <sup>1</sup>	R <sup>17</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>19</sup>	R <sup>8</sup>	Fyzikální data
139	B.4	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	3/2(C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ) t.t. 180°C
140	B.18	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OH	-
141	B.4	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OH	-
142	B.13	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	-
143	B.13	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	NH <sub>2</sub>	-
144	B.17	H	-COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	OH	-
145	B.4	CH <sub>3</sub>	-COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	OH	-
146	B.1	CH <sub>3</sub>	H	8-CH <sub>3</sub>	H	OH	-
147	B.13	CH <sub>3</sub>	H	8-CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	.H <sub>2</sub> O
148	B.1	CH <sub>3</sub>	H	7-Cl	H	OH	-
149	B.1	CH <sub>3</sub>	H	7-CH <sub>3</sub>	H	OH	-
150	B.1	CH <sub>3</sub>	H	5-CH <sub>3</sub>	H	OH	-
151	B.1	CH <sub>3</sub>	H	8-OCH <sub>3</sub>	H	OH	-
161	B.1	CH <sub>3</sub>	H	7-CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	OH	t.t. 255°C

Tabulka 8



Sl. č.	Př. č.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Fyzikální data
152	B.1	3-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	OH	3/2(C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> )
153	B.1	3-Cl	H	H	H	OH	-
154	B.1	3-Cl	H	4-CH <sub>3</sub>	H	OH	-
155	B.1	3-Cl	H	4-OCH <sub>3</sub>	H	OH	-
156	B.1	3-Cl	H	4-CF <sub>3</sub>	H	OH	-
157	B.1	3-Cl	H	2-Cl	4-Cl	OH	-
158	B.1	3-Cl	5-Cl	4-Cl	H	OH	-

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

\*: R<sup>6</sup> a R<sup>7</sup> dohromady tvoří bivalentní radikál mezi pozicemi 3 a 4 fenylové skupiny.

#### Farmakologický příklad 1

Samcům athymických holích myši o hmotnosti přibližně 22-25 g bylo podkožně naočkováno v oblasti třísla 1 x 10<sup>6</sup> LoVo lidských buněk nádoru tlustého střeva (LoVo buňky) v den 0. Po třech týdnech nutných pro uchycení tumoru (průměr přibližně 0,5 až 1 cm) byla zahájena orální léčba rozpouštědlem nebo sloučeninou 75 a buď bez nebo s jednorázovým ozářením v den 32. Parametry aktivity byly rychlost růstu nádoru a hmotnost nádoru v den 42.

Sloučenina 75 se rozpustila ve vodě a okyselila se 1N HCl na pH 2,5 a podala se orálně (p.o.) v dávce 0,1 ml roztoku sloučeniny na 10 mg hmotnosti myši dvakrát denně (bid). Podaná dávka byla buď 50 nebo 100 mg sloučeniny na kg tělesné hmotnosti; léčba buď předcházela ozáření (dny 22-32), následovala po ozáření (dny 32-42) nebo probíhala během pokusu (dny 22-42).

Ozáření se skládalo z jednorázového ozáření v den 32 dávkou 7 Gy, která stabilizuje růst nádoru u neléčených zvířat, tj.

dávkou, která zastaví zvyšování objemu nádoru, ale nezpůsobuje žádnou redukci jeho velikosti.

Následující tabulka (tabulka 9) ukazuje každé z ramen, které byly hodnoceny v pokusu. V každém ramenu pokusu bylo použito 16 zvířat. Sloupec 'nádor (g)' uvádí medián hmotnosti nádoru u zvířat utracených v den 42 pokusu. Obr. 1 a 2 uvádějí pozorovaná data v grafické formě.

Obr. 1 ukazuje distribuci hmotností nádorů (g) u testovaných zvířat, kterým bylo podáno 50 mpk testované sloučeniny (bid).

Obr. 2 ukazuje distribuci hmotností nádorů (g) u testovaných zvířat, kterým bylo podáno 100 mpk testované sloučeniny (bid).

Šrafovaný rámeček na obr. ukazuje 25-75 percentil, nepřerušovaná černá čára v rámečku představuje medián, čáry související s rámečkem znázorňují 10-90 percentil a černé tečky ukazují hodnoty mimo tento rozsah. Římské číslice odpovídají skupinám zvířat, jak jsou popsány v tabulce 9.

Ze statistické analýzy dat vyplývá, že léčba sloučeninou 75 (jak 50, tak 100 mpk) potencuje účinek záření, zejména předléčení sloučeninou 75 (50 nebo 100 mpk) a ozáření statisticky významně snižuje hmotnost nádoru (ve srovnání s ozářením samotným).

