



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 18 889 T2** 2006.11.30

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 255 537 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 18 889.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP01/01032**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 905 717.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/056552**

(86) PCT-Anmeldetag: **01.02.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **09.08.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **13.11.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **19.04.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.11.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/00** (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

00200373 04.02.2000 EP

(73) Patentinhaber:

Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, BE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**PALMER, Janssen Pharmaceutica N.V, Peter
Albert, B-2340 Beerse, BE; HORAK, David, Ivan,
Yardley, PA 19067, US**

(54) Bezeichnung: **FARNESYL PROTEIN TRANSFERASE INHIBITOREN ZUR BEHANDLUNG VON BRUSTKREBS**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Entdeckung, daß sich ein Farnesylproteintransferaseinhibitor zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von fortgeschrittenem Brustkrebs eignet.

[0002] Onkogene kodieren häufig Proteinkomponenten von Signalleitungsbahnen, die zur Stimulation des Zellwachstums und der Mitogenese führen. Die Expression von Onkogenen in Zellkulturen führt zu einer Zelltransformation, die dadurch gekennzeichnet ist, daß die Zellen zum Wachstum in Weichagar befähigt sind und daß die Zellen in Form dichter Foci wachsen, denen die Kontaktinhibition, die nicht transformierte Zellen aufweisen, fehlt. Die Mutation bzw. Überexpression bestimmter Onkogene ist häufig mit Humankarzinomen assoziiert. Eine bestimmte Gruppe von Onkogenen, die unter der Bezeichnung ras bekannt ist, wurde in Säugetieren, Vögeln, Insekten, Mollusken, Pflanzen, Pilzen und Hefen identifiziert. Die Familie der Säugetier-ras-Onkogene besteht aus drei Hauptmitgliedern („Isoformen“), nämlich den H-ras-, K-ras- und N-ras-Onkogenen. Diese ras-Onkogene codieren eng miteinander verwandte Proteine, die generisch unter der Bezeichnung p21^{ras} bekannt sind. Sobald sich die mutierten oder onkogenen Formen von p21^{ras} an die Plasmamembranen angeheftet haben, geben sie ein Signal zur Transformation und zum unkontrollierten Wachstum maligner Tumorzellen. Zum Erwerb dieses Transformationspotentials muß die Vorstufe des p21^{ras}-Onkoproteins an dem in einem am Carboxyterminus gelegenen Tetrapeptid befindlichen Cysteinrest enzymkatalysiert farnesyliert werden. Inhibitoren des Enzyms, das diese Modifikation katalysiert, nämlich Farnesyltransferase, verhindern daher das Anheften von p21^{ras} an die Membran und blockieren das aberrante Wachstum von mit ras transformierten Tumoren. Es ist daher fachlich allgemein akzeptiert, daß Farnesylproteintransferaseinhibitoren als Antikrebsmittel bei Tumoren, bei denen ras an der Transformation beteiligt ist, sehr nützlich sein können.

[0003] Es wurde geschätzt, daß bis zu 30–40% der humanen Tumore eine ras-Mutation enthalten können, wobei einige Tumore wie Dickdarm- und Lungen Tumore, bei etwa 50% bzw. 90% der Tumore eine ras-Mutation zeigen. K-ras- und Ha-ras-Mutationen wurden bei Brustkrebstumoren identifiziert, jedoch in niedrigen Konzentrationen (ungefähr 5%).

[0004] Wenngleich jedoch ras-Mutationen bei Brustkrebs relativ selten vorkommen, gibt es Belege dafür, daß die Pfade, die ras bedient, dennoch in Brustkrebszellen dereguliert sein können (Clark GJ und Der CJ, Breast Cancer Res. Treat. 1995, 35(1), 133–144). Durch die in der jüngeren Zeit erfolgte Identifikation vieler der Komponenten des ras-Signal-

leitungspfades wurde ein Netz von Protoonkogenproteinen definiert, das verschiedene das Zellenwachstum und die Zelldifferenzierung steuernde Signale Ereignisse kontrolliert. Mutationen, die die Funktion einer der Komponenten dieses Signalpfades ändern, können die gleichen onkogenen Ereignisse auslösen wie eine Mutation von ras selbst. Außerdem wurde gezeigt, daß mit ras verwandte Proteine wie TC21/R-Ras2 dazu in der Lage sind, über einen Signalpfad, der mit ras-Proteinen geteilt wird, maligne Transformationen in humanen MCF-10A-Brustepithelzelllinien auszulösen (Clark G.J. et al., Oncogene, 1996, 12(1), 169–76). Weiterhin wurde gefunden, daß, verglichen mit nicht transformierten MCF-10A-Zellen, die Expression von TC21-Protein in 7 von 9 Brusttumorklinen stark erhöht ist.

