



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 322100

(13) B1

(51) Int Cl.

C07D 233/61 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

|      |           |            |      |                           |                         |
|------|-----------|------------|------|---------------------------|-------------------------|
| (21) | Søknadsnr | 20020262   | (86) | Int.inng.dag og søknadsnr |                         |
| (22) | Inng.dag  | 2002.01.17 | (85) | Videreføringsdag          |                         |
| (24) | Løpedag   | 2002.01.17 | (30) | Prioritet                 | 2001.01.18, FR, 0100641 |
| (41) | Alm.tilgj | 2002.07.19 |      |                           |                         |
| (45) | Meddelt   | 2006.08.14 |      |                           |                         |

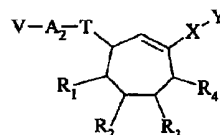
|      |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (73) | Innehaver  | Les Laboratoires Servier, 22, rue Garnier, 92200 NEUILLY-SUR-SEINE, FR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (72) | Oppfinner  | Alain Pierre, 9, chemin des Bois Janeaudes, 78580 LES ALLUETS-LE-ROI, FR<br>Gordon Tucker, 112 bis, rue Cardinet, F-75017 Paris, FR<br>Patrick Casara, 740, Chemin Pré Seigneur, F-78670 Villennes-sur-Seine, FR<br>Gilbert Dorey, 21, avenue du Maréchal Douglas Haig, F-78000 Versailles, FR<br>Thierry le Diguarher, Rueil-Malmaison, FR<br>John Hickman, 126, Boulevard pereire, 75017 PARIS, FR<br>Nicolas Guilbaud, 21, route des Puits, F-78170 La Celle-Saint-Cloud, FR |
| (74) | Fullmektig | Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, NO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

(54) Benevnelse Nye cykloheptenforbindelser, fremgangsmåte ved deres fremstilling og farmasøytiske sammensetninger inneholdende dem

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Forbindelser med fomel (I) hvori X representerer en binding eller en alkylen, CO, S(O)<sub>n</sub>, -S(O)<sub>n</sub>-A<sub>1</sub>-, -CO-A<sub>1</sub>-, -A<sub>1</sub>-S(O)<sub>n</sub>-A<sub>1</sub>'- eller -A<sub>1</sub>-CO-A<sub>1</sub>'-gruppe, Y representerer en aryl-, heteroaryl-, cykloalkyl- eller heterocykloalkylgruppe, hver usubstituert eller substituert, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> og R<sub>4</sub>, hver uvahengig av de andre, representerer et hydrogenatom eller en aryl-, heteroaryl-, cykloalkyl- eller heterocykloalkylgruppe, hver usubstituert eller substituert, eller R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> og R<sub>4</sub>, tatt i par, danner sammen en binding, eller danner en kondensert benzenring eller en kondensert aromatisk eller delvis umettet heterocykel, T representerer en -CH (R<sub>5</sub>) -, -N (R<sub>5</sub>) - eller -N (R<sub>5</sub>) CO-gruppe, V representerer et hydrogenatom eller en usubstituert eller substituert aryl- eller heteroarylgruppe, A<sub>2</sub> representerer en [C(R<sub>6</sub>) (R'<sub>6</sub>)]p-gruppe, R<sub>7</sub> og R<sub>8</sub> er som definert i beskrivelsen, Medikamenter.



Foreliggende oppfinnelse vedrører nye cykloheptenforbindelser, en fremgangsmåte ved deres fremstilling og farmasøytiske sammensetninger inneholdende dem.

Forbindelsene av oppfinnelsen er nyttige som farnesyltransferaseinhibitorer.

Et stort antall proteiner underkastes post-translasjonelle endringer som endrer deres lokalisering og deres funksjon. Spesielt tillater lipid-type modifikasjoner visse proteiner som er inaktive i sine frie form å bli forankret i plasmamembranen, hvilket er et kritisk trinn for å sikre deres funksjon. Dette gjelder for prenylering (*Curr. Opin. Cell. Biol.*, 4, 1992, 1008-1016), som katalyseres av flere enzymer: farnesyltransferase (FTase) og de to geranylgeranyltransferaser (GGTase-I og GGTase-II) som kobler en prenylgruppe til 15 (*trans,trans*-farnesyl) eller 20 (*all-trans*-geranylgeranyl) karboner på den karboksyterminale enhet i substratproteiner (*J. Biol. Chem.*, 271, 1996, 5289-5292; *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 7, 1997, 873-880). FTase katalyserer denne overføring, startende fra farnesylpyrofosfat, for å danne en tioeterbinding på cysteinet av den terminale tetrapeptidkonsensussekvens, CA<sub>1</sub>A<sub>2</sub>X, funnet på substratproteiner, C betyr cystein, A<sub>1</sub> og A<sub>2</sub> betyr en alifatisk aminosyre og X betyr et serin, et alanin eller et metionin. GGTase-I bruker geranylgeranylpyrofosfat som donorsubstrat for å bevirke en lignende overføring, men denne gangen termineres konsensussekvensen, CAAX, av et leucin eller en fenylalanin. Disse to heterodimere enzymer deler en alfa-subenhet på 48 kDa, og besitter to distinkte beta-kjeder, selvom de har 30 % homologi i aminosyresekvenser. GGTase-II virker på terminale sekvenser av XXCC- og XCXC-typene og har alfa- og beta-subenheter forskjellige fra de i de tidligere nevnte enzymer.

Interessen for å hemme ett av disse enzymer, FTase, er basert på implikasjonen i tumorutvikling av det prenylerte onkogen Ras (*Annu. Rev. Biochem.*, 56, 1987, 779-827). Ras-

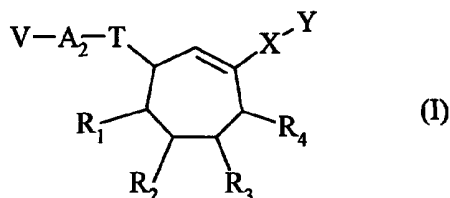
proteiner forekommer i fire hovedformer, Harvey eller H-Ras, N-Ras og Kirsten eller K-Ras A og B. Disse proteiner uttrykkes i en mutert form i minst en fjerddel av can- cere med en enda større forekomst for noen histologiske tumor-  
 5 typer og i henhold til Ras-formen. For eksempel finnes mu-  
 tasjoner av K-Ras B i 80 til 90 % av pankreatiske karsino-  
 mer og 30 til 60% av koloncancere (*Int. J. Oncol.*, 7, 1995, 413-421). Tallrike prekliniske data har demonstrert rollen  
 10 til dette onkogen i tumorutvikling, mer spesielt i celle-  
 vekstfenomener. Det er et avgjørende ledd i transmisjonen  
 av ekstracellulære signaler - slik som de aktivert av  
 vekstfaktorer - til diverse cytosoliske kinaser og deretter  
 til kjernen, for integrasjon hva angår proliferasjon, cel-  
 ledød og celleoverlevelse (*Cancer Met. Rev.*, 13, 1994, 67-  
 15 89; *Curr. Opin. Genetics & Develop.*, 8, 1998, 49-54; *J.*  
*Biol. Chem.* 273, 1998, 19925-19928), eller av regulering  
 med tumormiljøet - spesielt angiogenese (*Cancer Res.*, 55,  
 1995, 4575-4580).

Søket etter FTase-inhibitorer er således av betydelig in-  
 20 teresse i onkologi (*Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2, 1998, 40-  
 48). Fordi 0,5 % av dyreproteiner sannsynligvis er preny-  
 lert og i hovedsak geranylgeranylert, er spesifikke inhibi-  
 torer av FTase relativt til GGtasene, og mer spesielt GGta-  
 se-I, som er lignende i struktur til FTase, av betydelig  
 25 interesse. Det første arbeid med slike inhibitorer, pepti-  
 domimetiske analoger av farnesyleringskonsensussekvensen,  
 og det følgende arbeid med molekyler oppnådd med kjemisk  
 bibiloteks-screening, bekreftet antitumorstrategien i *in*  
*vitro* og dyreeksperimenter (*Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*,  
 30 37, 1997, 143-166; *Biochim. Biophys. Acta*, 1423, 1999, C19-  
 C30; *Cancer Res.*, 58, 1998, 4947-4956). Fibroblaster spesi-  
 elt transfektert med det muterte H-Ras-protein-gen og im-  
 plantert i et dyr utvikler en tumormasse hvis vekst reduce-  
 res som en funksjon av dosen med FTase-inhibitor mottatt av  
 35 dyret. I tilfellet med transgene dyr som uttrykker en mu-  
 tert form av H-Ras under kontrollen av en passende aktiva-  
 tor som forårsaker den vilkårlige tilsynekomst av spontane

bryst- eller spytt-tumorer, frembringer de sammen inhibitorer regresjonen av etablerte tumorer og blokkerer tilskyndelsen av nye under behandlingens varighet. Til sist er slike produkter også aktive i å redusere veksten av humane xenotransplantater i mus, med en mulig effekt av økt overlevelse, avhengig av modellen. Det muterte Ras-protein er ikke det eneste indirekte mål for disse inhibitorer i tumorpatologi. Studien av sammensatte tumormodeller har muliggjort bekreftelse på hemming av tumorvekst uavhengig av nærværet av muterte Ras-proteiner. Den effekt kunne bli delvis forbundet med en direkte anti-angiogenaktivitet og kunne således være uavhengig av tumorens onkogene profil (*Eur. J. Cancer*, 35, 1999, 1394-1401). Denne observasjon forsterker og øker potensialet for antitumorbehandling av denne inhibitorklasse, og fraværet av svekkende bieffekter på normale cellefunksjoner er også fordelaktig for hemmingen av FTase i enhver patologi assosiert med mekanismer endret eller forsterket av et farnesylert protein eller av farnesylerte proteiner. Bortsett fra cancer, gjelder dette spesielt, for eksempel, for restenose etter angioplasti eller vaskulær kirurgi og for type I nevrofibromatose (*Mol. Cell. Biol.*, 17, 1997, 862-872).