Tabulka 9

Skupina	Sloučenina 75	Protokol aplikace	Ozáření	nádor (g)
I	rozpouštědlo	den 22-42	ne	0,475
II	50 mpk	den 22-42	ne	0,255
III	50 mpk	den 22-32	ne	0,273
IV	50 mpk	den 32-42	ne	0,295
V	100 mpk	den 22-42	ne	0,205
VI	100 mpk	den 22-32	ne	0,234
VII	100 mpk	den 32-42	ne	0,277
VIII	50 mpk	den 22-42	7 Gy	0,207
IX	50 mpk	den 22-32	7 Gy	0,156 (p=0,03)*
X	50 mpk	den 32-42	7 Gy	0,259
XI	100 mpk	den 22-42	7 Gy	0,164 (p=0,0317)*
XII	100 mpk	den 22-32	7 Gy	0,141 (p=0,0022)*
XIII	100 mpk	den 32-42	7 Gy	0,214
XIV	rozpouštědlo	den 22-42	7 Gy	0,256

\* Mann-Whitney U test vs skupina XIV (pouze ozáření)

## Příklad 2

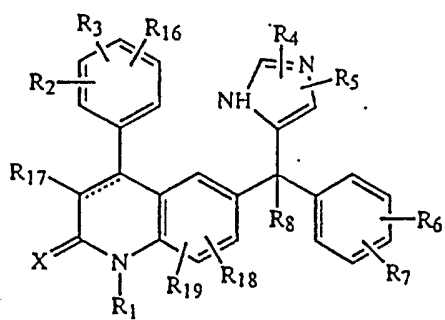
Radioresistentní lidské gliomové buněčné linie (SF763, U87, U251) byly ošetřeny sloučeninou 75, 48 před ozáření (2 Gy). Podaná dávka byla 0,4 nM pro U251 a 2 nM pro SF763 a U87.

Podání sloučeniny 75 buňkám dramaticky snižovalo přežití buněk po ozáření; pro SF763 a U87 bylo prokázáno snížení přežívají frakce o přibližně 55%, zatímco pro U251 bylo snížení 25%.

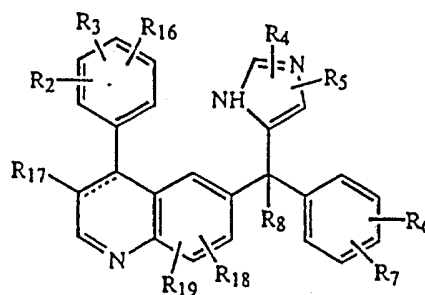
## Patentové nároky

1. Použití alespoň jednoho inhibitoru farnesyl-protein transferasy pro přípravu farmaceutického prostředku majícího radiosenzibilizační vlastnosti určeného pro podání před, během nebo po ozáření nádoru pro léčbu nádoru in vivo.

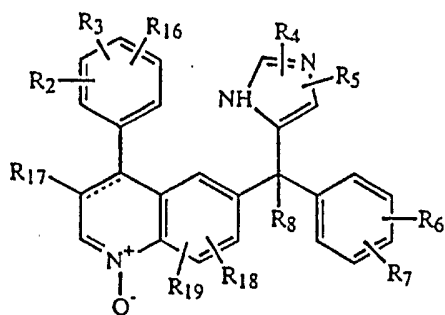
2. Použití podle nároku 1, kde uvedeným inhibitorem farnesyl-protein transferasy je sloučenina vzorce (I) nebo sloučenina vzorce (II) nebo (III), která je in vivo metabolizována na sloučeninu vzorce (I), kde uvedené sloučeniny mohou být znázorněny vzorcem:



(I)



(II)



(III)

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

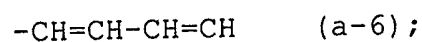
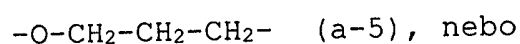
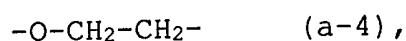
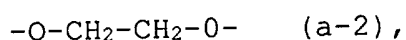
X znamená kyslík nebo síru;

R<sup>1</sup> znamená vodík, C<sub>1-12</sub>alkyl, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alkyl, chinolylC<sub>1-6</sub>alkyl, pyridylC<sub>1-6</sub>alkyl, hydroxyC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxyC<sub>1-6</sub>alkyl,

mono- nebo di(C<sub>1-6</sub>alkyl), aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, aminoC<sub>1-6</sub>alkyl nebo radikál vzorce -Alk<sup>1</sup>-C(=O)-R<sup>9</sup>, -Alk<sup>1</sup>-S(O)-R<sup>9</sup> nebo -Alk<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>9</sup>, kde Alk<sup>1</sup> is C<sub>1-6</sub>alkandiyl,