[0005] Bland et al. (Ann. Surg. 1995, 221(6), 706–18) untersuchten die Onkogenproteinexpression als prognostische Diskriminanten für Brustkrebs. Von den einzelnen untersuchten Onkogenen (c-fos, c-myc, Ha-ras und p53) war das Vorhandensein von Ha-ras und c-fos der beste Vorhersageindikator für geringes Überleben.

[0006] Bei Brustkrebs handelt es sich um das am häufigsten vorkommende maligne Leiden bei Frauen und die Hauptursache für den Krebstod bei Frauen. Jedes Jahr werden in Großbritannien ungefähr 30000 neue Fälle diagnostiziert und es kommt zu fast 16000 Todesfällen; bei etwa 1 von 12 Frauen tritt zu irgendeinem Zeitpunkt in ihrem Leben Brustkrebs auf.

[0007] Patienten mit klinisch evidenten entfernten Metastasen sind noch immer nicht heilbar, wenngleich sich die Krankheit bei einigen Patienten über Zeiträume von mehr als 5 bis 10 Jahren unter Kontrolle halten läßt. Die mediane Überlebenszeit aller Patienten mit metastatisierter Krankheit beläuft sich jedoch auf ungefähr 2 bis 3 Jahre, und es wird weiterhin nach zusätzlichen wirksamen Therapien gesucht.

[0008] Gegenwärtig werden Patienten mit schmerzloser Krankheit, d.h. einer Krankheit, die durch das Vorhandensein von Metastasen in Knochen oder Weichteilen oder durch nicht lebensbedrohende viszerale Metastasen gekennzeichnet ist, im allgemeinen zunächst durch eine Endokrintherapie behandelt, z.B. mit einem Aromataseinhibitor, einem Anti-Östrogen oder einem Progestogen. Je nachdem, wie diese Therapie anspricht, kann die Patientin einer weiteren Endokrintherapie unterzogen werden, bevor sie für eine Chemotherapie in Betracht gezogen wird. Patientinnen mit einer aggressiven Erkrankung, die durch weit verbreitete symptomatische Metastasen oder eine extensive viszerale Beteiligung charakterisiert ist, werden normalerweise für eine Kombinationstherapie wie FEC oder CAF in Betracht gezogen, da bei diesen Patientinnen ein schnelleres Anspre-

chen wünschenswert ist. Patientinnen mit östrogen-rezeptornegativen (ÖR-negativen) Tumoren können auch gleich durch Chemotherapie behandelt werden, da bei dieser Gruppe eine Hormontherapie größtenteils unwirksam ist.

[0009] In der WO-97/21701 werden die Herstellung und Formulierung sowie die pharmazeutischen Eigenschaften bestimmter farnesylproteintransferase-hemmender (Imidazol-5-yl)methyl-2-chinolinone beschrieben. In Proceedings of the American Association for Cancer Research, Band 39, März 1998, S. 270 wird eine Phase-I-Studie des Farnesyltransferase-hemmers R115777 bei fortgeschrittenem Krebs beschrieben.

[0010] Unerwarteterweise wurde nun gefunden, daß ein in den Schutzbereich der obigen WO-97/21701 fallender und dort als Verbindung 75 identifizierter Farnesyltransferaseproteinhemmer, auf den unten Bezug genommen wird, bei fortgeschrittenem Brustkrebs klinische Wirkung zeigt. Diese Wirkung ist besonders überraschend, da die Behandlung mit dem Farnesylproteintransferaseinhibitor nicht nur die Progression des Tumors verlangsamt, sondern auch zu einem Schrumpfen des Tumors führt. Diese Wirkung steht im Gegensatz zu der Behauptung von Rowinsky et al., Journal of Clinical Oncology, Band 17, Nr. 11 (November), 1999, Seiten 3631–3652 auf Seite 3646, daß die therapeutische Hauptwirkung von FTase-Inhibitoren die Hemmung des Tumorwachstums bzw. die "Zytostase" sei.

[0011] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung eines Farnesyltransferaseinhibitors zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von fortgeschrittenem Brustkrebs, wobei es sich bei dem Farnesyltransferaseinhibitor um (+)-6-[Amino(4-chlorphenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4-(3-chlorphenyl)-1-methyl-2(1H)-chinolinon oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Säureadditionssalz oder eine stereochemisch isomere Form davon handelt.