Forbindelsene av oppfinnelsen har en ny struktur og er i stand til å selektivt hemme FTase relativt til GGtasene. De vil følgelig være nyttige i behandlingen av alle patologier assosiert med intracellulær signalisering gjennom Ras-proteiner eller andre farnesylerte proteiner, og i patologier assosiert med angiogeneseutvidelse. De vil således anvendes i behandlingen av cancer, men også i behandlingen av restenose etter angioplasti eller vaskulær kirurgi, og i behandlingen av type I nevrofibromatose.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser med formel (I):



hvor:

X representerer en binding eller en gruppe valgt fra alkylen og  $-\text{CH}_2-\text{S}-$ , symbolet "." indikerer gruppens tilknytningspunktet til cykloheptenen,

- 5 Y representerer en arylgruppe som er usubstituerte eller substituerte med en eller flere, identiske eller forskjellige,  $R_8$ -grupper,

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  og  $R_4$  representerer et hydrogenatom,

- 10 T representerer en  $-\text{N}(R_5)-$ gruppe hvori  $R_5$  representerer et hydrogenatom eller en heteroarylalkylgruppe,

V representerer en heteroarylgruppe som er usubstituerte eller substituerte med en  $R_7$ -gruppe,

$A_2$  representerer en alkylengruppe,

$R_7$  representerer usubstituert eller substituert arylalkyl,

- 15  $R_8$  representerer et halogenatom eller en alkylgruppe,

det er forstått at:

begrepet "alkyl" betegner en lineær eller forgrenet gruppe inneholdende fra 1 til 6 karbonatomer,

- 20 begrepet "alkylen" betegner en lineær eller forgrenet bivalent gruppe inneholdende fra 1 til 6 karbonatomer,

begrepet "aryl" betegner en fenyl- eller naftylgruppe,

begrepet "heteroaryl" betegner en mono- eller bicyklisk gruppe som er aromatisk eller inneholder minst en aromatisk ring, har fra 5 til 11 ringledd og inneholder fra 1 til 5 heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel,

begrepet "substituert" anvendt på begrepet "aryl", betyr at denne gruppe kan være substituerte med en eller flere cyanogruupper,

deres enantiomerer, diastereoisomerer eller addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

Blant de farmasøytisk akseptable syrer kan det nevnes saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, fosfonsyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, melkesyre, pyrodruesyre, malonsyre, ravsyre, glutarsyre, fumarsyre, vinsyre, maleinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, metansulfonsyre, kamfersyre, etc.

Blant de farmasøytisk akseptable baser kan det nevnes natriumhydroksid, kaliumhydroksid, trietylamin, tert-butylamin, etc.

I forbindelsene med formel (I) representerer X fortrinnsvis en binding.

Foretrukne forbindelser med formel (I) er de hvori Y representerer en arylgruppe (fortrinnsvis fenyl eventuelt substituert med  $R_8$ ).

Mer spesielt vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel (I) hvori T representerer en  $-N(R_5)-$ gruppe og, enda mer spesielt en  $--NH-$ gruppe.

Foretrukne  $A_2$ -grupper er gruppene metylen og etylen.

Svært fordelaktig representerer V en heteroarylgruppe, slik som, for eksempel, gruppene pyridyl og 1H-imidazolyl, disse grupper er fortrinnsvis substituert med en eventuelt substituert arylalkylgruppe, slik som, for eksempel, gruppen

5 p-cyanobenzyl.

Et spesielt fordelaktig aspekt av oppfinnelsen vedrører forbindelser med formel (I) hvori X representerer en binding, Y representerer en arylgruppe nødvendig substituert med R<sub>8</sub>, T representerer en -N(R<sub>5</sub>)-gruppe og enda mer spesielt en -NH--gruppe, A<sub>2</sub> representerer en -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- og V representerer en heteroarylgruppe, slik som, for eksempel, gruppene pyridyl og 1H-imidazolyl, eventuelt substituerte med R<sub>7</sub>.

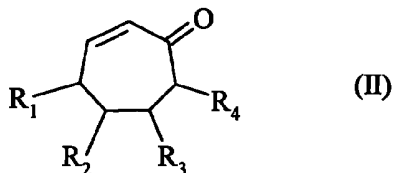
Blant de foretrukne forbindelser med formel (I), kan det

15 nevnes mer spesielt:

4-([5-([3-(2-metylfenyl)-2-cyklohepten-1-yl]amino)metyl)-1H-imidazol-1-yl]-metyl)benzonitril, 4-([5-([3-(3-metylfenyl)-2-cyklohepten-1-yl]amino)metyl)-1H-imidazol-1-yl]metyl)benzonitril og 4-([5-([3-(3-klorfenyl)-2-cyklohepten-

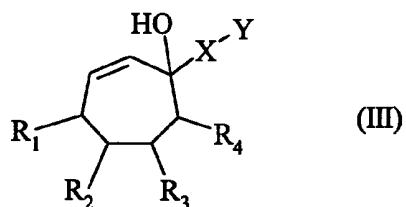
20 1-yl]amino)metyl)-1H-imidazol-1-yl]metyl)benzonitril.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en fremgangsmåte ved fremstillingen av forbindelser med formel (I), karakterisert ved at det anvendes som startmateriale en forbindelse med formel (II):



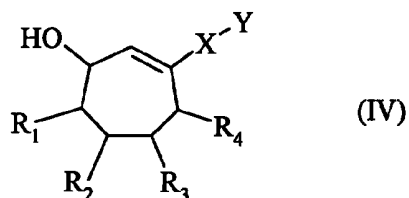
hvori R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> og R<sub>4</sub> er som definert for formel (I),

25 hvis karbonylfunksjon reageres med en organometallisk forbindelse med formel Li-X-Y hvori X og Y er som definert for formel (I), for å gi en forbindelse med formel (III):



hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X og Y er som definert tidligere,

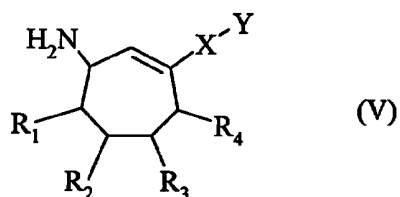
hvilken underkastes en isomeriseringsreaksjon i et surt medium, for å gi en forbindelse med formel (IV):



hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X og Y er som definert tidligere,

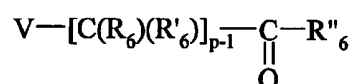
- 5 forbindelsen med formel (IV), etter omdannelse av hydroksylfunksjonen til en utgående gruppe, underkastes:

virkingen av natriumazid, for å gi, etter hydrolyse i nærvær av trifenyfosfin, et amin med formel (V):

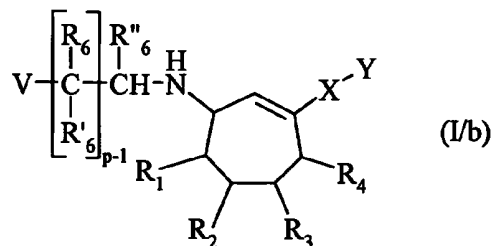


hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X og Y er som definert tidligere,

- 10 forbindelsen med formel (V) kondenseres med et aldehyd med formel:

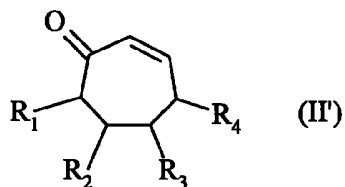


hvor  $V$  er som definert tidligere,  $R''_6$ ,  $R_6$  og  $R'_6$  er valgt fra et hydrogenatom og en alkylgruppe og  $p$  er 1, 2, 3 eller 4, for å gi en forbindelse med formel (I/b):



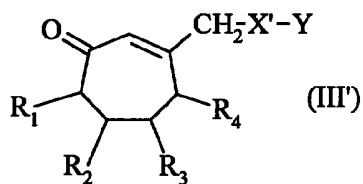
et spesielt tilfelle av forbindelsene med formel (I) hvori  
 5  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R''_6$ ,  $V$ ,  $X$ ,  $Y$  og  $p$  er som definert tidligere,

[visse forbindelser med formel (I/b) kan også oppnås startende fra forbindelsen med formel (II'):



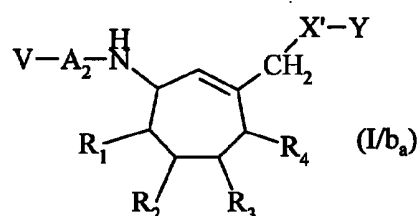
hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  og  $R_4$  er som definert tidligere,

10 som, etter dannelsen av den tilsvarende silyleter, underkastes virkningen, i et sterkt basisk medium, av en forbindelse  $Y-X'-CHO$  hvori  $Y$  er som definert tidligere og  $X'$  representerer en binding, for å gi, etter avbeskyttelse, en forbindelse med formel (III'):



hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  og  $Y$  er som definert tidligere, og  $X'$  er en binding,

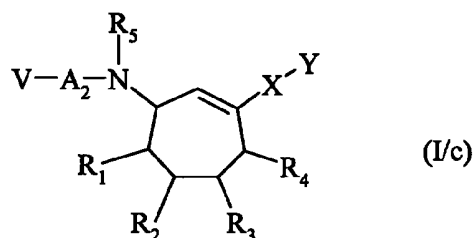
- som kondenseres med et amin med formel  $V-A_2-NH_2$  hvor  $V$  og  $A_2$  er som definert tidligere, for å oppnå en forbindelse med formel (I/b<sub>a</sub>), et spesielt tilfelle av forbindelsene med formel (I/b):



hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $V$ ,  $A_2$  og  $Y$  er som definert tidligere, og  $X'$  er en binding,

- 10 forbindelsene (I/b) kan underkastes den samme type kondensasjon som tidligere, med et aldehyd med formel  $R''_5CHO$

hvor  $R''_5$  kan ha enhver av betydningene til  $R_5$  med unntaket av et hydrogenatom, for å gi en forbindelse med formel (I/c):



- 15 et spesielt tilfelle av forbindelsene med formel (I) hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $A_2$ ,  $V$ ,  $X$  og  $Y$  er som definert tidligere,

forbindelsene med formel (I/b) og (I/c) utgjør totaliteten av forbindelsene med formel (I),

- ↑  
- som kan, om nødvendig, renses i henhold til en konvensjonell renseteknikk,  
5
- ↑  
- separeres, hvor passende, til sine isomerer i henhold til en konvensjonell separasjonsteknikk,  
10
- ↑  
som omdannes, om ønsket, til addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også farmasøytiske sammensetninger omfattende som aktiv ingrediens minst en forbindelse med formel (I), alene eller i kombinasjon med  
15 en eller flere inerte, ikke-toksiske, farmasøytisk akseptable eksipienter eller bærere.

Blant de farmasøytiske sammensetninger i henhold til oppfinnelsen, kan det nevnes mer spesielt de som er egnet for oral, parenteral, nasal eller transdermal administrasjon,  
20 tabletter eller drageer, sublinguale tabletter, gelatinkapsler, lozengere, suppositorier, kremer, salver, dermalegeler, etc.

Den nyttige dosering varierer i henhold til pasientens alder og vekt, forstyrrelsens natur og alvorlighet og administrasjonsruten, som kan være oral, nasal, rektal eller  
25 parenteral. Generelt strekker enhetsdosen seg fra 0,05 til 500 mg per 24 timer for en behandling i fra 1 til 3 administrasjoner.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen, men begrenser den på ingen måte. Strukturene til de beskrevne  
30

forbindelser ble bekreftet ved de vanlige spektroskopiske teknikker.

De anvendte startmaterialer er kjente produkter eller fremstilles i henhold til kjente prosedyrer.

5 **FREMSTILLING 1: 4-[(5-formyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-benzonitril**

Trinn A: 4-[[5-(hydroksymetyl)-1H-imidazol-1-yl]metyl]benzonitril

Dihydroksyaceton i dimer form (23,35 g/0,129 mol) og kaliumtioisocyanat (25,18 g/0,259 mol) tilsettes i rekkefølge til en løsning av 25 g (0,233 mol) 4-(aminometyl)-benzonitril i 100 ml isopropanol, og deretter plasseres blandingen i et isbad og 20 ml eddiksyre tilsettes dråpevis. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i 15 48 timer. Et presipitat oppnås, hvilket filtreres fra, vaskes med 50 ml isopropanol og deretter to ganger med 50 ml H<sub>2</sub>O, og tørkes deretter. Således erholdte krystaller, som anvendes direkte i det følgende avsvoveliseringstrinn : 13 g (0,059 mol) av de tidligere erholdte krystaller plasseres i 140 ml av en fortynnet løsning med 10 % salpetersyre i vann. Ved 0 °C tilsettes 0,1 g natriumnitrit svært langsomt. Markert utvikling av en brun gass observeres, og blandingen blir gradvis homogen. Reaksjonsblandingen omrøres deretter ved romtemperatur i 3 timer og filtreres deretter og ekstraheres en gang med AcOEt. Den vandige fase 25 gjøres deretter basisk med en 5 N natriumhydroksidløsning, og ekstraheres deretter to ganger med AcOEt. Den organiske fase vaskes med en mettet NaCl-løsning og tørkes deretter over MgSO<sub>4</sub>. Inndampning in vacuo gir tittelproduktet.

30 Trinn B: 4-[(5-formyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]benzonitril

Trietylamin (13,8 ml/99,6 mmol) og deretter SO<sub>3</sub>-pyridin-kompleks (9,89 g/62,25 mmol) tilsettes i rekkefølge til en

løsning av 4,6 g (24,9 mmol) med forbindelsen erholdt i trinn A i 120 ml DMSO, og reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i 30 minutter. Det hele bringes deretter til 0 °C, hydrolyseres med H<sub>2</sub>O, og ekstraheres deretter flere  
 5 ganger med AcOEt. De organiske faser kombineres, vaskes med en mettet NaCl-løsning, tørkes over MgSO<sub>4</sub> og dampes inn til tørrhet for å gi tittelproduktet.

**FREMSTILLING 2: 4-([5-(aminometyl)-1H-imidazol-1-yl]metyl)benzonitril**

- 10 3,83 g (49,7 mmol) ammoniumacetat og NaBH<sub>3</sub>CN (0,313 g/4,97 mmol) tilsettes til en løsning av forbindelsen erholdt i fremstilling 1 (1,05 g/4,97 mmol) i 50 ml metanol, og det hele omrøres ved romtemperatur i 48 timer. Reaksjonsblandingen hydrolyseres deretter med en mettet NaHCO<sub>3</sub>-  
 15 løsning og ekstraheres med AcOEt. De organiske ekstrakter kombineres deretter, tørkes over MgSO<sub>4</sub> og inndampes til tørrhet. Restoljen renses deretter over en kolonne med silikagel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH, NH<sub>4</sub>OH, 98/1,5/0,5) for å gi tittelproduktet i form av et hvitt skum.
- 20 Fremstilling 3 til 13 erholdes i henhold til den samme prosess som i fremstilling 1 og 2, ved å erstatte 4-(aminometyl)benzonitril med det passende substrat:

**FREMSTILLING 14: 4-[(3-formyl-4-pyridyl)metyl]benzonitril**

Trinn A: Fenyl 4-(4-cyanobenzyl)-3-formyl-1(4H)-pyridin-  
 25 karboksylat

En løsning av 4-brombenzonitril i løsning i 20 ml THF tilsettes dråpevis til en suspensjon av 1,44 g (0,022 mol) sink i 20 ml vannfri THF som har blitt brakt til -20 °C. Det hele omrøres ved romtemperatur i 4 timer.

- 30 Parallelt bringes 3-pyridinkarboksaldehyd (1,9 ml/0,02 mol) til løsning i 20 ml vannfri THF og deretter, ved 0 °C, til-

settes fenylklorformat (2,5 ml/0,02 mol) i løsning i 10 ml THF, og reaksjonsblandingen omrøres ved denne temperatur i 1 time. Et hvitaktig presipitat observeres å bli dannet.

Den tidligere erholdte brom-sinkforbindelse overføres deretter til det beskyttede pyridin, og det hele omrøres ved 0 °C i 1,5 timer, og tillates deretter å returnere gradvis til romtemperatur og omrøres i 1,5 timer ved denne temperatur. Hydrolyse utføres ved å anvende en mettet NH<sub>4</sub>Cl-løsning, ekstraksjon utføres med AcOEt, og ekstraktet vaskes med en mettet NaCl-løsning, etterfulgt av tørking over MgSO<sub>4</sub> og deretter inndampning til tørrhet. En brun olje erholdes, som renses ved kromatografi over silikagel (heptan, 10 % AcOEt) for å erholde tittelproduktet.

Trinn B: 4-[(3-formyl-4-pyridyl)metyl]benzonitril

Produktet erholdt i trinn A (2 g/0,0058 mol) bringes i løsning i 80 ml Decalin, og deretter tilsettes 0,336 g (0,010 mol) svovel, og det hele varmes ved 140-150°C i 24 timer. Reaksjonsblandingen filtreres og konsentreres deretter. En brun olje erholdes, som renses ved kromatografi over silikagel (heptan, 10 % AcOEt 10%) for å gi tittelproduktet.

**Elementmikroanalyse:**

|            | C%    | H%   | N%    |
|------------|-------|------|-------|
| Teoretisk: | 75,65 | 4,53 | 12,60 |
| Funnet:    | 75,50 | 4,32 | 12,50 |

**EKSEMPEL 1:** 4-[[5-([3-(2-metylfenyl)-2-cyklohepten-1-yl]amino)metyl]-1H-imidazol-1-yl]metyl]benzonitril

Trinn A: 1-(2-metylfenyl)-2-cyklohepten-1-ol

Denne forbindelse erholdes ved å tilpasse fremgangsmåten beskrevet i *Tetrahedron* Vol 52, no. 9, s. 3107-3116, 1996.

16,9 ml (26,9 mmol) av en løsning med nBuLi (1,6 M/heksan) tilsettes langsomt til en løsning av 3,25 ml (26,9 mmol)  $\alpha$ -bromtoluen i en blanding av THF/Et<sub>2</sub>O (50/25 ml) som har blitt brakt til -78 °C. Det hele omrøres ved denne tempera-  
 5 tur i 30 minutter, og deretter tilsettes cykloheptenon (3 ml/26,9 mmol), blandingen omrøres ved denne temperatur i 1 time og omrøres deretter natten over, temperaturen returnerer gradvis til romtemperatur. Reaksjonsblandingen hydrolyseres deretter i en mettet NaHCO<sub>3</sub>-løsning, og ekstraheres  
 10 med Et<sub>2</sub>O. Vasking med en mettet NaCl-løsning, tørking over MgSO<sub>4</sub> og inndampning til tørrhet gir en brun olje som renses ved kromatografi over silikagel (heptan, 2 % AcOEt) for å gi tittelproduktet i form av en fargeløs olje.

#### 15 ***Elementmikroanalyse***

|            | C%    | H%   |
|------------|-------|------|
| Teoretisk: | 83,12 | 8,97 |
| Funnet:    | 83,26 | 8,75 |

#### Trinn B: 3-(2-metylfenyl)-2-cyklohepten-1-ol

20 En fortynnet løsning av 1 % konsentrert H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i H<sub>2</sub>O (100 ml) tilsettes dråpevis til en løsning av forbindelsen erholdt i trinn A (3,7 g/18,29 mmol) i 100 ml dioksan. Det hele omrøres deretter ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ekstraheres med Et<sub>2</sub>O, og vaskes med en mettet  
 25 NaHCO<sub>3</sub>-løsning og så med en mettet NaCl-løsning inntil nøytral. Tørking over MgSO<sub>4</sub> og inndampning til tørrhet gir en olje, som renses ved kromatografi over silikagel (heptan, AcOEt, 4/1) for å gi tittelproduktet i form av en fargeløs olje.

**Elementmikroanalyse**

|            | C%    | H%   |
|------------|-------|------|
| Teoretisk: | 83,12 | 8,97 |
| Funnet:    | 83,70 | 8,77 |

5 Trinn C: 3-(2-metylfenyl)-2-cyklohepten-1-yl acetat

Til en løsning av forbindelsen erholdt i trinn B (6,2 g/-  
0,03 mol) i 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> tilsettes det, i rekkefølge, py-  
ridin (4,9 ml/0,06 mol), DMAP (1,83 g/0,015 mol), og så,  
dråpevis, eddikanhydrid (5,7 ml/0,06 mol). Det hele omrøres  
10 deretter ved romtemperatur i 24 timer. Reaksjonsblandingen  
konsentreres deretter til tørrhet, tas opp i AcOEt, vaskes  
med en fortynnet HCl-løsning (1 N), en mettet NaHCO<sub>3</sub>-  
løsning og deretter med en mettet NaCl-løsning; tørkes over  
MgSO<sub>4</sub> og konsentreres deretter til tørrhet. Den residuale  
15 gulaktige olje renses deretter ved kromatografi over sili-  
kagel for å gi tittelproduktet i form av hvite krystaller.

Trinn D: 3-azido-1-(2-metylfenyl)-1-cyklohepten

Til en løsning av forbindelsen erholdt i trinn C (3,52  
g/14,65 mmol) i 50 ml 1,2-diklorethan tilsettes det dråpevis  
20 trimetylsilylazid (TMSN<sub>3</sub>), og deretter 0,326 g (1,46 mmol)  
magnesiumperklorat (Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>), og det hele omrøres ved  
romtemperatur natten over. Hydrolyse utføres deretter ved å  
anvende H<sub>2</sub>O, etterfulgt av ekstraksjon med AcOEt; de orga-  
nisme faser kombineres deretter, vaskes med en mettet NaCl-  
25 løsning, tørkes over MgSO<sub>4</sub> og konsentreres til tørrhet. Den  
således erholdte gule olje kromatograferes over en kolonne  
med silikagel (cykloheksan, 2% AcOEt) for å gi tittelpro-  
duktet i form av en gjennomskinnelig olje.

Trinn E: 3-(2-metylfenyl)-2-cyklohepten-1-ylamin

30 2,5 ml H<sub>2</sub>O og deretter 4,23 g (16,1 mmol) trifenyfosfin  
PPh<sub>3</sub> tilsettes til en løsning av forbindelsen erholdt i

trinn D (2,4 g/10,73 mmol) i 60 ml THF, og deretter omrøres reaksjonsblandingen ved romtemperatur natten over. Det hele konsentreres deretter til tørrhet og kromatograferes deretter over silikagel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 % MeOH, 2 % NH<sub>4</sub>OH) for å gi  
 5 tittelproduktet i form av en gulaktig olje.

### ***Elementmikroanalyse***

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| Teoretisk: | 83,53 | 9,51 | 6,96 |
| Funnet:    | 82,71 | 9,32 | 7,09 |

10 Trinn F: 4-([5-([3-(2-metylfenyl)-2-cyklohepten-1-yl]-amino)metyl)-1H-imidazol-1-yl]metyl}benzonitril

0,82 g (3,88 mmol) av forbindelsen erholdt i fremstilling 1, og deretter NaHB(OAc)<sub>3</sub> (1,18 g/5,55 mmol) tilsettes til en løsning av forbindelsen erholdt i trinn E (0,746 g/3,7  
 15 mmol) i 30 ml C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>, og det hele omrøres ved romtemperatur i 48 timer. Reaksjonsblandingen hydrolyseres deretter i vann, ekstraheres med AcOEt og vaskes deretter til nøytralitet. Etter tørking over MgSO<sub>4</sub> og inndampning til tørrhet, renses den residuale olje deretter ved kromatografi over  
 20 silikagel med eluent (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH : 97,5/2/0,5). Tittelproduktet erholdes i form av et gjennomskinnelig resin, som løses direkte i 40 ml av en blanding av CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 50/50.

Omdannelse til et salt utføres deretter ved å anvende fumarisyre for å gi det tilsvarende bis-fumarat, som lyofiliseres:  
 25

Smeltepunkt: 60-63°C

**Elementmikroanalyse**

|             | C%    | H%   | N%   |
|-------------|-------|------|------|
| Teoretisk : | 64,96 | 5,77 | 8,91 |
| Funnet :    | 65,24 | 5,69 | 8,91 |

5 **EKSEMPEL 2:** 4-[(5-[(3-fenyl-2-cyklohepten-1-yl)-amino]metyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl]benzonitril

Prosedyren er som i eksempel 1, i trinn A ved å erstatte 1-brom-2-metylbenzen med brombenzen.

10 Omdannelse til et salt utføres ved å anvende fumarsyre for å gi det tilsvarende fumarat:

**Elementmikroanalyse**

|            | C%    | H%   | N%    |
|------------|-------|------|-------|
| Teoretisk: | 69,22 | 6,01 | 10,98 |
| Funnet:    | 69,14 | 6,14 | 10,25 |

15 **EKSEMPEL 3:** 4-{[5-([3-(2-metylbenzyl)-2-cyklohepten-1-yl]amino)metyl]-1H-imidazol-1-yl)metyl}benzonitril

Trinn A: tert-butyl(dimetyl){[3-(2-metylbenzyliden)-1-cyklohepten-1-yl]oksy}silan

20 Til en løsning av cykloheptenon (71,7 mmol) i 220 ml vannfri THF tilsettes det, i rekkefølge, trifenyfosfin (72,6 mmol) og så, dråpevis, tert-butyl dimetylsilyltriflat (72,3 mmol), og det hele omrøres ved romtemperatur i 1 time 30 minutter. Blandingen bringes deretter til -78 °C, og en løsning av nBuLi /heksan (72 mmol) tilsettes langsomt, etterfulgt 30 minutter senere av 2-metylbenzaldehyd (72,03 mmol). Det hele omrøres ved denne temperatur i 30 minutter, og deretter med temperaturen gradvis returnerende til romtemperatur. Etter 2 timer 30 minutter, presipiteres reaksjonsblandingen fra 2,5 liter petroleumseter og filtreres,

25

og filtratet konsentreres til tørrhet. Tittelproduktet renses ved kromatografi over silikagel (100 % heptan).

Trinn B: (2-metylbenzyl)-2-cyklohepten-1-on

En løsning av *n*-tetra-*n*-butylammoniumfluorid (1M) i THF  
 5 (1,35 mmol) tilsettes ved å anvende en sprøyte til en løsning av forbindelsen erholdt i trinn A (1,34 mmol) i 15 ml vannfri THF ved 0 °C, og det hele omrøres ved denne temperatur i 1 time 30 minutter. Reaksjonsblandingen konsentreres deretter til tørrhet og anbringes direkte på en  
 10 kolonne med silikagel (heptan/AcOEt 9/1) for å gi tittelproduktet.

Trinn C: 4-{{[5-({[3-(2-metylbenzyl)-2-cyklohepten-1-yl]-amino)metyl]-1*H*-imidazol-1-yl]metyl}benzonitril

Tittelforbindelsen erholdes ved kobling mellom forbindelsen  
 15 erholdt i fremstilling 2 (2 mmol) og forbindelsen erholdt i trinn B (2 mmol) i nærvær av Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (2 mmol) i henhold til metoden beskrevet i *J. Org. Chem.* 1998, 63, 370. Tittelproduktet erholdes i ren form etter rensing over silikagel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH, NH<sub>4</sub>OH, 95/4/1), i form av en gjennomskinnelig  
 20 gummi, som omdannes til fumaratsaltet.

**EKSEMPEL 5:** 4-{{[5-({[3-(3-metylphenyl)-2-cyklohepten-1-yl]amino)metyl]-1*H*-imidazol-1-yl]metyl}benzonitril

Prosedyren er som i eksempel 1, i trinn A ved å erstatte 1-brom-2-metylbenzen med 1-brom-3-metylbenzen.

25 Omdannelse til et salt utføres ved å anvende fumarsyre for å gi det tilsvarende fumarat:

**Elementmikroanalyse**

|            | C%    | H%   | N%    |
|------------|-------|------|-------|
| Teoretisk: | 70,29 | 6,29 | 10,93 |
| Funnet:    | 70,39 | 6,06 | 10,90 |

- 5 **EKSEMPEL 8:** 4-{{[5-({[3-(4-metylfenyl)-2-cyklohepten-1-yl]amino)metyl)-1H-imidazol-1-yl]metyl}benzonitril

Prosedyren er som i eksempel 1, i trinn A ved å erstatte 1-brom-2-metylbenzen med 1-brom-4-metylbenzen.

- 10 Omdannelse til et salt utføres ved å anvende fumarsyre for å gi det tilsvarende fumarat:

**Elementmikroanalyse**

|            | C%    | H%   | N%    |
|------------|-------|------|-------|
| Teoretisk: | 70,29 | 6,29 | 10,93 |
| Funnet:    | 70,31 | 6,08 | 10,88 |

- 15 **EKSEMPEL 9:** 4-{{[5-({[3-(3-klorfenyl)-2-cyklohepten-1-yl]amino)metyl)-1H-imidazol-1-yl]metyl}benzonitril

Prosedyren er som i eksempel 1, i trinn A ved å erstatte 1-brom-2-metylbenzen med 1-brom-3-klorbenzen.

**Elementmikroanalyse**

|               | C%    | H%   | N%    |
|---------------|-------|------|-------|
| 20 Teoretisk: | 61,30 | 5,56 | 11,44 |
| Funnet:       | 61,77 | 5,58 | 11,26 |

**EKSEMPEL 28:** 4-([5-([3-(4-fluor-2-metylfenyl)-2-cyklohepten-1-yl]amino)-metyl)-1H-imidazol-1-yl]metyl)benzonitril

Prosedyren er som i eksempel 1, i trinn A ved å erstatte 1-brom-2-metylbenzen med 1-brom-4-fluor-2-metylbenzen.

**EKSEMPEL 31:** 4-([3-([3-(2-metylfenyl)-2-cyklohepten-1-yl]amino)metyl)-4-pyridyl]metyl)benzonitril

Prosedyren er som i eksempel 1, i trinn F ved å erstatte forbindelsen erholdt i fremstilling 1 med forbindelsen erholdt i fremstilling 14.

Omdannelse til et salt utføres ved å anvende fumarsyre for å gi det tilsvarende bis-fumarat:

#### **Elementmikroanalyse**

|                | C%    | H%   | N%   |
|----------------|-------|------|------|
| 15 Teoretisk : | 67,59 | 5,83 | 6,57 |
| Funnet :       | 67,04 | 5,72 | 6,07 |

**EKSEMPEL 40:** 4-([5-([3-mesityl-2-cyklohepten-1-yl]-amino)metyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl]benzonitril

Prosedyren er som i eksempel 1, i trinn A ved å erstatte 1-brom-2-metylbenzen med 1-brom-2,4,6-trimetylbenzen.

Omdannelse til et salt utføres ved å anvende fumarsyre for å gi det tilsvarende bis-fumarat:

#### **Elementmikroanalyse**

|                | C%    | H%   | N%   |
|----------------|-------|------|------|
| 25 Teoretisk : | 65,84 | 6,14 | 8,53 |
| Funnet :       | 65,48 | 6,07 | 8,48 |

**EKSEMPEL 41:** 4-((5-[(3-[(fenyltio)metyl]-2-cyklohepten-1-yl)amino)metyl]-1H-imidazol-1-yl)metyl)benzonitril

Prosedyren er som i eksempel 1, i trinn A ved å erstatte 1-brom-2-metylbenzen med [(brommetyl)tio]benzen.

- 5 Omdannelse til et salt utføres ved å anvende fumarsyre for å gi det tilsvarende bis-fumarat:

**Elementmikroanalyse**

|            | C%    | H%   | N%   | S%   |
|------------|-------|------|------|------|
| Teoretisk: | 61,81 | 5,49 | 8,48 | 4,85 |
| 10 Funnet: | 61,99 | 5,76 | 8,45 | 4,82 |

**EKSEMPEL 42:** N-{3-[(fenyltio)metyl]-2-cyklohepten-1-yl}-N-(3-pyridyl-metyl)amin

- Prosedyren er som i eksempel 1, i trinn A ved å erstatte 1-brom-2-metylbenzen med [(brommetyl)tio]benzen og i trinn F  
15 ved å erstatte forbindelsen erholdt i fremstilling 1 med nikotinaldehyd.

Omdannelse til et salt utføres ved å anvende fumarsyre for å gi det tilsvarende bis-fumarat:

**Elementmikroanalyse**

|                | C%    | H%   | N%   | S%   |
|----------------|-------|------|------|------|
| 20 Teoretisk : | 60,42 | 5,79 | 5,03 | 5,76 |
| Funnet :       | 60,51 | 5,85 | 4,89 | 5,60 |

**EKSEMPEL 43:** 4-[[{3-[(fenyltio)metyl]-2-cyklohepten-1-yl}(3-pyridylmetyl)-amino)metyl]benzonitril

- 25 Prosedyren er som i trinn F i eksempel 1, startende fra forbindelsen erholdt i eksempel 42, ved å erstatte forbindelsen erholdt i fremstilling 1 med 4-formylbenzonitril.

Omdannelse til et salt utføres ved å anvende fumarsyre for å gi det tilsvarende bis-fumarat:

### **Elementmikroanalyse**

|              | C%    | H%   | N%   | S%   |
|--------------|-------|------|------|------|
| 5 Teoretisk: | 65,19 | 5,63 | 6,48 | 4,94 |
| Funnet:      | 65,35 | 5,83 | 6,58 | 4,92 |

### **EKSEMPEL 56: N-{3-[(fenyltio)metyl]-2-cyklohepten-1-yl}-N,N-bis(3-pyridyl-metyl)amin**

10 Prosedyren er som i trinn F i eksempel 1 startende fra forbindelsen erholdt i eksempel 42, ved å erstatte forbindelsen erholdt i fremstilling 1 med nikotinaldehyd.

### **FARMAKOLOGISK STUDIE**

#### **EKSEMPEL A: Enzymtester**

15 De to enzymer FTase og GGTase-I ble rensset startende fra rotters hjerne. Etter knusing og sentrifugering, presipiteres supernatanten med 30 % ammoniumsulfat og den resulterende supernatant underkastes en annen presipitasjon med 50 % ammoniumsulfat. Pelletten passerer deretter gjennom en kolonne med fenylagarose og fraksjonene samles etter elue-  
20 ring med natriumklorid evalueres for sitt enzyminnhold i overensstemmelse med "scintillasjon-nærhetsanalyse"-metoden beskrevet heri under. Fraksjonene tilsvarende ett eller det andre av de to enzymer kombineres deretter og fryses ved -80 °C inntil anvendelse.

25 Bestemmelsen av den enzymatiske aktivitet til FTasen utføres i 96-brønns plater ved en radioaktiv scintillasjon-nærhetsanalysemetode. Akseptorsubstratet sammensatt av den karboksyterminale sekvens av lamin B (YRASNRSCAIM) koblet til biotin inkuberes i nærvær av det radiomerkede donor-  
30 substrat ([<sup>3</sup>H]farnesyl-pyrofosfat) og forskjellige konsen-

trasjoner av testforbindelser i DMSO. Reaksjonen initieres ved 37°C ved å tilsette FTase-enzym i en varighet på en time, og stoppes deretter med en passende buffer inneholdende en suspensjon av små kuler impregnert med scintillant. Disse små kuler er i tillegg koblet til streptavidin for å fange, ved kobling til biotin, peptidet mottakelig for farnesylering, og således plassere den radiomerkede farnesylgruppe i kontakt med scintillant. Platene leses i en radioaktivitetsteller og dataene konverteres til prosent av en kontroll for å uttrykke resultatene i form av konsentrasjonen av testprodukt som forårsaker 50 % hemming av farnesylering ( $IC_{50}$ ).

For GGTase-I ble en ekvivalent test anvendt, ved å erstatte akseptorsubstratet med den biotinylerede sekvens TKCVIL og ved å erstatte donorsubstratet med [ $^3H$ ]geranylgeranyl-pyrophosfat.

#### Resultater:

Forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse har  $IC_{50}$ er i størrelsesorden nanomolar med hensyn på FTase, som åpenbarer deres karakter som kraftige inhibitorer av dette enzym, og demonstrerer en vesentlig selektivitet sammenlignet med GGTase-I,  $IC_{50}$ ene er i dette tilfellet bare i størrelsesorden mikromolar.

#### EKSEMPEL B: Celleproliferasjonstester

RAT2-linjen av rottefibroblaster og en passende transfektant for innsettingen av genet v-H-ras ble anvendt for å test effektiviteten til de krevede produkter på celler. RAT2-cellene tillater den indre toksisitet til testproduktet å bli karakterisert, mens de transfekterte celler som hemmer en endret morfologi og en hurtigere vekst hastighet tjener til å måle den ønskede spesifikke effekt på intracellulær FTase.

De parentale og transfekterte celler dyrkes i 96-brønns plater for cellekultur i nærvær av medium inneholdende 10% serum. Tjuefire timer senere, tilsettes testproduktene til det samme medium over en periode på fire dager og den avsluttende kvantitet med celler estimeres indirekte ved cellelevedyktighetsmetoden ved å anvende 3-(4,5-dimetyltiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazoliumbromid (MTT).

### Resultater:

I tilfellet med forbindelsene av oppfinnelsen, observeres en avdempning i veksten av celler transfektert med v-H-ras i det nanomolare område. Denne effekt, som reflekterer tilbakekomsten av de transfekterte celler til vekstegenskapene til den parentale linje, ledsages også av en reversjon av morfologien av transfektantene til den parentale fenotype (tap av spredning og refraksjon). Flere logaritmiske enheter skiller denne spesifikke effekt fra den cytotoksiske effekt observert på RAT2-cellene i det mikromolare område, den mest fordelaktige differanse er minst fire enheter for de mest aktive produkter.

Komplementære tester på humane karsinomlinjer erholdt fra kliniske biopsier utføres. De anvendte linjer kom alle fra ATCC (American Type Culture Collection) og testen utføres i 96-brønns plater med en kontaktsvarighet med produktet som tilsvarende fire doblende perioder.

### Resultater:

Observasjon under et mikroskoper og en indirekte telling ved MTT-metoden tillatte en anti-proliferativaktivitet å bli demonstrert med  $IC_{50}$ er i størrelsesorden på et hundred nanomolar i tilfellet med forbindelsene av oppfinnelsen på linjen EJ138, et blærekarinom som utviser en mutasjon av H-Ras-proteinet. Hemmingen ledsages av en effekt på morfologien til cellene lignende den observert på rotte v-H-ras-transfektantene.

**EKSEMPEL C:     Ras-protein *in vitro* prenyleringstest**

Rotte fibroblastceller transfektert med v-H-ras, og EJ138  
blærekarzinomceller som utviser en H-Ras-mutasjon, dyrkes  
ved høy tetthet og behandles deretter tjuefire timer senere  
5 og i førtigåtte timer med forskjellige konsentrasjoner av  
testforbindelsene. Cellelysatenes anbringes på en elektro-  
forese gel og de separerte proteiner overføres for anven-  
delse i en Western-"blot" med et antistoff rettet mot Ras-  
proteinet som gjenkjenner prenylerte eller ikke-prenylerte  
10 former.

**Resultater:**

Med forbindelsene av oppfinnelsen observeres en modifi-  
kasjon av farnesyleringen av Ras med en halvering av kon-  
sentrasjonseffekt i størrelsesorden 10 nM, som intreffer  
15 samtidig med deres effektivitet på det rensede FTase-enzym.

**EKSEMPEL D:     Veksttest i agar**

Cellene dyrkes i nærvær av serum og forskjellige konsen-  
trasjoner av testforbindelsene i agar for å evaluere deres  
vekst uavhengig av substratet. Under disse såkalte klono-  
20 gene vekstbetingelser, forblir RAT2-cellene som isolerte og  
levedyktige celler under varigheten av eksperimentet (to  
uker). Omvent danner cellene transfektert med v-H-ras mul-  
ticellulære kolonier som kan telles og hvis størrelse kan  
måles ved bildeanalyse.

**Resultater:**

Forbindelsene av oppfinnelsen hemmer dannelsen av aggre-  
gater med en IC<sub>50</sub> i størrelsesorden 10 nM uten å utøve en  
cytotoksisk effekt, fordi majoriteten av de transfekterte  
celler behandlet med konsentrasjoner høyere enn IC<sub>50</sub> for-  
30 blir i form av isolerte og levedyktige celler lik de ube-  
handlede parentale RAT2-celler.

**EKSEMPEL E:     *In vitro* angiogenesetest**

Denne test omfatter dyrking av fragmenter av rotteaorta i en tredimensjonal kollagengel, i et perfekt definert medium og uten serum, i overensstemmelse med en metode beskrevet i  
5   *Lab Invest* 1990, 63, 115-122. Fra den tredje dyrkningsdag, utvikles en vaskulær arborisasjon, innledet av en merkbar emigrasjon av individualiserte fibroblaster.

**Resultater:**

Under disse dyrkningsbetingelser og etter fem dagers kon-  
10   takt med forbindelsene av oppfinnelsen, observeres en selektiv effekt på hemmingen av cellulær utvekst: bare endotelceller påvirkes med en IC<sub>50</sub> i størrelsesorden et hundrede nanomolar.

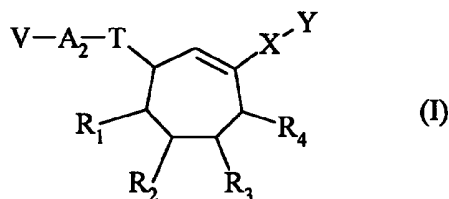
**EKSEMPEL F:     Farmasøytisk sammensetning**

15   Formulering for fremstillingen av 1000 tabletter hver omfattende 10 mg aktiv ingrediens

|    |                                 |       |
|----|---------------------------------|-------|
|    | Forbindelse fra eksempel 1..... | 10 g  |
|    | Hydroksypropylcellulose.....    | 2 g   |
|    | Hvetestivelse.....              | 10 g  |
| 20 | Laktose.....                    | 100 g |
|    | Magnesiumstearat.....           | 3 g   |
|    | Talk.....                       | 3 g   |

**Patentkrav**

1. Forbindelser med formel (I):



hvor:

X representerer en binding eller en gruppe valgt fra alky-  
 5 len og  $^*-CH_2-S-$ , symbolet "\*" indikerer gruppens tilknyt-  
 tingspunktet til cykloheptenen,

Y representerer en arylgruppe som er usubstituerte eller  
 substituerte med en eller flere, identiske eller forskjel-  
 lige,  $R_8$ -grupper,

10  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  og  $R_4$  representerer et hydrogenatom,

T representerer en  $-N(R_5)-$ gruppe hvori  $R_5$  representerer et  
 hydrogenatom eller en heteroarylalkylgruppe,

V representerer en heteroarylgruppe som er usubstituerte  
 eller substituerte med en  $R_7$ -gruppe,

15  $A_2$  representerer en alkylengruppe,

$R_7$  representerer usubstituert eller substituert arylalkyl,

$R_8$  representerer et halogenatom eller en alkylgruppe,

det er forstått at:

begrepet "alkyl" betegner en lineær eller forgrenet gruppe  
 20 inneholdende fra 1 til 6 karbonatomer,

begrepet "alkylen" betegner en lineær eller forgrenet bivalent gruppe inneholdende fra 1 til 6 karbonatomer,

begrepet "aryl" betegner en fenyl- eller naftylgruppe,

5 begrepet "heteroaryl" betegner en mono- eller bicyklisk gruppe som er aromatisk eller inneholder minst en aromatisk ring, har fra 5 til 11 ringledd og inneholder fra 1 til 5 heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel,

begrepet "substituert" anvendt på begrepet "aryl", betyr at denne gruppe kan være substituerte med en eller flere cyanogru-  
10 nogrupper,

deres enantiomerer, diastereoisomerer eller addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

2. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvori X representerer en binding, deres enantiomerer, diastereoisomerer eller addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.  
15

3. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvori T representerer en -NH--gruppe, deres enantiomerer, diastereoisomerer eller addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.  
20

4. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvori A<sub>2</sub> representerer en -CH<sub>2</sub>- eller -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>--gruppe, deres enantiomerer, diastereoisomerer eller addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

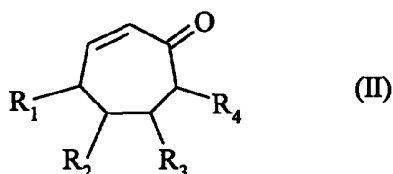
25 5. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvori V representerer en imidazolyllgruppe unødvendig substituert med R<sub>7</sub>, deres enantiomerer, diastereoisomerer eller addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

6. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvori X representerer en binding; Y representerer en arylgruppe unødvendig substitueret med R<sub>8</sub>; T representerer en -NH--gruppe; A<sub>2</sub> representerer en -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; og V representerer en heteroarylgruppe eventuelt substitueret med R<sub>7</sub>, deres enantiomerer, diastereoisomerer eller addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

7. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvori X representerer en binding; Y representerer en arylgruppe unødvendig substitueret med R<sub>8</sub>; T representerer en -NH--gruppe; A<sub>2</sub> representerer en -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; og V representerer en imidazolylgruppe eventuelt substitueret med R<sub>7</sub>, deres enantiomerer, diastereoisomerer eller addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

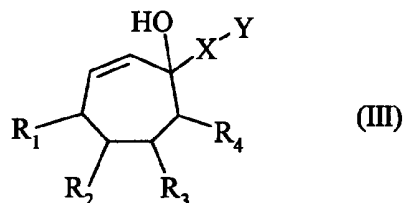
8. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1 som er (R,S)-4-{{[5-({[3-(2-metylfenyl)-2-cyklohepten-1-yl]amino}metyl)-1H-imidazol-1-yl]metyl}benzonitril, 4-{{[5-({[3-(3-metylfenyl)-2-cyklohepten-1-yl]amino}metyl)-1H-imidazol-1-yl]-metyl}benzonitril og 4-{{[5-({[3-(3-klorfenyl)-2-cyklohepten-1-yl]amino}metyl)-1H-imidazol-1-yl]metyl}benzonitril.

9. Fremgangsmåte ved fremstillingen av forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, karakterisert ved at det anvendes som startmateriale en forbindelse med formel (II):



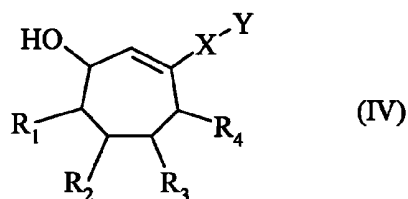
hvori R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> og R<sub>4</sub> er som definert for formel (I) i krav 1,

hvis karbonylfunksjon reagerer med en organometallisk forbindelse med formel Li-X-Y hvori X og Y er som definert for formel (I), for å gi en forbindelse med formel (III):



hvor i  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X og Y er som definert for fomel (I) i krav 1,

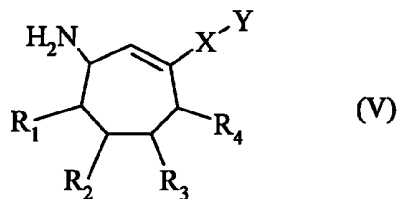
hvilken underkastes en isomeriseringsreaksjon i et surt medium, for å gi en forbindelse med formel (IV):



hvor i  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X og Y er som definert for formel (I) i krav 1,

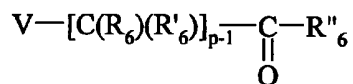
forbindelsen med formel (IV), etter omdannelse av hydroksylfunktjonen til en utgående gruppe, underkastes:

virkingen av natriumazid, for å gi, etter hydrolyse i nærvær av trifenylfosfin, et amin med formel (V):

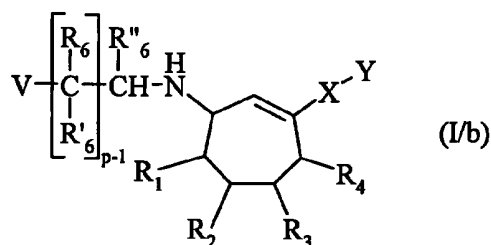


hvor i  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X og Y er som definert for formel (I) i krav 1,

forbindelsen med formel (V) kondenseres med et aldehyd med formel:

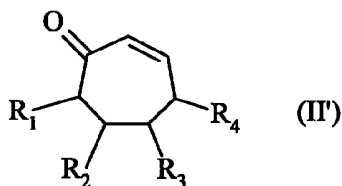


hvor V er som definert tidligere,  $R''_6$ ,  $R_6$  og  $R'_6$  er valgt fra et hydrogenatom og en alkylgruppe og p er 1, 2, 3 eller 4, for å gi en forbindelse med formel (I/b):



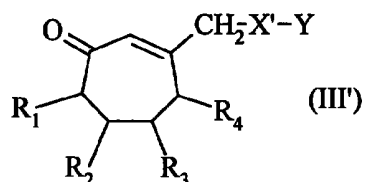
et spesielt tilfelle av forbindelsene med formel (I) hvori  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R''_6$ , V, X, Y og p er som definert tidligere,

[visse forbindelser med formel (I/b) kan også oppnås startende fra en forbindelse med formel (II'):



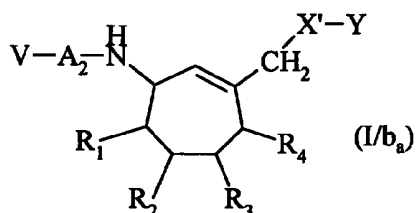
hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  og  $R_4$  er som definert tidligere,

som, etter dannelsen av den tilsvarende silyleter, underkastes virkningen, i et sterkt basisk medium, av en forbindelse  $Y-X'-CHO$  hvori Y er som definert for formel (I) i krav 1 og  $X'$  representerer en binding, for å gi, etter avbeskyttelse, en forbindelse med formel (III'):



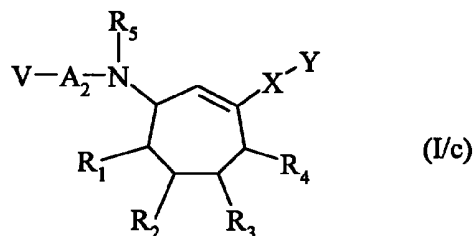
hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Y$  er som definert for formel (I) i krav 1, og  $X'$  er en binding,

som kondenseres med et amin med formel  $V-A_2-NH_2$  hvor  $V$  og  $A_2$  er som definert i krav 1, for å oppnå en forbindelse med formel (I/b<sub>a</sub>), et spesielt tilfelle av forbindelsene med formel (I/b):



hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $V$ ,  $A_2$ ,  $Y$  er som definert for formel (I) i krav 1, og  $X'$  er en binding,

forbindelsene (I/b) kan underkastes den samme type kondensasjon som tidligere, med et aldehyd med formel  $R''_5CHO$ , hvor  $R''_5$  kan ha enhver av betydningene til  $R_5$  med unntaket av et hydrogenatom i krav 1 for å gi en forbindelse med formel (I/c):



et spesielt tilfelle av forbindelsene med formel (I) hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $A_2$ ,  $V$ ,  $X$  og  $Y$  er som definert for formel (I) i krav 1,

forbindelsene med formel (I/b) og (I/c) utgjør totaliteten av forbindelsene med formel (I),

- som kan renses i henhold til en konvensjonell rense-teknikk,

5 - separeres til sine isomerer i henhold til en konvensjonell separasjonsteknikk,

- som omdannes til addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

10. Farmasøytiske sammensetninger omfattende som aktiv  
10 ingrediens en forbindelse ifølge krav 1, alene eller i kombinasjon med en eller flere inerte, ikke-toksiske, farmasøytisk akseptabel eksipienser eller bærere.

11. Farmasøytiske sammensetninger ifølge krav 10, omfattende en aktiv ingrediens ifølge krav 1 for anvendelse i  
15 fremstillingen av medikamenter for anvendelse i behandlingen av cancersykdommer.

12. Farmasøytiske sammensetninger ifølge krav 10, omfattende en aktiv ingrediens ifølge krav 1 for anvendelse i fremstillingen av medikamenter for anvendelse i behandling-  
20 en av restenose etter angioplasti eller vaskulær kirurgi, og i behandlingen av type I nevrofibromatose.

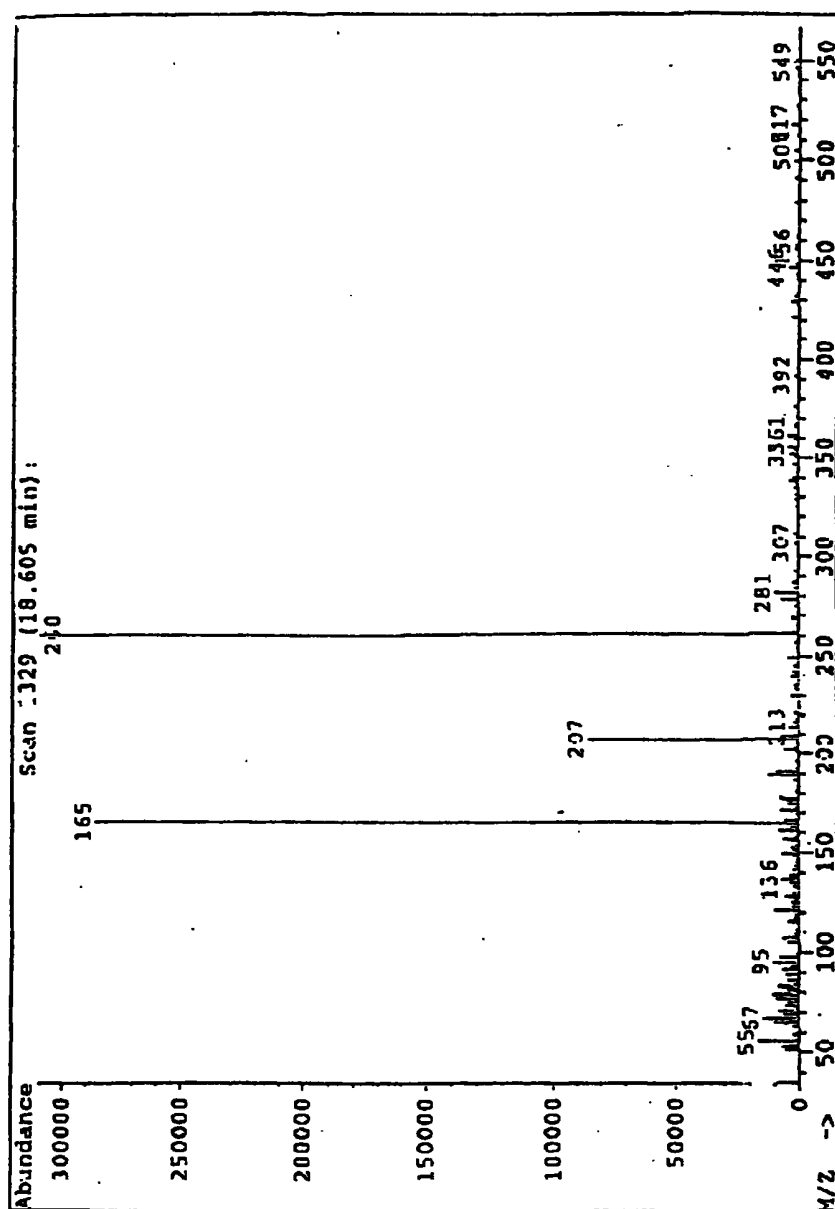


Fig. 1

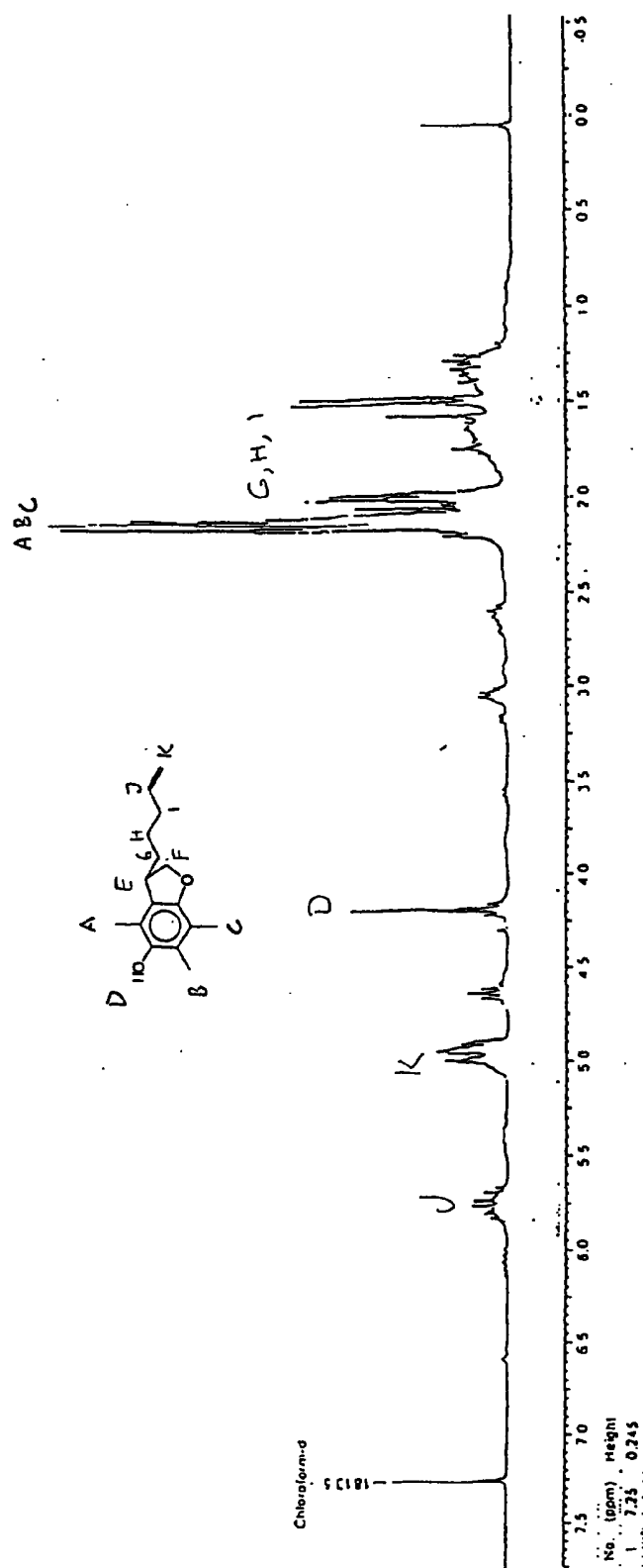


Fig. 2

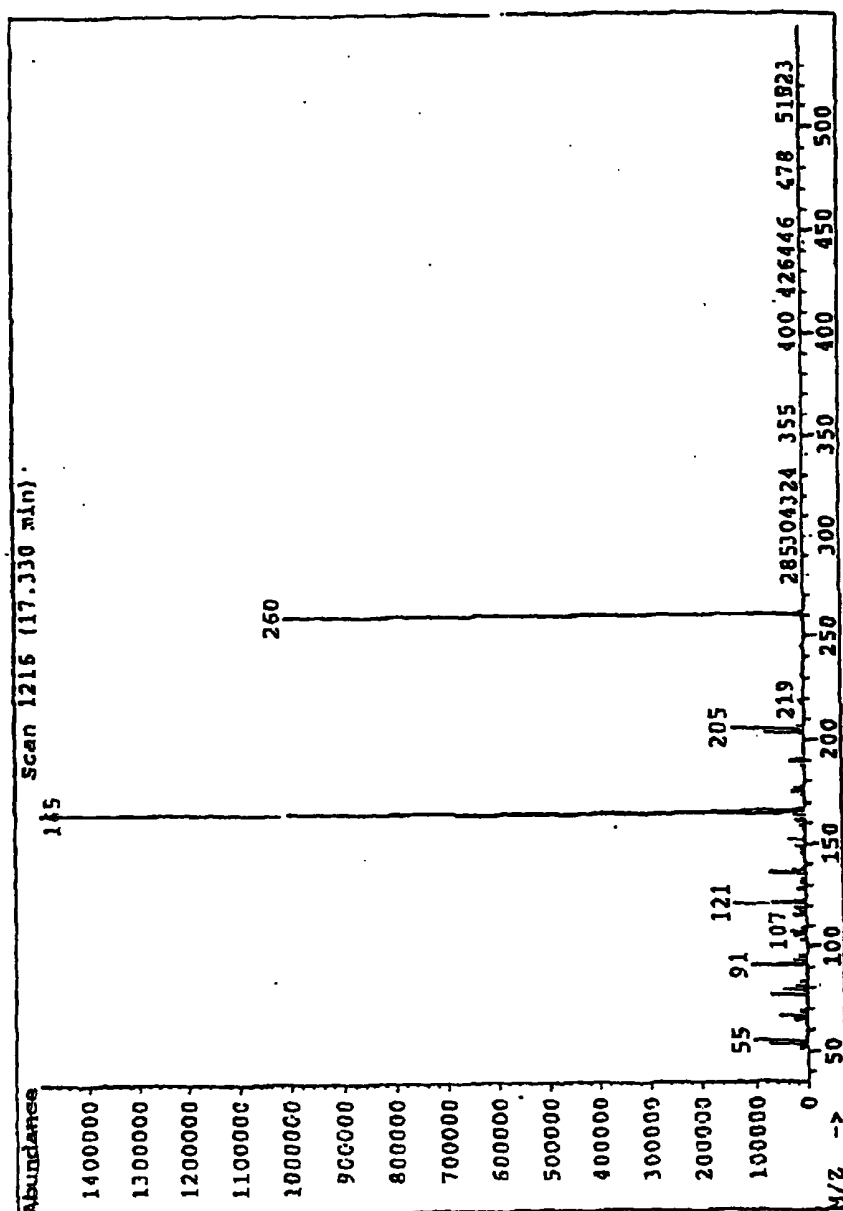


Fig. 3

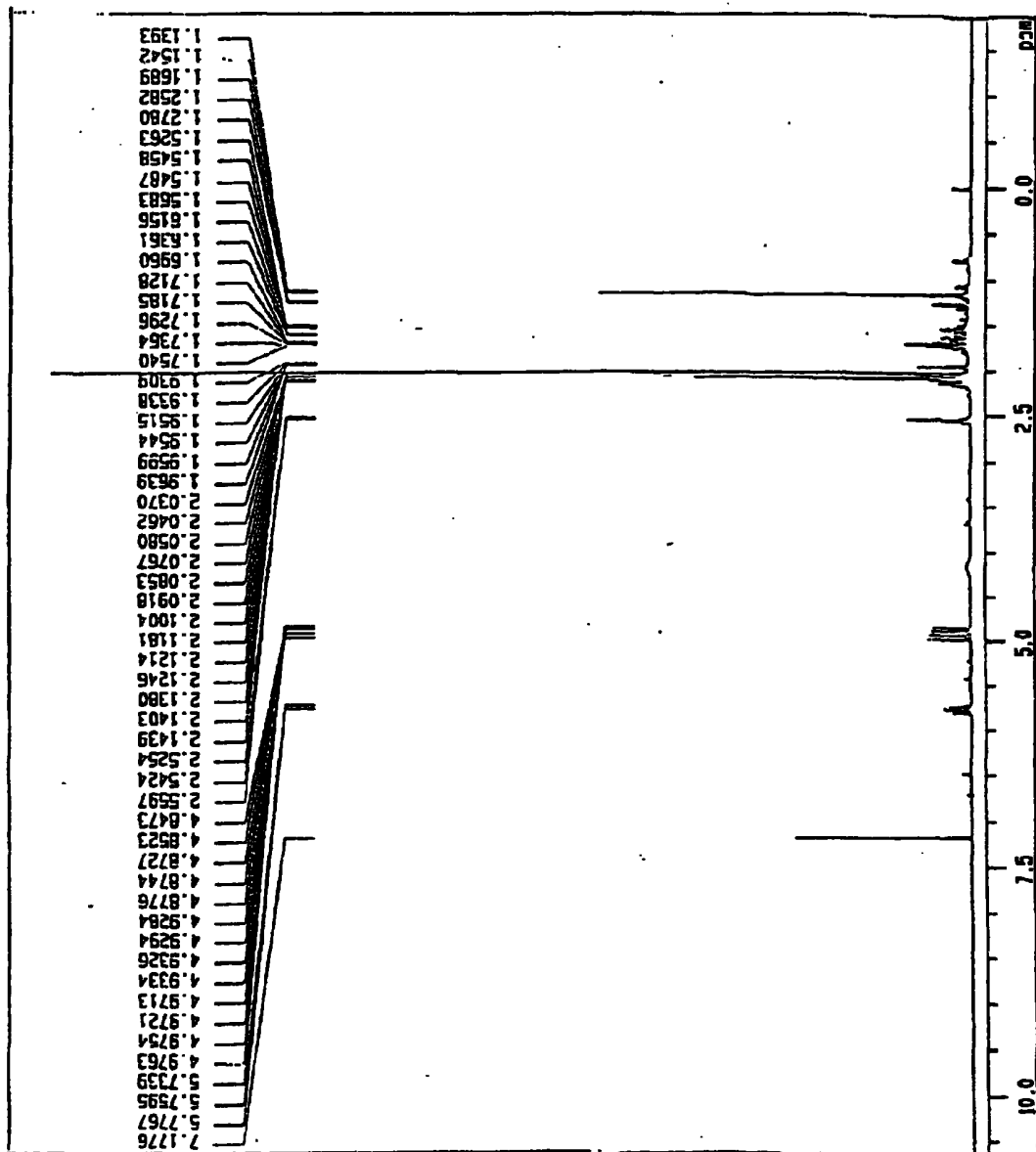


Fig. 4