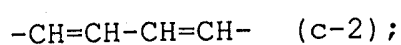
R<sup>9</sup> znamená hydroxy, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxy, amino, C<sub>1-6</sub> alkylamino nebo C<sub>1-6</sub>alkylamino substituovaný C<sub>1-6</sub>alkyloxykarbonylem;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>16</sup> znamenají každý nezávisle vodík, hydroxy, halogen, kyan, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxy, hydroxyC<sub>1-6</sub>alkyloxy, C<sub>1-6</sub>alkyloxyC<sub>1-6</sub>alkyloxy, aminoC<sub>1-6</sub>alkyloxy, mono nebo di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyloxy, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alkyl, Ar<sup>2</sup>-oxy, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alkyloxy, hydroxykarbonyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxykarbonyl, trihalogenmethyl, trihalogenmethoxy, C<sub>2-6</sub>alkenyl, 4,4-dimethyloxazolyl; nebo mohou R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> dohromady tvořit bivalentní radikál vzorce



R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> znamenají každý nezávisle vodík, halogen, Ar<sup>1</sup>, C<sub>1-6</sub>alkyl, hydroxyC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxyC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxy, C<sub>1-6</sub>alkylthio, amino, hydroxykarbonyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxykarbonyl, C<sub>1-6</sub>alkylS(O)C<sub>1-6</sub>alkyl nebo C<sub>1-6</sub>alkylS(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alkyl;

R<sup>6</sup> a R<sup>7</sup> znamenají každý nezávisle vodík, halogen, kyan, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxy, Ar<sup>2</sup>oxy, trihalogenmethyl, C<sub>1-6</sub>alkylthio, di(C<sub>1-6</sub>alkyl)amino, nebo mohou R<sup>6</sup> a R<sup>7</sup> dohromady tvořit bivalentní radikál vzorce



R<sup>8</sup> je vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl, kyan, hydroxykarbonyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxykarbonyl, C<sub>1-6</sub>alkylkarbonylC<sub>1-6</sub>alkyl,

kyanC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxykarbonylC<sub>1-6</sub>alkyl, karboxyC<sub>1-6</sub>alkyl, hydroxyC<sub>1-6</sub>alkyl, aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, mono- nebo di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl, imidazolyl, halogenC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxyC<sub>1-6</sub>alkyl, aminokarbonylC<sub>1-6</sub>alkyl, nebo radikál

vzorce

-O-R<sup>10</sup> (b-1),

-S-R<sup>10</sup> (b-2),

-N-R<sup>11</sup>R<sup>12</sup> (b-3),

kde R<sup>10</sup> je vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkylkarbonyl, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxykarbonylC<sub>1-6</sub>alkyl, nebo radikál vzorce Alk<sup>2</sup>-OR<sup>13</sup> nebo -Alk<sup>2</sup>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

R<sup>11</sup> je vodík, C<sub>1-12</sub>alkyl, Ar<sup>1</sup> nebo Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alkyl;

R<sup>12</sup> je vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkylkarbonyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxykarbonyl, C<sub>1-6</sub>alkylaminokarbonyl, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkylkarbonylC<sub>1-6</sub>alkyl, přirozená aminokyselina, Ar<sup>1</sup>karbonyl, Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alkylkarbonyl, aminokarbonylkarbonyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxyC<sub>1-6</sub>alkylkarbonyl, hydroxy, C<sub>1-6</sub>alkyloxy, aminokarbonyl, di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkylkarbonyl, amino, C<sub>1-6</sub>alkylamino, C<sub>1-6</sub>alkylkarbonylamino, nebo radikál vzorce -Alk<sup>2</sup>-OR<sup>12</sup> nebo -Alk<sup>2</sup>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

kde Alk<sup>2</sup> je C<sub>1-6</sub>alkanediyl;

R<sup>13</sup> znamená vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkylkarbonyl, hydroxyC<sub>1-6</sub>alkyl, Ar<sup>1</sup> nebo Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alkyl;

R<sup>14</sup> znamená vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl, Ar<sup>1</sup> nebo Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alkyl;

R<sup>15</sup> znamená vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkylkarbonyl, Ar<sup>1</sup> nebo Ar<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>alkyl;

R<sup>17</sup> znamená vodík, halogen, kyan, C<sub>1-6</sub>alkyl,

C<sub>1-6</sub>alkyloxykarbonyl, Ar<sup>1</sup>;

R<sup>18</sup> znamená vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>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.

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

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

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

6. Použití podle nároku 2, kde uvedeným inhibítorem 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 inhibítorem 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, parenterálně, rektálně nebo lokálně.

11. Použití podle nároku 9, při kterém je farmaceutický prostředek podán orálně v dávce od 10 do 1500 mg/m<sup>2</sup> a den, buď v jedné dávce nebo rozděleně v několika dávkách.