[0012] Mit dem hier verwendeten Ausdruck „fortgeschrittener Brustkrebs“ wird Brustkrebs bezeichnet, der nicht auf vorhergehende Behandlungen angesprochen hat, oder der nach einer solchen Behandlung wieder aufgetreten ist, und auch Brustkrebs in Patientinnen, bei denen bei der Diagnose eine metastasierte Erkrankung festgestellt wurde.

[0013] Die Verbindung (+)-6-[Amino(4-chlorphenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4-(3-chlorphenyl)-1-methyl-2(1H)-chinolinon wird, wenn nicht anders angegeben, im folgenden als erfindungsgemäßer Farnesyltransferaseinhibitor bezeichnet.

[0014] Die obenerwähnten pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalze schließen die thera-

peutisch wirksamen, nicht-toxischen Säureadditionssalzformen, die von der erfindungsgemäßen Verbindung gebildet werden können, ein. Die letztgenannte Verbindung kann durch Behandeln der Basenform mit einer geeigneten Säure in ihre pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalze überführt werden. Zu geeigneten Säuren zählen zum Beispiel anorganische Säuren wie Halogenwasserstoffsäuren, z.B. Chlorwasserstoff- oder Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und ähnliche Säuren, oder organische Säuren wie zum Beispiel Essigsäure, Propansäure, Hydroxyessigsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure (d.h. Butandisäure), Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluol-sulfonsäure, Cyclaminsäure, Salicylsäure, p-Aminosalicylsäure, Pamoasäure und ähnliche Säuren.

[0015] Der Ausdruck Säureadditionssalz schließt weiterhin die Hydrate und Solvate, die die erfindungsgemäße Verbindung bilden kann, ein. Beispiele solcher Formen sind z.B. Hydrate, Alkoholate und dergleichen.

[0016] Mit dem Ausdruck „stereochemisch isomere Formen des erfindungsgemäßen Farnesyltransferaseinhibitors“ werden alle möglichen Verbindungen definiert, die aus den gleichen, in der gleichen Bindungsreihenfolge gebundenen Atomen bestehen, jedoch unterschiedliche, nicht ineinander umwandelbare dreidimensionale Strukturen aufweisen, die die Verbindung aufweisen kann. Falls nicht anders erwähnt oder angegeben, umfaßt die chemische Bezeichnung einer Verbindung das Gemisch aller möglichen stereochemisch isomeren Formen, über die diese Verbindung verfügen kann. Dieses Gemisch kann alle Diastereomere und/oder Enantiomere der molekularen Grundstruktur der Verbindung enthalten. Alle stereochemisch isomeren Formen des erfindungsgemäßen Farnesyltransferaseinhibitors, sowohl in reiner Form als auch deren Mischungen miteinander, sollen in den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallen.

[0017] Der Ausdruck „erfindungsgemäßer Farnesyltransferaseinhibitor“ soll im folgenden auch immer die pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalze und alle stereoisomeren Formen umfassen.

[0018] Der erfindungsgemäße Farnesyltransferaseinhibitor läßt sich nach im Stand der Technik bekannten Verfahren herstellen und zu pharmazeutischen Zusammensetzungen formulieren; geeignete Beispiele finden sich in WO-97/21701. Zur Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen vereinigt man eine wirksame Menge der jeweiligen Verbindung, gegebenenfalls in Additionssalzform, als Wirkstoff in Form einer innigen

Mischung mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger, der je nach der zur Verabreichung gewünschten Darreichungsform verschiedenste Formen annehmen kann. Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen liegen wünschenswerterweise in Einzeldosisform vor, die sich vorzugsweise zur systemischen Verabreichung wie der oralen, perkutanen oder parenteralen Verabreichung oder zur topischen Verabreichung wie der Verabreichung durch Inhalation, als Nasenspray, als Augentropfen oder als Creme, Gel, Shampoo oder dergleichen eignet. Bei der Herstellung der Zusammensetzungen in oraler Dosisform können beispielsweise alle üblichen pharmazeutischen Medien verwendet werden, wie beispielsweise Wasser, Glykole, Öle, Alkohole und dergleichen bei oralen Flüssigpräparaten wie Suspensionen, Sirupen, Elixieren und Lösungen, oder feste Träger wie Stärken, Zucker, Kaolin, Gleitmittel, Bindemittel, Sprengmittel und dergleichen bei Pulvern, Pillen, Kapseln und Tabletten. Aufgrund ihrer leichten Verabreichbarkeit stellen Tabletten und Kapseln die vorteilhafteste orale Einzeldosisform dar, wobei man natürlich feste pharmazeutische Träger verwendet. Bei Zusammensetzungen zur parenteralen Applikation besteht der Träger in der Regel zumindest größtenteils aus sterilem Wasser, wenngleich auch andere Bestandteile, z.B. zur Förderung der Löslichkeit, vorhanden sein können. Es lassen sich beispielsweise Injektionslösungen herstellen, bei denen der Träger aus Kochsalzlösung, Glucoselösung oder einer Mischung aus Kochsalz- und Glucoselösung besteht. Injektionslösungen können zwecks langanhaltender Wirkung in einem Öl formuliert werden. Als Öle für diesen Zweck eignen sich beispielsweise Erdnußöl, Sesamöl, Baumwollsamensöl, Maisöl, Sojabohnenöl, synthetische Glycerinester langkettiger Fettsäuren und Gemische aus diesen und anderen Ölen. Ferner lassen sich Injektionssuspensionen herstellen, wobei geeignete flüssige Träger, Suspendiermittel und dergleichen verwendet werden können. Bei den zur perkutanen Verabreichung geeigneten Zusammensetzungen enthält der Träger gegebenenfalls ein Penetriermittel und/oder ein geeignetes Netzmittel, gegebenenfalls in Kombination mit kleineren Mengen geeigneter Zusatzstoffe jeglicher Art, wobei diese Zusatzstoffe keine wesentliche negative Wirkung auf die Haut ausüben. Derartige Zusatzstoffe können die Aufbringung auf die Haut erleichtern und/oder für die Herstellung der gewünschten Zusammensetzungen von Nutzen sein. Diese Zusammensetzungen können auf verschiedenen Wegen verabreicht werden, z.B. als Transdermalpflaster, Direktauftrag oder Salbe. Als für eine topische Verabreichung geeignete Zusammensetzungen können alle Zusammensetzungen erwähnt werden, die gewöhnlich für eine topische Verabreichung von Arzneimitteln verwendet werden, z.B. Cremes, Gele, Verbände, Shampoos, Tinkturen, Pasten, Salben, Unguenta, Pulver und dergleichen. Die Verabreichung dieser Zusammensetzungen kann als Aerosol erfolgen, beispielsweise

mit einem Treibmittel wie Stickstoff, Kohlendioxid, einem Freon oder ohne Treibmittel wie bei Pumpsprays, als Tropfen, Lotionen oder als halbfeste Zusammensetzung, wie beispielsweise eine verdickte Zusammensetzung, die mit einem Tupfer aufgetragen werden kann. Insbesondere halbfeste Zusammensetzungen wie Unguenta, Cremes, Pasten, Gele und Salben und dergleichen lassen sich bequem anwenden.

[0019] Zwecks einfacher Verabreichung und einheitlicher Dosierung ist es besonders vorteilhaft, die obengenannten pharmazeutischen Zusammensetzungen in Einzeldosisform zu formulieren. Unter dem Begriff Einzeldosisform, wie er in der Beschreibung und den Ansprüchen verwendet wird, sind physikalisch diskrete Einheiten zu verstehen, die sich als Einzeldosen eignen, wobei jede Einheit eine vorbestimmte Menge des Wirkstoffs enthält, die so berechnet ist, daß in Verbindung mit dem erforderlichen pharmazeutischen Träger die gewünschte therapeutische Wirkung erzielt wird. Beispiele für solche Einzeldosisformen sind Tabletten (darunter Tabletten mit Bruchrille oder Dragees), Kapseln, Pillen, Pulverbeutel, Oblaten, Injektionslösungen, Injektionssuspensionen, Teelöffelvoll, Eßlöffelvoll und dergleichen sowie deren getrennt vorliegende Vielfache.

[0020] Vorzugsweise verabreicht man eine therapeutisch wirksame Menge der den Farnesylproteintransferaseinhibitor enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzung oral oder parenteral. Bei dieser therapeutisch wirksamen Menge handelt es sich um die Menge, die das Wachstum von Brustkrebstumoren in Patienten wirksam verhindert bzw. die Größe von Brustkrebstumoren reduziert. Ausgehend von den gegenwärtig vorliegenden Daten scheint es, daß eine (+)-6-[Amino(4-chlorphenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4-(3-chlorphenyl)-1-methyl-2(1H)-chinolinon als Wirkstoff enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung oral in einer Menge von 10 bis 1500 mg täglich verabreicht werden kann, entweder als Einzeldosis oder unterteilt in mehr als eine Dosis. Eine bevorzugte Menge liegt im Bereich von 100 bis 1000 mg täglich. Eine besonders bevorzugte Dosierung für eine solche Verbindung ist 300 mg zweimal täglich. Diese Behandlung kann entweder kontinuierlich oder in Zyklen von 3–4 Wochen erfolgen, wobei sich die Behandlung pro Zyklus über 1 bis 21 Tage erstreckt.