12. Použití podle nároku 1, kde zářením je ionizující záření.

13. Použití podle nároku 1, kde ozáření nádoru je zevní nebo vnitřní.

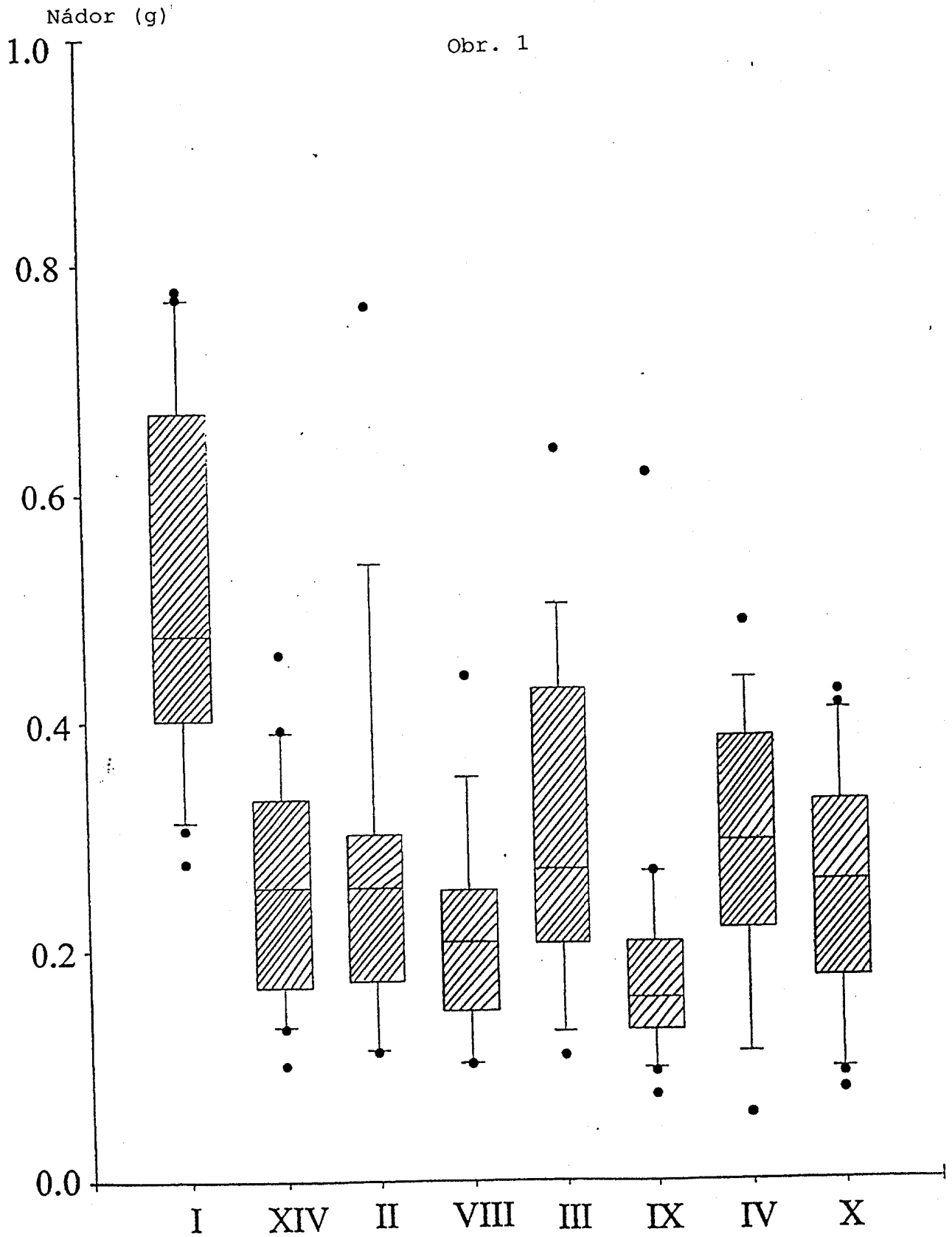
14. Použití podle nároku 1, kde podávání farmaceutického prostředku je zahájeno do jednoho měsíce před ozařováním nádoru.

15. Použití podle nároku 1, kde ozařování nádoru je frakcionované a podávání farmaceutického prostředku pokračuje po dobu mezi prvním a posledním ozařováním.

16. Způsob protinádorové terapie u pacientů s nádory

v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje kroky:

- podání radiosenzibilizačního množství inhibitoru farnesyl-protein transferasy před, během nebo po ozáření;
- aplikaci záření do okolí nádoru u pacienta.



Nádor (g)

Obr. 2