Klinische Studie

[0021] (+)-6-[Amino(4-chlorphenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4-(3-chlorphenyl)-1-methyl-2(1H)-chinolinon, das unten als Verbindung 75 bezeichnet wird, wurde in Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs getestet, wie in dem folgenden klinischen Studienbericht beschrieben.

[0022] An der klinischen Studie nahmen 27 Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs teil. Das mediane Alter der Patientinnen betrug 59 Jahre (im Bereich von 35 bis 80 Jahren). 15 bzw. 16 Patientinnen hatten sich einer adjuvanten Chemotherapie und/oder Endokrintherapie unterzogen. Die vorhergehende Therapie für die fortgeschrittene Krankheit schloß bei 18 Patientinnen (67%) eine second-line Hormontherapie und/oder bei 14 Patientinnen (52%) lediglich eine Chemotherapiebehandlung ein. Die Behandlung war gut verträglich, wobei Knochenmarkdepression die häufigste und dosislimitierende Toxizität war. Bei den ersten 6 zweimal täglich mit 400 mg Verbindung 75 behandelten Patientinnen kam es nach einem Median von 26 Tagen zur Entstehung von Grad-3/4-Neutropenie; 5 Patientinnen wurden nach der Erholung des Neutrozytenspiegels mit einer reduzierten Dosis weiterbehandelt, ohne daß es zu weiterer hämatologischer Toxizität kam. Die nächsten 21 Patientinnen erhielten zweimal täglich 300 mg an Verbindung 75; bei 6 Patientinnen (29%) trat nach einem Median von 32 Tagen eine Grad-3/4-Neutropenie auf, mit einer Fieberepisode. In allen Fällen kam es im Verlauf von 1 bis 2 Wochen zu einer Erholung des Neutrozytenspiegels. Bei 3 Patientinnen (11%) kam es zu einer Thrombozytopenie (Grad 3). Zu den nicht-hämatologischen Toxizitäten zählten: Grad-2/3-Parästhesie/Taubheit bei 7 Patientinnen (26%) nach einem Median von 10 Wochen Therapie; Grad-2/3-Diarrhoe bei 3 Patientinnen (11%); Hautausschlag bei 3 Patientinnen (11%); Müdigkeit bei 8 Patientinnen (28%). Bei 26 Patientinnen konnte das Ansprechen des Tumors bewertet werden; 8 brachen entweder aufgrund des Fortschreitens der Krankheit und/oder aufgrund von Toxizität vorzeitig (< 12 Wochen) ab, während 18 Patientinnen wenigstens 3 Monate lang behandelt wurden (im Bereich von 12 bis 36+ Wochen). Ein Schrumpfen des Tumolvolumens um wenigstens 50% wurde bei 3 Patientinnen (12%) beobachtet, Stellen, an denen eine Reaktion beobachtet wurden, schlossen Leber, Lunge, Lymphknoten und Hautknötchen ein. Bei weiteren 9 Patientinnen (35%) hatte sich die Krankheit bei der Bewertung nach 3 Monaten stabilisiert, das heißt der Tumor breitete sich nicht weiter aus. Diese Ergebnisse zeigen, daß Verbindung 75 bei fortgeschrittenem Brustkrebs klinische Wirkung hat.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Farnesylproteintransferaseinhibitors zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von fortgeschrittenem Brustkrebs, wobei es sich bei dem Farnesylproteintransferaseinhibitor um (+)-6-[Amino-(4-chlorphenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4-(3-chlorphenyl)-1-methyl-2(1H)-chinolinon oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Säureadditionssalz oder eine stereochemisch isomere Form davon handelt.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen oder parenteralen Verabreichung bestimmt ist.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung in Einheitsdosisform vorliegt.

4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Verabreichung in einer Menge an Farnesylproteintransferaseinhibitor von täglich 10 bis 1.500 mg bestimmt ist.

5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Verabreichung in einer Menge an Farnesylproteintransferaseinhibitor von täglich 100 bis 1.000 mg bestimmt ist.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Verabreichung in einer Menge an Farnesylproteintransferaseinhibitor von zweimal täglich 300 mg bestimmt ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen