



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 57081

(13) C2

(51) 7 A61K31/435, A61K31/40, A61K31/405

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ АБО ДОБРОЯКІСНИХ ПРОЛІФЕРАТИВНИХ ХВОРОБ У ССАВЦІВ, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ІНГІБУВАННЯ НЕНОРМАЛЬНОГО РОСТУ КЛІТИН У ССАВЦІВ ТА СПОСІБ ІНГІБУВАННЯ**

1

2

(21) 99126842

(22) 05 06 1998

(24) 16 06 2003

(86) PCT/IB98/00881, 05 06 1998

(31) 60/049,638

(32) 16 08 1997

(33) US

(46) 16 06 2003, Бюл. № 6, 2003 р.

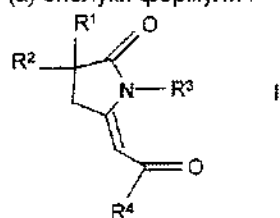
(72) Каджиджи Шама Мохаммед, US

(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК., US

(56) WO, 97/05902, 1997

(57) 1 Фармацевтична композиція для лікування раку або доброякісних проліферативних хвороб у ссавців, що включає інгібітор ФТази, інгібітор HMG CoA редуктази і фармацевтично прийнятний носій, в якій інгібітор ФТази і інгібітор HMG CoA редуктази присутні в кількостях, що роблять композицію ефективною при лікуванні раку або доброякісних проліферативних хвороб, і в якій інгібітор ФТази вибирають з

(а) сполуки формули I

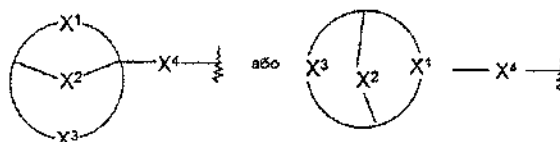


в якій

$R^1$  і  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що містить -  $(CH_2)_p$  (5-10 членний гетероцикл),

-  $(CH_2)_p$  ( $C_6$ - $C_{10}$  арил), аліл, пропарпл і  $C_1$ - $C_6$  алкіл, в яких p приймає значення від 0 до 3, згадиний алкіл і алкільний замісник згаданих  $R^1$  і  $R^2$  груп, необов'язково, заміщені від 1 до 3  $R^9$  замісників, арил і гетероциклічний замісник згаданих  $R^1$  і  $R^2$  груп, необов'язково, заміщені від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену і  $R^9$ ,

$R^3$  є -  $(CH_2)_m$  (1- або 2-адамантил), -  $(CH_2)_m$  ( $C_3$ - $C_{10}$  циклоалкіл), -  $(CH_2)_m$  ( $C_6$ - $C_{10}$  арил),  $C_1$ - $C_{10}$  алкіл,



(A)

(B)

в яких m приймає значення від 0 до 6, і згаданий циклоалкіл і алкіл, необов'язково, містять 1 або 2 подвійні або потрійні зв'язки,

$X^1$ ,  $X^2$  і  $X^3$  кожний незалежно  $C_1$ - $C_7$  алкілен, що необов'язково, містить 1 або 2 подвійні або потрійні зв'язки,  $X^4$  є зв'язком або  $C_1$ - $C_7$  алкіленом, що необов'язково, містить 1 або 2 подвійні або потрійні зв'язки, і в формулі (B) замісник  $X^4$  приєднаний до будь-якого атому вуглецю в  $X^1$  заміснику,  $R^4$  є  $C_6$ - $C_{10}$  арилом, 5-10 членним гетероциклом або  $C_1$ - $C_6$  алкілом, де  $R^4$  групи, необов'язково, заміщені від 1 до 3  $R^5$  замісників,

кожний  $R^5$  незалежно вибирають з групи, що містить галоген, нітро, ціано, феніл,

-  $C(O)OR^6$ , -  $SO_2NR^6R^7$ , -  $NR^6R^8$ , -  $C(O)R^6$ , -  $OR^6$ , -

-  $C(O)NR^6R^8$ , -  $OC(O)NR^6R^8$ , -  $NR^6C(O)NR^6R^8$ , -

-  $NR^6C(O)R^6$ , -  $NR^6C(O)O(C_1-C_4$  алкіл), -

-  $C(NR^6)NR^6R^8$ , -  $C(NCN)NR^6R^8$ , -  $C(NCN)S(C_1-C_4$  алкіл),

-  $NR^6C(NCN)S(C_1-C_4$  алкіл), -  $NR^6C(NCN)NR^6R^8$ , -

-  $NR^6SO_2(C_1-C_4$  алкіл), -  $S(O)_n(C_1-C_4$  алкіл), в яких n приймає значення від 0 до 2, -  $NR^6C(O)C(O)NR^6R^8$ ,

-  $NR^6C(O)C(O)R^6$ , тiazоліл, імідазоліл, оксазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл і  $C_1$ - $C_4$  алкіл, необов'язково заміщений від 1 до 3 атомів фтору,

кожний  $R^6$  і  $R^7$  незалежно водень або  $C_1$ - $C_4$  алкіл, кожний  $R^8$  незалежно  $R^6$  або -  $OR^6$ , і,

кожний  $R^9$  незалежно вибирають з ціано,  $R^6$ , -  $OR^6$ , -  $OC(O)R^6$ , -  $C(O)OR^6$ ,

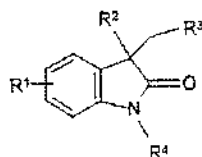
-  $C(O)NR^6R^7$ , -  $NR^6R^7$ , -  $NR^6R^8$ , -  $SO_2NR^6R^7$  і  $C_1$ - $C_4$  алкіл заміщений пдрокси,

(б) сполуки формули IIA або IIB

(13) C2

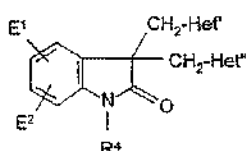
(11) 57081

(19) UA



II A

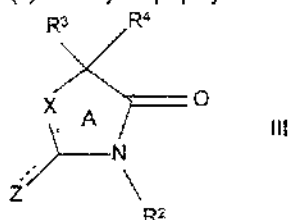
або



II B

в яких

$R^1$  - водень, галоген (наприклад, хлор, фтор, бром або йод), ціано, гідрокси, нітро, трифторметил,  $-NHR^5$ ,  $-NR^5R^5$ ,  $R^5$ ,  $-OR^5$  або  $-S(O)_mR^5$ ,  $R^2$  є  $-(CH_2)_nY$  або  $-OCOR^5$ ,  $R^3$  є 4-, 3-, або 2-піридил, прімідиніл, піразиніл, 2-фтор-4-піридил або 3-фтор-4-піридил,  $R^4$  є 1-адамантил або 2-адамантил,  $Y$  - водень, гідрокси, аміно, ціано,  $-NHR^5$ ,  $-NR^5R^5$ ,  $-NHCOR^5$ ,  $-NHCO_2R^5$ , галоген,  $OR^5$ ,  $-S(O)_mR^5$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^5$ ,  $-CONR^5R^5$ ,  $-CONHR^5$ ,  $-CONH_2$ ,  $-COR^5$ ,  $-CH=CHCO_2R^5$ ,  $-OCOR^5$ , феніл, феніл, заміщений  $W$ ,  $-C\equiv CCO_2R^5$ ,  $-CH=CHR^5$  або  $-C\equiv CR^5$ , кожний  $R^5$ , незалежно,  $(C_1-C_4)$  розгалужений або нерозгалужений алкіл, феніл або бензил, в який згаданий феніл і фенільний фрагмент, згаданого бензилу можуть, необов'язково, бути заміщені галогеном, гідрокси, нітро, ціано, аміно,  $(C_1-C_4)$  розгалуженим або нерозгалуженим алкілом,  $(C_1-C_4)$  розгалуженим або нерозгалуженим алкокси, фенілом, бензілом,  $(C_1-C_4)$  алкіламіно, ді[( $C_1-C_4$ ) алкіл]аміно або  $-S(O)_m(C_1-C_4)$  розгалуженим або нерозгалуженим алкілом, кожний  $W$ , незалежно, галоген,  $R^5$ , гідрокси,  $-OR^5$ , нітро, аміно,  $-NHR^5$ ,  $-NR^5R^5$ , ціано або  $-S(O)_mR^5$ ,  $m$  дорівнює 0, 1 або 2,  $n$  приймає значення від 1 до 7,  $p$  дорівнює 0 або 1,  $E^1$  і  $E^2$  вибирають, незалежно, з водню, галогену,  $(C_1-C_3)$  алкілу, гідрокси,  $(C_1-C_3)$  алкокси, нітро, трифторметилу, ціано, аміно,  $(C_1-C_3)$  алкіламіно і ді[( $C_1-C_3$ ) алкіл]аміно,  $Het'$  і  $Het''$  вибирають, незалежно, з 8 членного гетероциклічного кільця, що містить від одного до чотирьох атомів азоту в структурі кільця, необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з  $(C_1-C_3)$  алкілу, галогену, гідрокси,  $(C_1-C_3)$  алкокси, аміно,  $(C_1-C_3)$  алкіламіно і ді[( $C_1-C_3$ ) алкіл]аміно, (в) сполуки формули III

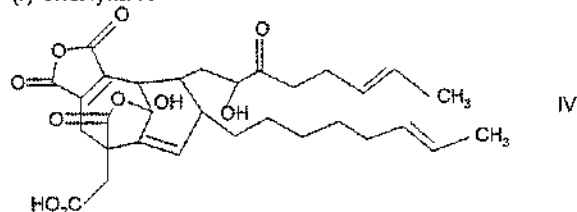


в якій

обидві пунктирні лінії, необов'язково, являють собою подвійний зв'язок,  $Z$  є киснем або сіркою, коли подвійний зв'язок присутній в кільці  $A$ , тоді  $Z$  є гідрокси групою,  $(C_1-C_{10})$  алкіл- $S$ -,  $(C_1-C_{10})$  алкіл- $SO$ -,  $(C_1-C_{10})$  алкіл- $SO_2$ -, адамант-2-ил- $S$ -, нафтил- $S$ -, бензил- $S$ -, феніл- $C(=O)CH_2-S$ -,  $(C_1-C_6)$  алкіл- $O-C(=O)-CH_2-S$ - або  $(H,H)$  (тобто,  $Z$  являє собою два атоми водню, ко-

жний з яких одинарним зв'язком приєднаний до атому вуглецю кільця  $A$ ), коли  $Z$  зв'язаний простим зв'язком в кільці  $A$ , і коли згадані нафтил, феніл і фенільний замісник згаданого бензилу можуть, необов'язково, бути заміщені від одного до трьох замісників, незалежно вибраних з  $(C_1-C_6)$  алкілу, необов'язково, заміщеного від одного до трьох атомів фтору,  $(C_1-C_6)$  алкокси, необов'язково, заміщеного від одного до трьох атомів фтору, галогену (наприклад, хлор, фтор, бром або йод), аміно,  $(C_1-C_6)$  алкіламіно, ді[( $C_1-C_6$ ) алкіл]аміно, ціано, нітро,  $(C_1-C_6)$  алкіл- $SO_n$ , в якій  $n$  дорівнює 0, 1 або 2,  $-COOH$ ,  $-COO(C_1-C_6)$  алкілу і  $-C(O)NH(C_1-C_6)$  алкілу,  $X$  є  $NR^1$  або  $CHR^1$ ,  $R^1$  є воднем,  $(C_1-C_6)$  алкілом або  $(C_1-C_6)$  алкілфенілом, коли кільце  $A$  насичене (тобто, коли кільце  $A$  не містить подвійних зв'язків) і  $R^1$  відсутній, коли кільце  $A$  містить подвійний зв'язок,  $R^2$  вибирають з нафтилу, фенілу,  $(C_1-C_6)$  алкілфенілу, 1-адамантилу, 2-адамантилу,  $(C_1-C_8)$  розгалуженого або нерозгалуженого алкілу,  $(C_3-C_{10})$  циклоалкілу і  $(C_8-C_{30})$  біциклічного або трициклічного алкілу, в яких згадані  $(C_3-C_{10})$  циклоалкіл і  $(C_8-C_{30})$  біциклічний або трициклічний алкіл можуть, необов'язково, бути заміщені гідроксигрупою, і в яких згадані адамантильні групи можуть, необов'язково, бути заміщені від 1 до 3 замісників, незалежно вибраними з  $(C_1-C_6)$  алкілу, галогену або гідрокси, і

$R^3$  і  $R^4$ , незалежно, вибирають з бензилу, в якому фенільний фрагмент згаданого бензилу може, необов'язково, бути заміщений аміно або нітрогрупою, водню, фенілу,  $(N\equiv C)-(C_1-C_6)$  алкілу,  $(C_1-C_6)$  алкіл- $O-C(=O)-(C_1-C_6)$  алкілу і  $Het-CH_2$ , в якому  $Het$  вибирають з 2-, 3- або 4-піридинілу, фурилу, тетрагідрофурилу, прімідилу, піразинілу, піразолілу, ізоксазолілу, тіофенілу і триазолілу, при умові, що (а) не більше, ніж одна з двох пунктирних ліній, в будь якій сполуці, може являти собою подвійний зв'язок, (б) коли  $Z$  є  $(H, H)$ ,  $X$  є  $CH_2$ , (в) коли  $Z$  є киснем або сіркою і  $X$  є  $CHR^1$ ,  $R^1$  повинен бути воднем, (г) коли  $Z$  є сіркою і  $X$  є  $NR^1$ ,  $R^1$  повинен бути воднем, і (д) один з  $R^3$  і  $R^4$  повинен бути  $Het-CH_2$ , і (г) сполука IV



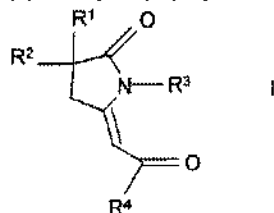
і фармацевтично прийнятні солі вказаних вище сполук

2 Фармацевтична композиція згідно з п 1, в якій інгібітор HMG CoA редуктази вибирають з групи, що містить аторвастатин, правастатин, ловастатин, компактин, флувастатин і симвастатин, і фармацевтично прийнятні солі вказаних вище сполук

3 Спосіб лікування раку або доброякісних проліферативних хвороб у ссавців, що полягає у призначенні згаданому ссавцю фармацевтичної композиції згідно з будь-яким з пунктів 1 або 2

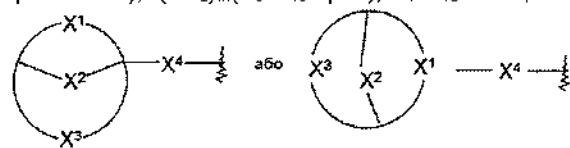
4 Фармацевтична композиція для інгібування не-

нормального росту клітин у ссавців, що містить інгібітор ФТази, інгібітор HMG CoA редуктази і фармацевтично прийнятний носій, в який інгібітор ФТази і інгібітор HMG CoA редуктази присутні в кількостях, що роблять композицію ефективною для інгібрування ненормального росту клітин, і в який інгібітор ФТази вибирають з (а) сполуки формули I



в якій

$R^1$  і  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що містить -  $(CH_2)_p(5-10$  членний гетероцикл), -  $(CH_2)_p(C_6-C_{10}$  арил), аліл, пропаріл і  $C_1-C_6$  алкіл, в яких  $p$  приймає значення від 0 до 3, згадиний алкіл і алкільний замісник згаданих  $R^1$  і  $R^2$  груп, необов'язково, заміщені від 1 до 3  $R^9$  замісників, арил і гетероциклічний замісник згаданих  $R^1$  і  $R^2$  груп, необов'язково, заміщені від 1 до 3 замісниками, вибраними з галогену і  $R^9$ ,  $R^3$  є -  $(CH_2)_m(1$ - або 2-адамантил), -  $(CH_2)_m(C_3-C_{10}$  циклоалкіл), -  $(CH_2)_m(C_6-C_{10}$  арил),  $C_1-C_{10}$  алкіл,



(A)

(B)

в яких  $m$  приймає значення від 0 до 6, і згаданий циклоалкіл і алкіл, необов'язково, містять 1 або 2 подвійні або потрійні зв'язки,

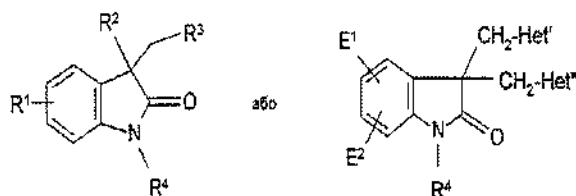
$X^1$ ,  $X^2$  і  $X^3$  кожний незалежно  $C_1-C_7$  алкілен, що необов'язково, містить 1 або 2 подвійні або потрійні зв'язки,  $X^4$  є зв'язком або  $C_1-C_7$  алкіленом, що необов'язково, містить 1 або 2 подвійні або потрійні зв'язки, і в формулі (B), замісник  $X^4$  приєднаний до будь-якого атома вуглецю в  $X^1$  заміснику,

$R^4$  є  $C_6-C_{10}$  арилом, 5-10 членним гетероциклом або  $C_1-C_6$  алкілом, де  $R^4$  групи, необов'язково, заміщені від 1 до 3  $R^5$  замісників,

кожний  $R^5$  незалежно вибирають з групи, що містить галоген, нітро, ціано, феніл, -  $C(O)OR^6$ , -  $SO_2NR^6R^7$ , -  $NR^6R^8$ , -  $C(O)R^6$ , -  $OR^6$ , -  $C(O)NR^6R^8$ , -  $OC(O)NR^6R^8$ , -  $NR^8C(O)NR^6R^8$ , -  $NR^8C(O)R^6$ , -  $NR^8C(O)O(C_1-C_4$  алкіл), -  $C(NR^8)NR^6R^8$ , -  $C(NCN)NR^6R^8$ , -  $C(NCN)S(C_1-C_4$  алкіл), -  $NR^8C(NCN)S(C_1-C_4$  алкіл), -  $NR^8C(NCN)NR^6R^8$ , -  $NR^8SO_2(C_1-C_4$  алкіл), -  $S(O)_n(C_1-C_4$  алкіл), в яких  $n$  приймає значення від 0 до 2, -  $NR^8C(O)C(O)NR^6R^8$ , -  $NR^8C(O)C(O)R^6$ , тiazоліл, імідазоліл, оксазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл і  $C_1-C_4$  алкіл, необов'язково заміщений від 1 до 3 атомами фтору, кожний  $R^6$  і  $R^7$  незалежно водень або  $C_1-C_4$  алкіл, кожний  $R^8$  незалежно  $R^6$  або -  $OR^6$ , і,

кожний  $R^9$  незалежно вибирають з ціано,  $R^6$ , -  $OR^6$ , -  $OC(O)R^6$ , -  $C(O)OR^6$ , -  $C(O)NR^6R^7$ , -  $NR^6R^7$ , -  $NR^6R^8$ , -  $SO_2NR^6R^7$  і  $C_1-C_4$  алкіл, заміщений гідрокси,

(б) сполуки формули IIA або IIB



IIA

IIB

в яких

$R^1$  - водень, галоген (наприклад, хлор, фтор, бром або йод), ціано, гідрокси, нітро, трифторметил, -  $NHR^5$ , -  $NR^5R^5$ ,  $R^5$ , -  $OR^5$  або -  $S(O)_mR^5$ ,

$R^2$  є -  $(CH_2)_nY$  або -  $OCOR^5$ ,

$R^3$  є 4-, 3-, або 2-пиридил, піримідил, піразиніл, 2-фтор-4-пиридил або 3-фтор-4-пиридил,

$R^4$  є 1-адамантил або 2-адамантил,

$Y$  - водень, гідрокси, аміно, ціано, -  $NHR^5$ , -  $NR^5R^5$ , -  $NHCOR^5$ , -  $NHCO_2R^5$ , галоген,  $OR^5$ , -  $S(O)_mR^5$ , -  $CO_2H$ , -  $CO_2R^5$ , -  $CONR^5R^5$ , -  $CONHR^5$ , -  $CONH_2$ , -  $COR^5$ , -  $CH=CHCO_2R^5$ , -  $OCOR^5$ , феніл, феніл, заміщений  $W$ , -  $C=CCO_2R^5$ , -  $CH=CHR^5$  або -  $C=CR^5$ ,

кожний  $R^5$  незалежно,  $(C_1-C_4)$  розгалужений або нерозгалужений алкіл, феніл або бензил, в який згаданий феніл і фенільний фрагмент, згаданого бензилу можуть, необов'язково, бути заміщені галогеном, гідрокси, нітро, ціано, аміно,  $(C_1-C_4)$  розгалуженим або нерозгалуженим алкілом,  $(C_1-C_4)$  розгалуженим або нерозгалуженим алкокси, фенілом, бензилом,  $(C_1-C_4)$  алкіламіно, ді[( $C_1-C_4$ ) алкіл]аміно або -  $S(O)_m(C_1-C_4)$  розгалуженим або нерозгалуженим алкілом,

кожний  $W$ , незалежно, галоген,  $R^5$ , гідрокси, -  $OR^5$ , нітро, аміно, -  $NHR^5$ , -  $NR^5R^5$ , ціано або -  $S(O)_mR^5$ ,  $m$  дорівнює 0, 1 або 2,

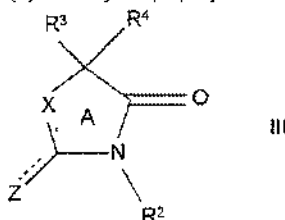
$n$  приймає значення від 1 до 7,

$p$  дорівнює 0 або 1,

$E^1$  і  $E^2$  вибирають, незалежно, з водню, галогену,  $(C_1-C_3)$  алкілу, гідрокси,  $(C_1-C_3)$  алкокси, нітро, трифторметилу, ціано, аміно,  $(C_1-C_3)$  алкіламіно і ді[( $C_1-C_3$ ) алкіл]аміно,

$Het'$  і  $Het''$  вибирають, незалежно, з 6 членного гетероциклічного кільця, що містить від одного до чотирьох атомів азоту в структурі кільця, необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з  $(C_1-C_3)$  алкілу, галогену, гідрокси,  $(C_1-C_3)$  алкокси, аміно,  $(C_1-C_3)$  алкіламіно і ді[( $C_1-C_3$ ) алкіл]аміно,

(в) сполуки формули III



III

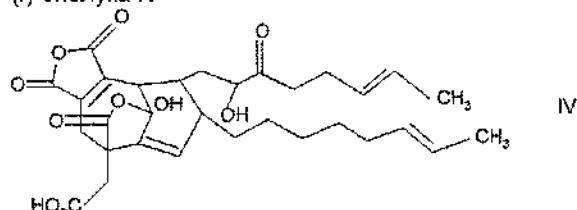
в якій

обидві пунктирні лінії, необов'язково, являють собою подвійний зв'язок,

$Z$  є киснем або сіркою, коли він зв'язаний подвійним зв'язком з кільцем А, тоді  $Z$  є гідроксигрупою,  $(C_1-C_{10})$  алкіл-S-,  $(C_1-C_{10})$  алкіл-SO-,  $(C_1-C_{10})$  алкіл-SO<sub>2</sub>-, адамант-2-ил-S-, нафтил-S-, бензил-S-, фе-

ніл- $C(=O)CH_2-S-$ ,  $(C_1-C_6)$  алкіл- $O-C(=O)-CH_2-S-$  або  $(H, H)$  (тобто,  $Z$  являє собою два атоми водню, кожний з яких одинарним зв'язком приєднаний до атому вуглецю кільця  $A$ ), коли  $Z$  одинарний зв'язок в кільці  $A$ , і коли згадані настільний, фенільний і фенільний замісник згаданого бензилу можуть, необов'язково, бути заміщені від одного до трьох замісників, незалежно вибраних з  $(C_1-C_6)$  алкілу, необов'язково, заміщеного від 1 до 3 атомами фтору,  $(C_1-C_6)$  алкокси, необов'язково, заміщеного від одного до трьох атомів фтору, галогену (наприклад, хлор, фтор, бром або йод), аміно,  $(C_1-C_6)$  алкіламіно,  $[ди(C_1-C_6)$  алкіл]аміно, ціано, нітро,  $(C_1-C_6)$  алкіл- $SO_n$ , в якій  $n$  дорівнює нулю, одному або двом,  $-COOH$ ,  $-COO(C_1-C_6)$  алкілу і  $-C(O)NH(C_1-C_6)$  алкілу,  $X \in NR^1$  або  $CHR^1$ ,  $R^1 \in$  воднем,  $(C_1-C_6)$  алкілом або  $(C_1-C_6)$  алкілфенілом, коли кільце  $A$  насичене (наприклад, коли кільце  $A$  не містить подвійних зв'язків) і  $R^1$  відсутній, коли кільце  $A$  містить подвійний зв'язок,  $R^2$  вибирають з нафтилу, фенілу,  $(C_1-C_6)$  алкілфенілу, 1-адамантилу, 2-адамантилу,  $(C_1-C_8)$  розгалуженого або нерозгалуженого алкілу,  $(C_3-C_{10})$  циклоалкілу і  $(C_8-C_{30})$  біциклічного або трициклічного алкілу, в яких згадані  $(C_3-C_{10})$  циклоалкіл і  $(C_8-C_{30})$  біциклічний або трициклічний алкіл можуть, необов'язково, бути заміщені гідроксигрупою, і в яких згадані адамантільні групи можуть, необов'язково, бути заміщені від одного до трьох замісників, незалежно вибраних з  $(C_1-C_6)$  алкілу, галогену або гідрокси, і  $R^3$  і  $R^4$ , незалежно, вибирають з бензилу, в якому фенільний фрагмент згаданого бензилу може, не-

обов'язково, бути заміщений аміно або нітрогрупою, водню, фенілу,  $(N=C)-(C_1-C_6)$  алкілу,  $(C_1-C_6)$  алкіл- $O-C(=O)-(C_1-C_6)$  алкілу і  $Het-CH_2$ , в якому  $Het$  вибирають з 2-, 3- або 4-піридинілу, фурилу, тетрагідрофурилу, піримідилу, піразинілу, піразолілу, ізоксазолілу, тіофенілу і триазолілу, при умові, що (а) не більше, ніж одна з двох пунктирних ліній, в будь-якій сполучці, може являти собою подвійний зв'язок, (б) коли  $Z \in (H, H)$ ,  $X \in CH_2$ , (в) коли  $Z \in$  киснем або  $(H, H)$  і  $X \in CHR^1$ ,  $R^1$  повинен бути воднем, (г) коли  $Z \in$  сіркою і  $X \in NR^1$ ,  $R^1$  повинен бути воднем, і (д) один з  $R^3$  і  $R^4$  повинен бути  $Het-CH_2$ , і (г) сполука IV



і фармацевтично прийнятні солі вказаних вище сполук

5 Фармацевтична композиція згідно з п 4, в якій інгібітор HMG CoA редуктази вибирають з групи, що містить аторвастатин, правастатин, ловастатин, компактин, флувастатин і симвастатин, і фармацевтично прийнятні солі вказаних вище сполук

6 Спосіб інгибування ненормального росту клітин у ссавців, що полягає у призначенні згаданому ссавцю фармацевтичної композиції згідно з будь-яким пунктом 4 або 5

Цей винахід стосується використання інгібіторів фарнезилтрансферази (ФТаз) в комбінації з інгібіторами гідроксиметилглутарил коензиму А (HMG CoA) редуктази для лікування раку у ссавців

Онкогени - це гени, що кодують протеїнові компоненти шляхів сигнальної трансдукції, у випадку активації яких відбувається ненормальне стимулювання росту клітин і митоз. Експресія онкогену в клітинах, що ростуть, приводить до змін в клітинах, що характеризуються здатністю клітин до росту на м'якому агарі і росту клітин у вигляді щільного локусу, в якому відсутні контакти інгибування, як в трансформованих клітинах

Мутації і/або надекспресія деяких онкогенів часто пов'язується з раком у людей і іншими захворюваннями, що викликані ненормальним (наприклад, нерегульованим) ріст клітин. Наприклад, ріст доброякісних і злоякісних пухлин може бути викликаний експресією, що активується Ras онкогеном або активується Ras протеїном, іншим геном, ніж той, що був підданий онкогенній мутації. Ненормальний ріст клітин, що відбувається в доброякісних і злоякісних клітинах інших проліферативних захворювань може викликатися ненормальною активацією Ras. Видозмінені онкогенні форми Ras часто знаходять в багатьох людських ракових утвореннях, найбільш переважно, в біль-

шості ніж 50% колоній і панкреатичних карцином (Kohl et al, Science, Vol 260, 1834 до 1837, 1993). Ras онкогени експресують в приблизно в 40% твердих злоякісних пухлин, що є несприятливими до звичайної хіміотерапії. K-Ras ізоформа експресує приблизно в 90% панкреатичних пухлин і приблизно 40% ректальних і легеневих ракових утворень. H-Ras ізоформа експресує в приблизно 40% головних і шийних ракових утворень. N-Ras ізоформа експресує в більшості ракових утворень щитовидної залози і приблизно 25% гострих проявлень мєєлоїдної лейкемії. Для того, щоб одержати потенціал, що перетворює нормальні клітини у ракові клітини або доброякісні клітини, що показують ненормальний розвиток, як визначено нижче, попередники Ras онкопротеїнів повинні бути піддані фарнезилації цистеїнового залишку, розташованого з карбоксильного кінця тетрапептиду. Інгібітори ферменту, що каталізують цю модифікацію, фарнезилпротеїнтрансфераза, є досить корисною для використання в якості антиракового агента для пухлин, в яких Ras відповідає за зміни в клітині

K-Ras ізоформа може бути двічі фарнезилювана і гераніл-геранілювана в непошкоджених клітинах. Потенційні інгібітори фарназил ферменту (ФТаз), що є високоселективними для ФТаз проти геранілгеранілтрансферази I (3ОТаз I) можуть бути нездатні до блокування прениляції мутантно-

го K-Ras і таким чином, неефективним до інгібування росту експресуємих K-Ras пухлинних клітин.

Представлений винахідник знайшов, що призначення малих доз інгібітору HMG CoA редуктази в комбінації з протеїном селективним інгібітором ФТази веде до блокування K-Ras прениляції і K-Ras функції, також як H-Ras прениляції і функції. Активність протеїнпренилтрансферази ФТази і GGТази і залежить від концентрації ізопреноїдного субстрату, фарнезил- і геранілгераніл-пірофосфату, відповідно Мевалонат - перший зафіксований інтермедіат ізопреноїдного шляху і його синтез залежить від активності HMG CoA редуктази. Такі сполуки, як ловастатин і компактні, які міцно зв'язуються з HMG CoA редуктазою, блокують утворення мевалонату і таким чином блокують ізопреноїдний шлях. Вони таким чином інгібують як ФТазу, так і GGТазу I.

Терапевтична ефективність сполук двох вищезгаданих класів лікарських засобів (інгібітор ФТази і інгібітор HMG CoA редуктази) є синергічною. Представлений винахідник знайшов, що спільне призначення інгібітору ФТази і інгібітору HMG CoA редуктази сприяє зменшенню кількості кожного з препаратів, їх комбінація, як і очікувалось є ефективною у випадках, коли окремо, кожний з агентів, є неефективним.

Японська патентна публікація JP 7316076A, що була опублікована 5 грудня, 1995, розкриває антипухлинну фармацевтичну композицію, що містить лімонен, який не є інгібітором ФТази і ловастатин, що є інгібітором HMG CoA редуктази, і показує зменшення об'єднаних мевалонових кислот-похідних ізопренових сполук в Ras і Ras залежних протеїнах.

Представлений винахід стосується фармацевтичної композиції для лікування раку або доброякісних проліферативних хвороб у ссавців, що включає інгібітор ФТази, інгібітор HMG CoA редуктази і фармацевтичне прийнятний носій, в якій активні інгредієнти такої композиції (наприклад, інгібітор ФТази і інгібітор HMG CoA редуктази) присутні в кількостях, що робить композицію ефективною при лікуванні раку або доброякісних проліферативних хвороб.

Цей винахід також стосується способу лікування раку або доброякісних проліферативних хвороб у ссавців, включаючи людину, що полягає у призначенні згаданому ссавцю ефективною антипухлинної або антипроліферативної кількості фармацевтичної композиції, що містить інгібітор ФТази, інгібітор HMG CoA редуктази і фармацевтичне прийнятний носій.

Цей винахід також стосується способу лікування раку або доброякісних проліферативних хвороб у ссавців, включаючи людину, що полягає у призначенні згаданому ссавцю інгібітору ФТази і інгібітору HMG CoA редуктази у кількості, при якій комбінація цих двох активних агентів ефективна для лікування раку або доброякісних проліферативних хвороб.

Цей винахід також стосується фармацевтичної композиції для інгібування ненормального росту клітин у ссавців, включаючи людину, що включає інгібітор ФТази, інгібітор HMG CoA редуктази і фармацевтичне прийнятний носій, в якій активні ін-

гредієнти такої композиції (наприклад, інгібітор ФТази і інгібітор HMG CoA редуктази) присутні в кількостях, що робить композицію ефективною для інгібування ненормального росту клітин.

Цей винахід також стосується способу інгібування ненормального росту клітин у ссавців, включаючи людину, що полягає у призначенні згаданому ссавцю інгібітору ФТази і інгібітору HMG CoA редуктази в кількості, при якій комбінація цих двох активних агентів ефективна для інгібування ненормального росту клітин.

Під терміном "лікування", що використовується тут, слід розуміти попередження, або уповільнення розвитку, або інгібування прогресуючих захворювань, для яких цей термін використовується.

Під терміном "ненормальний ріст клітин", що використовується тут, слід розуміти ріст клітин, що не залежить від нормальних регуляторних механізмів (наприклад, втрата механізму контролю). Що розуміють під ненормальним ростом (1) пухлинні клітини експресовані активованим Ras онкогеном, (2) пухлинні клітини, в яких активується Ras протеїн, і як результат онкогенні мутації в інших генах, і (3) доброякісні і злоякісні пухлини інших проліферативних захворювань, в яких зустрічається аберація Ras активація.

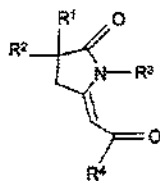
Прикладами таких доброякісних проліферативних захворювань є псоріаз, доброякісні простатичні гіпертрофії і повторні стенози.

Пацієнти, що можуть лікуватись інгібітором ФТази в комбінації з інгібітором HMG CoA редуктази, згідно з способами цього винаходу або використовуючи фармацевтичні композиції винаходу включають, наприклад, пацієнтів, яким поставлено діагноз рак легень, рак кісток, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови і шиї, шкірні або внутрішньоочні меланоми, рак черевини, рак яєчників, рак прямої кишки, рак анального області, рак шлунку, рак товстої кишки, рак грудної клітини, пнеоморфні пухлини (наприклад, саркоми черевини, карцинома фалопієвих труб, карцинома ендометрию, карцинома шийки, карцинома піхви або карцинома вульви), хвороба Ходжкінса, рак стравоходу, рак малої кишки, рак ендокринної системи (наприклад, рак щитовидної залози, парашитовидної залози або надниркових залоз), саркоми м'яких тканин, рак сечовивідних шляхів, рак пенісу, рак простати, хронічна або гостра лейкемія, дитячі тверді пухлини, лімфоцитарні лімфоми, рак крові, рак нирок або сечоводу (наприклад, карцинома клітин нирок, карцинома ниркової лоханки) або неоплазми центральної нервової системи (наприклад, первинна лімфома ЦНС, пухлини спинної вісі, глиоми основи мозку або гістариома аденони).

Як зазначено вище, пацієнти, що можуть лікуватись інгібітором ФТази в комбінації з інгібітором HMG CoA редуктази згідно з способами цього винаходу або з використанням фармацевтичних композицій винаходу, також включають пацієнтів, що страждають від ненормального росту клітин.

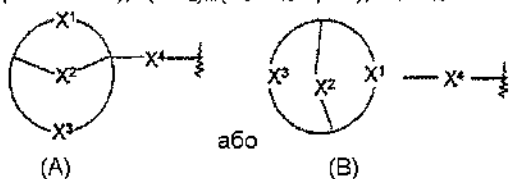
Більш специфічне втілення цього винаходу стосується вищезгаданих фармацевтичних композицій і способів лікування, в яких інгібітор ФТази вибирають з

(а) сполуки формули



в якій  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибирають з групи, що містить  $-(CH_2)_p(5-10$  членний гетероцикл),  $-(CH_2)_p(C_6-C_{10}$  арил), аліл, пропарпл і  $C_1-C_6$  алкіл, в яких  $p$  приймає значення від 0 до 3, згаданий алкіл і алкільний замісник згаданих  $R^1$  і  $R^2$  груп, необов'язково, заміщені від 1 до 3  $R^9$  замісників, арил і гетероциклічний замісник згаданих  $R^1$  і  $R^2$  груп, необов'язково, заміщені від 1 до 3 замісників вибраних з галогену і  $R^9$ ,

$R^3 \in -(CH_2)_m(1- \text{або } 2\text{-адамантил}), -(CH_2)_m(C_3-C_{10} \text{ циклоалкіл}), -(CH_2)_m(C_6-C_{10} \text{ арил}), C_1-C_{10} \text{ алкіл},$



в яких  $t$  приймає значення від 0 до 6, і згаданий циклоалкіл і алкіл, необов'язково, містять 1 або 2 подвійні або потрійні зв'язки,

$X^1, X^2$  і  $X^3$  кожний незалежно  $C_1-C_7$  алкілен, що необов'язково, містить 1 або 2 подвійні або потрійні зв'язки,  $X^4 \in$  зв'язком або  $C_1-C_7$  алкіленом, що необов'язково, містить 1 або 2 подвійні або потрійні зв'язки, і в формулі (B), замісник  $X^4$  приєднаний до  $X^1$  замісника, до будь якого атому вуглецю в  $X^1$  замісника,

$R^4 \in C_6-C_{10}$  арилом, 5-10 членним гетероциклом або  $C_1-C_6$  алкілом, де  $R^4$  групи, необов'язково, заміщені від 1 до 3  $R^5$  замісників,

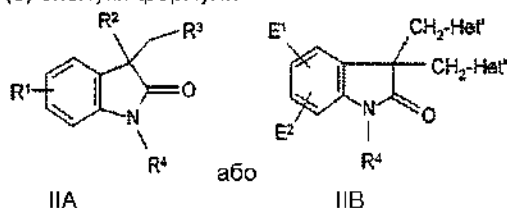
кожний  $R^5$  незалежно вибирають з групи, що містить галоген, нітро, ціано, феніл,  $-C(O)OR^6$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^8$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-OR^6$ ,  $-C(O)NR^6R^8$ ,  $-OC(O)NR^6R^8$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^8$ ,  $-NR^6C(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)O(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ ,  $-C(NR^6)NR^6R^8$ ,  $-C(NCN)NR^6R^8$ ,  $-C(NCN)S(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ ,  $-NR^6C(NCN)NR^6R^8$ ,  $-NR^6SO_2(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ ,  $-S(O)_n(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ , в яких  $n$  приймає значення від 0 до 2,  $-NR^6C(O)C(O)NR^6R^8$ ,  $-NR^6C(O)C(O)R^6$ , тiazоліл, імідазоліл, оксазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл і  $C_1-C_4$  алкіл, необов'язково заміщений від 1 до 3 атомів фтору,

кожний  $R^6$  і  $R^7$  незалежно водень або  $C_1-C_4$  алкіл,

кожний  $R^8$  незалежно  $R^6$  або  $-OR^6$ , і,

кожний  $R^9$  незалежно вибирають з ціано,  $R^6$ ,  $-OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^8$ ,  $-SO_2NR^6R^7$  і  $C_1-C_4$  алкіл заміщений гідрокси,

(б) сполуки формули



в яких

$R^1$  - водень, галоген (наприклад, хлор, фтор, бром або йод), ціано, гідрокси, нітро, трифторметил,  $-NHR^5$ ,  $-NR^5R^5$ ,  $R^5$ ,  $-OR^5$  або  $-S(O)_m-R^5$ ,

$R^2 \in -(CH_2)_n-Y$  або  $-OCOR^5$ ,

$R^3 \in 4-, 3-, \text{або } 2\text{-піридил, піримідиніл, } 2\text{-фтор-4-піридил або } 3\text{-фтор-4-піридил},$

$R^4 \in 1\text{-адамантил або } 2\text{-адамантил},$

$Y$  - водень, гідрокси, зміню, ціано,  $-NHR^5$ ,  $-NR^5$ ,  $-NHCOR^5$ ,  $-NHCO_2R^5$ , галоген,  $OR^5$ ,

$-S(O)_mR^5$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^5$ ,  $-CONR^5R^5$ ,  $-CONHR^5$ ,  $-CONH_2$ ,  $-COR^5$ ,  $-CH=CHCO_2R^5$ ,  $-OCOR^5$ , феніл,

феніл, заміщений  $W$ ,  $-C=CCO_2R^5$ ,  $-CH=CHR^5$  або  $-C=CR^5$ ,

кожний  $R^5$ , незалежно,  $(C_1-C_4)$  розгалужений або нерозгалужений алкіл, феніл або бензил, в якій згаданий феніл і фенільний фрагмент, згаданого бензилу можуть, необов'язково, бути заміщені галогеном, гідрокси, нітро, ціано, зміню,  $(C_1-C_4)$  розгалуженим або нерозгалуженим алкілом,  $(C_1-C_4)$  розгалуженим або нерозгалуженим алкокси, фенілом, бензилом,  $(C_1-C_4)$ алкіламіно, ди[( $C_1-C_4$ )алкіл]аміно або  $-S(O)_m-(C_1-C_4)$  розгалуженим або нерозгалуженим алкілом,

кожний  $W$ , незалежно, галоген,  $R^5$ , гідрокси,  $-OR^5$ , нітро, зміню,  $-NHR^5$ ,  $-NR^5R^5$ , ціано, або  $-S(O)_2-R^5$ ,

$m$  дорівнює 0, 1 або 2,

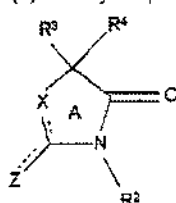
$n$  приймає значення від 1 до 7,

$p$  дорівнює 0 або 1,

$E^1$  і  $E^2$  вибирають, незалежно, з водню, галогену,  $(C_1-C_3)$ алкілу, гідрокси,  $(C_1-C_3)$ алкокси, нітро, трифторметилу, ціано, аміно,  $(C_1-C_3)$ алкіламіно і ди[( $C_1-C_3$ )алкіл]аміно,

$He^1$  і  $He^2$  вибирають, незалежно, з 6 членного гетероциклічного кільця, що містить від одного до чотирьох атомів азоту в структурі кільця, необов'язково заміщений одним замісником вибраним з  $(C_1-C_3)$ алкілу, галогену, гідрокси,  $(C_1-C_3)$ алкокси, аміно,  $(C_1-C_3)$ алкіламіно і ди[( $C_1-C_3$ )алкіл]аміно,

(в) сполуки формули



в якій,

обидві пунктирні лінії, необов'язково, представляють собою подвійний зв'язок,

$Z \in$  киснем або сіркою, коли подвійний зв'язок присутній в кільці  $A$  тоді  $Z \in$  гідрокси групою,  $(C_1-C_{10})$ алкіл- $S$ ,  $(C_1-C_{10})$ алкіл- $SO$ ,  $(C_1-C_{10})$ алкіл- $SO_2$ , адамант-2-іл- $S$ , нафтил- $S$ , бензил- $S$ , феніл- $C(=O)CH_2-S$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $O-C(=O)-CH_2-S$  або  $(H,H)$  (наприклад,  $Z$  представляє два атоми водню, кожний з яких одинарним зв'язком приєднаний до атому вуглецю кільця  $A$ ), коли  $Z$  одинарний зв'язок в кільці  $A$ , і коли згадані нафтильний і фенільний фрагмент згаданого бензилу можуть, необов'язково, бути заміщені від одного до трьох замісників, незалежно вибраних з  $(C_1-C_6)$ алкілу, необов'язково, заміщеного від одного до трьох атомів фтору,  $(C_1-C_6)$ алкокси, необов'язково, заміщеного від одного до трьох атомів фтору, галогену (наприклад,

хлор, фтор, бром або йод), аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, [ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]аміно, ціано, нітро, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-SO<sub>n</sub>, в якій n дорівнює нулю, одному або двом, -COOH, -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл і -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл,

X і NR<sup>1</sup> або CHR<sup>1</sup>,

R<sup>1</sup> є воднем, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілфенілом, коли кільце A насичене (наприклад, коли кільце A не містить подвійних зв'язків) і R<sup>1</sup> відсутній, коли кільце A містить подвійний зв'язок,

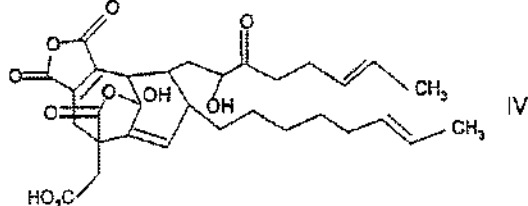
R<sup>2</sup> вибирають з нафтилу, фенілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілфенілу, 1-адамантилу, 2-адамантилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) розгалуженого або нерозгалуженого алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) циклоалкілу і (C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>) біциклічного або трициклічного алкілу, в яких згадані (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) циклоалкіл і (C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>) біциклічний або трициклічний алкіл можуть, необов'язково, бути заміщені гідроксигрупою, і в якій згадані адамантильні групи можуть, необов'язково, бути заміщені від одного до трьох замісників, незалежно вибраних з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, галогену або гідрокси,

і R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup>, незалежно, вибирають з бензилу, в якому фенільний фрагмент згаданого бензилу може, необов'язково, бути заміщений зміню або нітрогрупою, водень, феніл, (N=C)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-O-C(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл і Het-CH<sub>2</sub>, в якому Het вибирають з

2-, 3- або 4-піридинілу, фурилу, тетрагідрофурилу, прімідинілу, піразинілу, піразолілу, ізоксазолілу, тіофенілу і триазолілу,

при умові, що (а) не більше ніж одна з двох пунктирних ліній, в будь якій сполуці, може являти собою подвійний зв'язок, (б) коли Z є (H, H), X є CH<sub>2</sub>, (в) коли Z є киснем або (H, H) і X є CHR<sup>1</sup>, R<sup>1</sup> повинен бути воднем, (г) коли Z є сіркою і X є NR<sup>1</sup>, R<sup>1</sup> повинен бути воднем, і (д) один з R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> повинен бути Het-CH<sub>2</sub>, і

(г) сполука



і фармацевтичне прийнятні солі вказаних вище сполук

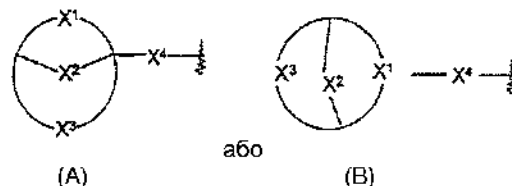
Інше, більш специфічне втілення цього винаходу, стосується будь якої

вищезгаданої фармацевтичної композиції і способів лікування, в яких інгібітор ФТази вибирають з сполуки формули I, зазначеної вище, в якій R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> обидва -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (5-10 членний гетероцикл), в якому n дорівнює 1 або 2

Інше, більш специфічне втілення цього винаходу, стосується будь якої вищезгаданої фармацевтичної композиції і способів лікування, в яких інгібітор ФТази вибирають з сполуки формули I, зазначеної вище, в якій R<sup>3</sup> є -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> (пінан), в якому m дорівнює 0,1 або 2, і, більш переважно, коли R<sup>3</sup> є пінаметилом

Інше, більш специфічне втілення цього винаходу, стосується будь якої вищезгаданої фармацевтичної композиції і способів лікування, в яких

інгібітор ФТази вибирають з сполуки формули I, зазначеної вище, в якій R<sup>3</sup> є



в яких X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> і X<sup>4</sup> такі, як зазначено вище

Інше, більш специфічне втілення цього винаходу, стосується будь якої вищезгаданої фармацевтичної композиції і способів лікування, в яких інгібітор ФТази вибирають з сполуки формули I, зазначеної вище, в якій R<sup>4</sup> є фенілом, необов'язково, заміщеним від 1 до 3 R<sup>5</sup> замісників

Інше, більш специфічне втілення цього винаходу, стосується будь якої вищезгаданої фармацевтичної композиції і способів лікування, в яких інгібітор ФТази вибирають з сполуки вказаної нижче

2-[2-(4-бромфеніл)-2-оксоетиліден]-5,5-біс-піридин-4-ілметил-3-(2,6,6-триметил-біцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)імідазолідин-4-он,  
4-[[5-оксо-4,4-біс-піридин-4-ілметил-1-(2,6,6-триметилбіцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)-імідазолідин-2-ілден]ацетил]бензонітрил,  
2-[2-(4-хлорфеніл)-2-оксоетиліден]-5,5-біс-піридин-4-ілметил-3-(2,6,6-триметил-біцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)імідазолідин-4-он,  
2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2-оксоетиліден]-5,5-біс-піридин-4-ілметил-3-(2,6,6-триметил-біцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)імідазолідин-4-он,  
2-[2-(3-нітрофеніл)-2-оксоетиліден]-5,5-біс-піридин-4-ілметил-3-(2,6,6-триметил-біцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)імідазолідин-4-он,  
2-[2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетиліден]-5,5-біс-піридин-4-ілметил-3-(2,6,6-триметил-біцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)імідазолідин-4-он,  
2-[2-(3-метоксифеніл)-2-оксоетиліден]-5,5-біс-піридин-4-ілметил-3-(2,6,6-триметил-біцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)імідазолідин-4-он,  
2-[2-(2-метоксифеніл)-2-оксоетиліден]-5,5-біс-піридин-4-ілметил-3-(2,6,6-триметил-біцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)імідазолідин-4-он,  
2-(2-біфеніл-4-іл-2-оксоетиліден)-5,5-біс-піридин-4-ілметил-3-(2,6,6-триметил-біцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)імідазолідин-4-он,  
2-(2-нафтален-2-іл-2-оксоетиліден)-5,5-біс-піридин-4-ілметил-3-(2,6,6-триметил-біцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)імідазолідин-4-он,  
2-[2-(4-фторфеніл)-2-оксоетиліден]-5,5-біс-піридин-4-ілметил-3-(2,6,6-триметил-біцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)імідазолідин-4-он,  
2-[2-(2,4-дифторфеніл)-2-оксоетиліден]-5,5-біс-піридин-4-ілметил-3-(2,6,6-триметил-біцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)імідазолідин-4-он,  
4-[[5-оксо-4,4-біс-піридин-4-ілметил-1-(2,6,6-триметилбіцикло[3,1 1]гепт-3-ілметил)-імідазолідин-2-ілден]ацетил]бензонітрил,  
2-[2-(4-нітрофеніл)-2-оксоетиліден]-5,5-біс-піридин-4-ілметил-3-(2,6,6-триметил-біцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)імідазолідин-4-он,  
2-[2-оксо-2-фенілетиліден]-5,5-біс-піридин-4-ілметил-3-(2,6,6-триметил-біцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)імідазолідин-4-он,

2-(2-оксо-2-[4-(2H-тетразол-5-іл)феніл]етиліден)-5,5-біс-піридин-4-ілметил-3-(2,6,6-триметил-біцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)імідазолідин-4-он,  
 3-[[5-оксо-4,4-біс-піридин-4-ілметил-1-(2,6,6-триметилбіцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)-імідазолідин-2-ілден]ацетил]бензонтрил, етиловий естер 4-[[5-оксо-4,4-біс-піридин-4-ілметил-1-(2,6,6-триметил-біцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)імідазолідин-2-ілден]ацетил]бензойної кислоти,  
 2-[2-оксо-2-(4-трифторметилфеніл)етиліден)-5,5-біс-піридин-4-ілметил-3-(2,6,6-триметилбіцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)імідазолідин-4-он,  
 2-[2-(4-метансульфонілфеніл)-2-оксоетиліден]-5,5-біс-піридин-4-ілметил-3-(2,6,6-триметилбіцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)імідазолідин-4-он,  
 4-[[1-(6,6-диметилбіцикло[3 1 1]гепт-2-ілметил)-5-оксо-4,4-біс-піридин-4-ілметил-імідазолідин-2-ілден]ацетил]бензонтрил,  
 4-[[1-біцикло[2 2 2]оліс-1-ілметил-5-оксо-4,4-біс-піридин-4-ілметилімідазолідин-2-ілден]ацетил]бензонтрил,  
 4-[[1-(2-етил-6,6-диметилбіцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)-5-оксо-4,4-біс-піридин-4-ілметилімідазолідин-2-ілден]ацетил]бензонтрил,  
 4-[[1-(2-бензил-6,6-диметилбіцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)-5-оксо-4,4-біс-піридин-4-ілметилімідазолідин-2-ілден]ацетил]бензонтрил,  
 4-[[1-(2-ізопропеніл-6,6-диметилбіцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)-5-оксо-4,4-біс-піридин-4-ілметилімідазолідин-2-ілден]ацетил]бензонтрил,  
 4-[[1-(2-ізопропіл-6,6-диметилбіцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)-5-оксо-4,4-біс-піридин-4-ілметилімідазолідин-2-ілден]ацетил]бензонтрил,  
 4-[[1-(2-(1-метоксиіміноетил)-6,6-диметилбіцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)-5-оксо-4,4-біс-піридин-4-ілметилімідазолідин-2-ілден]ацетил]бензонтрил,  
 4-[[1-(6,6-диметил-2-метиленбіцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)-5-оксо-4,4-біс-піридин-4-ілметилімідазолідин-2-ілден]ацетил]бензонтрил,  
 4-[[1-(2-гідрокси-2-гідроксиметил-6,6-диметилбіцикло[3 1 1]гепт-3-ілметил)-5-оксо-4,4-біс-піридин-4-ілметилімідазолідин-2-ілден]ацетил]бензонтрил,  
 3-третбутил-2-(2-оксо-2-фенілетиліден)-5,5-біс-піридин-4-ілметилімідазолідин-4-он,  
 4-[[1-(2,2-диметилпропіл)-5-оксо-4,4-біс-піридин-4-ілметил-імідазолідин-2-ілден]ацетил]бензонтрил,  
 4-[[1-(2-адамантан-1-ілетил)-5-оксо-4,4-біс-піридин-4-ілметилімідазолідин-2-ілден]ацетил]бензонтрил,  
 3-циклогексил-2-(2-оксо-2-фенілетиліден)-5,5-біс-піридин-4-ілметилімідазолідин-4-он,  
 4-[[1-адамантан-1-ілметил-5-оксо-4,4-біс-піридин-4-ілметилімідазолідин-2-

ілден]ацетил]бензонтрил,  
 4-[[1-(1-циклогексилметил-5-оксо-4,4-біс-піридин-4-ілметилімідазолідин-2-ілден]ацетил]бензонтрил,  
 3-гексил-2-(2-оксо-2-фенілетиліден)-5,5-біс-піридин-4-ілметил-імідазолідин-4-он  
 3-нафтапен-1-іл-2-(2-оксо-2-фенілетиліден)-5,5-біс-піридин-4-ілметилімідазолідин-4-он,  
 3-адамантан-1-іл-2-(2-оксо-2-фенілетиліден)-5,5-біс-піридин-4-ілметилімідазолідин-4-он,  
 3-адамантан-1-іл-2-[2-(4-нітрофеніл)-2-оксоетиліден]-5,5-біс-піридин-4-ілметил-імідазолідин-4-он,  
 4-[[1-(1-бензил-5-оксо-4,4-біс-піридин-4-ілметилімідазолідин-2-ілден]ацетил]-бензонтрил,  
 4-[[1-аліл-5-оксо-4,4-біс-піридин-4-ілметилімідазолідин-2-ілден]ацетил]бензонтрил,  
 4-[[1-(1-метил-5-оксо-4,4-біс-піридин-4-ілметилімідазолідин-2-ілден]ацетил]-бензонтрил,  
 4[[1-(2,2-діетоксиетил)-5-оксо-4,4-біс-піридин-4-ілметилімідазолідин-2-ілден]ацетил]бензонтрил,  
 4-[[1-(1-адамантан-2-ілметил-5-оксо-4,4-біс-піридин-4-ілметилімідазолідин-2-ілден]ацетил]бензонтрил,  
 4-[[1-(1-адамантан-2-іл-5-оксо-4,4-біс-піридин-4-ілметилімідазолідин-2-ілден]ацетил]-бензонтрил,  
 4-[[5-оксо-1-феніл-4,4-біс-піридин-4-ілметилімідазолідин-2-ілден]ацетил]-бензонтрил,  
 та,  
 4-[[4-третбутилфеніл-5-оксо-4,4-біс-піридин-4-ілметилімідазолідин-2-ілден]ацетил]-бензонтрил, і фармацевтичне прийнятні солі таких сполук  
 Інше, більш специфічне втілення цього винаходу, стосується будь якої вищезгаданої фармацевтичної композиції і способів лікування, в яких інгібітор HMG CoA редуктази, що міститься в таких композиціях або використовується в способах вибирають з групи, що містить аторвастатин, правастатин, ніацин, гемфіброзил, клофібрат, ловастатин, флувастатин, сімвастатин і компактин, і фармацевтичне прийнятні солі вищезгаданих сполук  
 Інше, більш специфічне втілення цього винаходу, стосується будь якої вищезгаданої фармацевтичної композиції і способів лікування, в яких інгібітором HMG CoA редуктази, що міститься в таких композиціях або використовується в способах є аторвастатин  
 Інше, більш специфічне втілення цього винаходу, стосується будь якої вищезгаданої фармацевтичної композиції і способів лікування, в яких інгібітором HMG CoA редуктази, що міститься в таких композиціях або використовується в способах є ловастатин  
 Інше, більш специфічне втілення цього винаходу, стосується будь якої вищезгаданої фармацевтичної композиції і способів лікування, в яких інгібітор ФТази, що міститься в таких композиціях або використовується в способах вибирають з  
 (а) сполуки формули ІІА, як зазначено вище, в яких R<sup>3</sup> є 4-піридіном, 4-піримідинілом або 2-фтор-4-піридіном,  
 (б) сполуки формули ІІА, як зазначено вище, в яких R<sup>2</sup> є -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Y,



(в) сполуки формули IIA, як зазначено вище, в яких  $R^2$  є  $-(CH_2)_nY$  і значення  $n$  лежать в інтервалі від 1 до 5,

(г) сполуки формули IIA або IIB, як зазначено вище, в яких кожний  $R^1$ ,  $E^1$ ,  $E^2$  і  $R^4$ , якщо вони присутні, є атомами водню, і

(д) сполуки формули IIA, як зазначено вище, в яких  $R^2$  є  $-(CH_2)_nY$ ,  $R^1$  4-піридиллом, 4-пиримідинилом або 2-фтор-4-піридиллом,  $R^5$  є  $(C_1-C_2)$  алкілом і  $Y$  є  $-CO_2R^5$ , ціано,  $-CONHR^4$ ,  $CH=CHCO_2R^5$  або  $-OCOR^5$ ,

Інше, більш специфічне втілення цього винаходу, стосується будь-якої вищезгаданої фармацевтичної композиції і способів лікування, в яких інгібитором ФТази, що міститься в таких композиціях або використовується в способах не є лімонен або d-лімонен

Під терміном "алкіл", що використовується тут, якщо не вказано інше, розуміють насичений моновалентний вуглеводневий радикал, що має розгалужену, нерозгалужену або циклічну будову або їх комбінацію

Під терміном "галоген", що використовується тут, розуміють хлор, фтор, бром або йод

Вищезгадані сполуки формул I, IIA, IIB, III та IV можуть містити один або більшу кількість хіральних центрів і таким чином можуть існувати в 2 або більшій кількості енантіомерних і діастеріомерних форм. Під вищевказаним визначенням слід розуміти, що в сполуки формули I, IIA, IIB, III та IV включені всі енантіомери, діастеріомери і інші стереоізомери цих сполук, і що очевидно всі їх суміші

В наступних цитуємих документах згадуються сполуки, що проявляють активність інгібіторів ФТази і які можуть бути використані в комбінації з інгібітором HMG CoA редуктази в фармацевтичних композиціях і способах цього винаходу, а також описуються способи одержання деяких з них. Міжнародна патентна заявка PCT/US92/11292, що була подана в US і опублікована 22 липня 1993, під номером WO 93/14085, Патент US 4,876,259, виданий 24 жовтня 1989, Патент US H1345 виданий 2 серпня 1994, Патент US 5,260,332, виданий 9 листопада 1993, Патент US 5,262,435, виданий 16 листопада 1993, Патент US 5,369,125, виданий 29 листопада 1994, Міжнародна патентна публікація WO 93/24633, опублікована 9 грудня 1993, Міжнародна патентна публікація WO 94/03597, опублікована 17 лютого 1994, Міжнародна патентна публікація WO 94/16069, опублікована 21 червня 1994, G. L. Button, et al., 209 Національні збори американського хімічного товариства, Анахайм, Каліфорнія, 2 - 6 квітня, 1995, розділ медична хімія Med Chem, Abs No 032, Міжнародна патентна публікація WO 95/00497, опублікована 5 січня 1995, Патент US 5,260,479, опублікований 9 листопада 1993, Міжнародна патентна публікація WO 95/10514, Міжнародна патентна публікація WO 95/10515, Міжнародна патентна публікація WO 95/10516, Міжнародна патентна публікація WO 95/12572, опублікована 11 травня 1995, Міжнародна патентна публікація, WO 95/11917, опублікована 4 травня 1995, Міжнародна патентна публікація WO 94/26723, опублікована 24 листопада 1994, Міжнародна патентна публікація WO 95/25086, опублікована 21 вересня 1995, Kanda et al.,

AFMC, Міжнародний медично-хімічний симпозиум AIMECS 95, Токіо, Японія, Постер, P7M153, 4 вересня 1995, Міжнародна патентна публікація WO 96/10037, опублікована 4 квітня 1996, Міжнародна патентна публікація 96/10035, опублікована 4 квітня 1996, Міжнародна патентна публікація WO 96/10034, опублікована 4 квітня 1996, Міжнародна патентна публікація WO 96/10011, опублікована 6 квітня 1996, Міжнародна патентна публікація WO 96/10011, опублікована 6 квітня 1996, Міжнародна патентна публікація WO 96/09821, опублікована 4 квітня 1996, Міжнародна патентна публікація WO 96/09820, опублікована 4 квітня 1996, Quin et al., 211 Національні збори американського хімічного товариства, Новий Орлеан, Луїзіана, 24 - 28 березня 1996, Лекції, COMP 012, 24 березня 1996, Міжнародні патентні публікації WO 96/06609 та WO 96/06604, обидві опубліковані 7 березня 1996, Європейська патентна заявка EP 698,593, опублікована 14 лютого 1996, Hartman, G. D., 14 Міжнародний симпозиум медичної хімії, Маастрихт, Нідерланди, 8 - 12 вересня 1996, Лекція, SL-08 3, 10 вересня 1996, Міжнародна патентна публікація WO 96/30363, опублікована 3 жовтня 1996, Міжнародна патентна публікація WO 96/30343, опублікована 3 жовтня 1996, Міжнародна патентна публікація WO 97/03050, Міжнародна патентна публікація WO 94/26723, опублікована 24 жовтня 1994, Міжнародна патентна заявка PCT/IB95/00189, що була подана в US 20 березня, Патентна публікація US 08/236,743, з датою подачі 29 березня 1994, попередня американська публікація, що мала назву "Адамантил заміщені оксидоли в якості фармацевтичних агентів", подана 28 травня 1996, винахідниками R.A. Volkmann та J.P. Lyssikatos, Патент US 5,350,867, виданий 27 вересня 1994, Патент US 5,352,705, виданий 4 жовтня 1994, Патент US 5,565,489, виданий 15 жовтня 1996, Європейська патентна заявка EP 750,609, опублікована 2 січня 1997, Європейська патентна заявка 461,869, опублікована 18 грудня 1991, та Міжнародна патентна публікація 96/21456, опублікована 18 липня 1996

В наступних цитуємих документах згадуються сполуки, що проявляють активність інгібіторів HMG CoA редуктази і які можуть бути використані в комбінації з інгібіторами ФТази в фармацевтичних композиціях і способах цього винаходу, а також описуються способи одержання деяких з них. Патент US 4,681,893, виданий 21 липня 1987, Патент US 5,273,995, виданий 28 грудня 1993, Патент US 5,385,929, виданий 31 січня 1995, Патент US 4,957,971, виданий 18 вересня 1990, Патент US 5,102,893, виданий 7 квітня 1992, Патент US 4,957,940, виданий 18 вересня 1990, Патент US 4,950,675, виданий 21 серпня 1990, Патент US 4,929,620, виданий 29 травня 1990, Патент US 4,923,861, виданий 8 травня 1990, Патент US 4,906,657, виданий 6 березня 1990, Патент US 4,868,185, виданий 19 вересня 1989, Патент US 5,124,482, виданий 23 червень 1992, Патент US 5,003,080, виданий 26 березня 1991, Патент US 5,097,045, виданий 17 березня 1992, Патент US 5,149,837, виданий 22 вересня 1992, Патент US 4,906,624, виданий 6 березня 1990, Патент US 4,761,419, виданий 2 серпня 1988, Патент US

4,735,950, виданий 5 квітня 1988, Патент US 4,808,621, виданий 28 лютого 1989, Патент US 4,647,576, виданий 3 березня 1987, Патент US 5,118,882, виданий 2 червня 1992, Патент US 5,214,197, виданий 25 травня 1993, Патент US 5,321,046, виданий 14 червня 1994, Патент US 5,260,440, виданий 9 листопада 1993, та Патент US 5,208,258, виданий 4 травня 1993, Патент US 5,369,125, виданий 29 листопада 1994, Патент US H1345, виданий 2 серпня 1994, Патент US 5,262,435, виданий 16 листопада 1993, та Патент US 5,260,332, виданий 9 листопада 1993, Британська патентна публікація GB 2,055,100, опублікована 25 лютого 1981, Патент US 4,499,289, виданий 12 лютого 1983, Патент US 4,645,854, виданий 24 лютого 1987, Патент US 4,613,610, виданий 23 вересня 1986, Патент US 4,668,699, виданий 6 травня 1987, Патент US 4,851,436, виданий 25 липня 1989, Патент US 4,678,808, виданий 7 липня 1987, Патент US 4,772,626, виданий 20 вересня 1988, Патент US 4,855,321, виданий 8 серпня 1989, Європейська патентна заявка EP 244364, опублікована 4 листопада 1987, Патент US 4,766,145, виданий 23 серпня 1988, Патент US 4,876,279, виданий 24 жовтня 1989, Патент US 4,847,306, виданий 11 липня 1989, Патент US 5,049,696, виданий 17 вересня 1991, Європейська патентна заявка EP 245,990, опублікована 19 листопада 1987, Європейська патентна заявка EP 251,625, опублікована 7 січня 1988, Патент US 4,719,229, опублікована 12 січня 1988, Японська патентна публікація 63014722, опублікована 21 лютого 1988, Патент US 4,736,064, виданий 5 квітень 1988, Патент US 4,738,982, виданий 19 квітня 1988, Патент US 4,845,237, виданий 4 липня 1989, Європейський патент EP 306,263, виданий 18 березня 1992, Патент US 5,026,708, виданий 25 червня 1991, Патент US 4,863, 957, виданий 5 вересня 1989, Патент US 4,946,841, виданий 7 серпня 1990, Європейський патент 339358, виданий 13 липня 1994, Патент US 4,937,264, виданий 26 червня 1998, Патент US 4,876,366, виданий 24 жовтня 1989, Патент US 4,921,974, виданий 1 травня 1990, Патент US 4,963,538, виданий 16 жовтня 1990, Патент US 5,130,306, виданий 14 липня 1992, Патент US 4,900,754, виданий 13 лютого, 1990, Патент US 5,026,698, виданий 25 червня 1991, Патент US 4,977,161, виданий 11 грудня 1990, Патент US 4,927,851, виданий 22 травня 1990, Європейська патентна заявка EP 373,507, опублікована 20 червня 1990, Патент US 4,939,143, виданий 3 червня 1990, Патент US 4,939,159, виданий 3 липня 1990, Патент US 4,940,727, виданий 10 липня 1990, Патент US 5,116,870, виданий 26 травня 1992, Австралійський патент AU 635,545, виданий 25 березня 1993, Патент US 5,088,391, виданий 24 березня 1992, Патент US 5,294,724, виданий 15 березня 1994, Патент US 5,001,255, виданий 19 березня 1991, Патент US 5,149,834, виданий 22 вересня 1992, Патент US 5,089,523, виданий 18 лютого 1992, Європейська патентна заявка EP 485,265 опублікована 8 січня 1992, Патент US 5,476,846, виданий 19 грудня 1995, Патент US 5,321,046, виданий 14 червня 1994, Патент US 5,106,992, виданий 21 квітня 1992, Патент US 5,347,039, виданий 13 ве-

ресня 1994, Японська патентна публікація 4193836, опублікована 13 липня 1992, Британська патентна публікація 2253787, опублікована 23 вересня 1992, Патент US 5,411,969, виданий 23 травня 1995, Японська патентна публікація 4,356,435, опублікована 10 грудня 1992, Патент US 5,266,707, виданий 30 листопада 1993, Патент US 5,455,247, виданий 3 жовтня 1995, Патент US 5,475,029, виданий 12 грудня 1995, Патент US 5,591,772, виданий 7 січня 1997, Патент US 5,286,746, виданий 15 лютого 1994, Японська патентна публікація JP 7089898, опублікована 4 квітня 1995, Європейська патентна заявка EP 677,039, опублікована 18 жовтня 1995 та Міжнародна патентна публікація 96/08248, опублікована 21 березня 1996

Цей винахід стосується обох способів лікування раку, в яких Інгібітор ФТазі і інгібітор HMG CoA редуктази призначаються разом, і як частина цього винаходу у вигляді фармацевтичних композицій, а також способів, в яких обидва активні агенти призначаються окремо, і як частина цього винаходу, у вигляді схеми дозування, призначеного для одержання позитивного результату від комбінованої терапії. Підходяща схема дозування - це кількість призначеної кожної дози і специфічний інтервал між прийняттям доз кожного активного агенту, що залежить від суб'єкту, якому призначено лікування, типу раку або ненормального росту клітин і жорсткості умов. У виконанні представленого винаходу, інгібітор ФТазі призначається в кількостях, що зазначені в літературі, або іншими словами, що вважаються ефективними, для призначення такої сполуки, в якості єдиного активного агенту для лікування раку або інгібування ненормального росту клітин, і інгібітор HMG CoA редуктази призначався в кількості від приблизно однієї четвертої до однієї другої кількості описаної в літературі, або іншими словами, вважається ефективною для призначення такої сполуки, в якості єдиного активного агенту для лікування гіперхолестеролемії. Наприклад, у виконанні представлених винаходів, інгібітори ФТазі формули I, IIA, IIB and III зазвичай призначаються з розрахунку на дорослу людину з вагою 70кг в кількості, що лежить в інтервалі від приблизно 0,005 до приблизно 0,6мг на кг ваги тіла в день суб'єкта, що піддається лікуванню, у вигляді єдиничних або розділених доз, і інгібітор HMG CoA редуктази аторвастатин зазвичай призначається в кількості, що лежить в інтервалі від приблизно 0,07 до приблизно 3,6 мг на кг ваги тіла в день, в єдиничній або розділеній дозі. Але можуть мати місце варіації в залежності від виду тварини, до якої застосовується лікування, її індивідуальної відповіді на згаданий медикамент, також як і від виду вибраної фармацевтичної рецептури, часу та інтервалу в якому відбувається таке призначення. В деяких випадках рівні доз нижче нижньої межі згаданого вище інтервалу, можуть бути більше ніж адекватні, в інших випадках можуть бути використані, без вищє яких негативних сторонніх ефектів, рівні доз вищє добової межі, при умові, що такі більші дози призначаються декількома меншими дозами, що приймаються протягом дня.

Для інгібіторів ФТазі і інгібіторів HMG CoA ре-

дуктази, що використовуються в фармацевтичних композиціях і способах цього винаходу в подальшому буде використовуватись термін "терапевтичні агенти". Терапевтичні агенти можуть призначатись оральним або перентеральним шляхом. Композиції, що містять інгібітор ФТази і інгібітор HMG CoA редуктази в основному призначаються протягом дня орально або перентерально, у вигляді одиничних або розділених доз, таким чином, що загальна кількість призначеного активного агенту співпадає з вищезгаданими принципами.

Терапевтичні агенти можуть бути призначені самостійно або в комбінації з фармацевтичне прийнятними носіями або розчинниками будь-яким з попередньо вказаних шляхів, і такі призначення можуть бути проведені в одноразовій або багаторазовій дозах. Більш конкретно, нові терапевтичні агенти даного винаходу можуть бути призначені у великій кількості різних дозованих форм, тобто, вони можуть бути скомбіновані з різними фармацевтично прийнятними носіями у формі таблеток, капсул, пігулок, твердих льодяників, порошків, спреїв, кремів, бальзамів, супозиторіїв, желе, гелів, паст, лосьйонів, мазей, водних суспензій, розчинів для ін'єкцій, еліксирів, сиропів і їм подібні. Такі носії включають тверді розбавники або наповнювачі, стерильне водне середовище та різні нетоксичні органічні розчинники і т.д. Більш того, оральні фармацевтичні композиції можуть бути прийнятне підсопложжені і/або ароматизовані. Загалом, терапевтично ефективні сполуки даного винаходу присутні в таких дозованих формах з рівнями концентрації, що лежать в межах від приблизно 5,0ваг % до 70ваг %.

Для орального призначення таблетки, що містять різноманітні екіпієнти, такі як мікрокристалічна целюлоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, гідрофосфат кальцію та гліцин можуть бути використані разом різноманітними дезінтегрантами, такими як крохмаль (переважно кукурудзяний, картопляний або тапіоковий крохмаль), алгінатова кислота та певні комплексні силікати, разом зі зв'язуючими гранулювання, такими як полівінілпіролідон, цукроза, желатин та акація. Додатково змащуючі агенти, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію та тальк, є часто дуже корисними для цілей таблетування. Тверді композиції подібного типу можуть також бути застосовані як наповнювач в желатинових капсулах, переважні матеріали, у цьому зв'язку, також включають лактозу або молочний цукор, а також поліетиленглікол з великою молекулярною вагою. Коли для орального призначення бажані водні суспензії і/або еліксири, активний інгредієнт може бути скомбінований з різноманітними підсоложуючими або ароматизуючими агентами, забарвлюючими речовинами або барвниками і, якщо це бажано, емульсифікуючими і/або суспендуючими агентами, а також з разом з такими розчинниками, як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин та різні подібні їх комбінації.

Для парентерального призначення можуть бути застосовані розчини терапевтичного агенту в кунжутному чи арахісовому маслі, або у водному пропіленгліколі. Водні розчини повинні бути придатне забуферені, якщо це необхідно, і рідкий роз-

чинник спочатку робиться ізотонічним. Такі водні розчини придатні для призначення у вигляді внутрішньовенних ін'єкцій. Масляні розчини придатні для призначення у вигляді внутрішньосуглобових, внутрішньом'язових та підшкірних ін'єкцій. Одержання всіх цих розчинів в стерильних умовах виконується за стандартними фармацевтичними методиками, добре відомими фахівцю в даній галузі.

Активність терапевтичних сполук в якості інгібіторів ФТази визначали по їх здатності, порівняно з контрольними, інгібувати ФТазу *in vitro*. Ця методика описується нижче.

Одержану неочищену ФТазу, що містилась в цитозольній фракції гомогенізованих мозкових тканин використовували для скрінінгу сполук в 96-шарунковому форматі дослідження. Цитозольна фракція одержується гомогенізацією приблизно 40г свіжих тканин в 100мл суміші буферу сахароза/MgCl<sub>2</sub>/EDTA (використовуючи гомогенізатор Dounce, 10 - 15 струшувань), центрифугували 1000 грам гомогенату протягом 10 хвилин при 4G, 17000 грам надосадкової рідини повторно центрифугували протягом 15 хвилин при 4G і одержану надосадкову рідину збирали. Цю надосадкову рідину розводили одержуючи кінцеву концентрацію 50mM Трис HCl (pH 7,5), 5mM DTT, 0,2 M KCl, 20mM ZnCl<sub>2</sub>, 1mM PMSF і 178000 грам центрифугували протягом 90 хвилин при 4G. Супернатант, зазначений як "неочищена ФТаза" використовували для визначення концентрації протеїну, аліквоти і зберігали при -70°C.

Дослідження проводили вимірюючи *in vitro* інгібування людської ФТази використовуючи модифікований метод описаний в Amersham LifeScience використовуючи спорядження Farnesyl transferase (3H) Scintillation Proximity Assay (SPA) (TRKQ 7010). Активність ензиму ФТази визначали в об'ємі 100мл, що містить 50mM N-(2-гідроксиетил) піперазин-N-(2-етансульфоновий кислоти) (HEPES), pH 7,5, 30mM MgCl<sub>2</sub>, 20mM KCl, 5mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 5mM дітотреполу (DTT), 0,01% Тритон X-100, 5% диметилсульфоксид (ДМСО), 20мг неочищеної ФТази, 0,12mM [3H]-фарнезилфосфату ([3H]-FPP 36000дпм/пмоль Amersham LifeScience), і 0,2mM біотинильованого Ras пептиду KTKCVIS (Bt-KTKCVIS), в якому N-функція біотинильована в альфа аміногрупі і який синтезований і очищений BEXP на місці. Реакцію розпочинали додаванням ферменту і завершували додаванням EDTA (додається у вигляді STOP реагенту на приладі TRKQ 7010) через 45 хвилин інкубації при 37°C. Пренильований і непренильований Bt-KTKCVIS одержували додаванням 10мл стептавідин-покритих SPA намістинок (TRKQ 7010) на комірку і витримуванням реакційної суміші протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Кількість радіоактивних зв'язаних з SPA намістинок визначали використовуючи MicroBeta 1450 платівковий лічильник. При цих умовах дослідження, активність ферменту є лінійною функцією відносно до концентрації акцептору пренильної групи, Bt-KTKCVIS, і неочищеної ФТази, але насичений відповідним донором пренілу, FPP. Час досліджуємої реакції також є лінійною залежністю.

Тестуємі сполуки, як прийнято розчиняли в

100% ДМСО. Інгибування активності фарнезилтрансферази визначали розрахунком відсотку загальною кількості обробленого фарнезипу в присутності тестуємої сполуки відносно її загальної кількості в контрольних комірках (в яких відсутній інгібітор). Значення  $IC_{50}$  - це концентрація необхідна для одержання половинної фарнезиляції Bt-KTKCVIS, і визначається виходячи з дози-відповіді.

Флуоресцентні дослідження активності ФТази можуть бути проведені використовуючи скрінінг інгібіторів ФТази, як описано в Британській патентній публікації GB 2,267,966, опублікованій 22 грудня 1983.

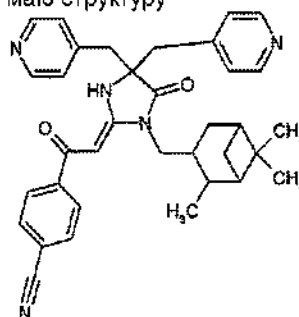
Активність деяких терапевтичних агентів в якості інгібіторів HMG CoA редуктази може бути визначена за методикою описаною Dugan et al, *Arch Biochem Biophys*, (1972), 152, 21-27. В цьому методі рівень активності HMG-CoA ферменту на стандартних лабораторних щурах підвищується при призначенні щурам харчів, що містили 5% холестерину протягом чотирьох днів, після якої щурів умертвляли. Печінки щурів гомогенізували і визначали загальну кількість холестерол- $^{14}$ С-ацетату в неомилених жирах гомогенізованої печінки щурів. Визначали мікромолярну концентрацію сполуки, що потрібна для 50% інгибування стеролсинтази за одну годину, і виражали за допомогою значення  $IC_{50}$ .

Другий метод (що має назву COR) описаний T. Kita, et al, *J Clin Invest*, (1980) 66 1094-1100. В цьому методі, вимірювали кількість  $^{14}$ С-HMG-CoA перетвореної в  $^{14}$ С мевалонат в присутності одержаного очищеного ферменту HMG-CoA редуктази. Визначали мікромолярну концентрацію сполуки, що потрібна для 50% інгибування холестеролсинтази, і виражали за допомогою значення  $IC_{50}$ .

Різноманітні способи цього винаходу можуть бути здійснені в частині, що стосується терапії і що включає призначення одного або більшої кількості антипухлинної речовини, наприклад, яку вибирають з мімотичних інгібіторів, наприклад, вінблас-

тин, алкілюючих агентів, наприклад, цисплатин, карбоплитин і циклофосфамід, антиметаболітів, наприклад, 5-фторуразил, цистозин арабінозид і гідроксисечовини, або, наприклад, один з переважних антиметаболітів описаний в Європейській патентній заявці № 239362, такий як N-{5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теноніл}-L-гутамінова кислота, інтеркалюючий антибіотик, наприклад, адриаміцин і блеомицин, ферменти, наприклад, аспаргіназа, інгібітори топоізомерази, наприклад, етопозид, модифікатори біологічної відповіді, наприклад, інтерферон, і антигормони, наприклад, антиестрогени такі, як 'NOLVADEX' (тамоксифен) або антиандроگени такі, як 'CASODEX' (4'-ціано-3-(4-фторфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропанонілід). Така терапія може бути здійснена шляхом стимуляції, послідовними або розділеними дозами індивідуальних терапевтичних компонентів. Згідно з цим аспектом винаходу, це передбачає фармацевтичний продукт, що містить фармацевтичне прийнятний носій, як описано вище, і крім того антипухлинний агент, як описано вище, один або обидва інгібітори HMG CoA редуктази і інгібітори ФТази.

Як вказано в Таблиці нижче, представлений винахідник показав, що ефективність сполуки 1, що має структуру



може бути підвищена мінімальною ефективною дозою ловастатину.

Таблиця

Синергічні ефекти ловастатину і сполуки 1 при обробці пренильованого K-ras 4B в непошкоджених клітинах

Сполука 1 [мкМ]	% Інгибування пренильованого OF K-Ras 4B*	
	КОНТРОЛЬ	+ 5мкМ ловастатину
0	0	23
0,1	0	56
1,0	0	83
10	0	96

\* Напівлпліт моношари NIH-3T3 трансфектантного перетриманого мутанту K-Ras 4B обробляли протягом 18 годин при температурі 37°C підвищуючи концентрацію CP-390,392 в присутності і у відсутності 5мкМ гідролізованого ловастатину. Клітини піддавали лізуванню в лізизному буфері RIPA (50мМ трис[гідроксиметил]амінометан, 0,15 М хлорид натрію, 1% диеоксихолат натрію, 1% Тритон X-100, 0,1% SDS, 0,25 азид натрію, pH 8,5), що містить 1мМ DTT (дитіотреїтол, Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) і інгібітори протеази (апротинін, леупептин, антрапаїн, пефаблок з кінцевою концентрацією 10мкг/мл, 2мкг/мл, 2мкг/мл і 50мкМ, відповідно, Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) і кип'ятили протягом 3 хвилин. Еквівалентну кількість протеїну (100мкг/лунку) розчиняли в 12,5% гелі SDS-PAGE і пропускали крізь мембрани імобілон-P (Integrated Separation Systems, Natick, MA). Мембрани імуномитили розчином 5мкг/мл моноклонального антитіла анти-Pan-ras (Ab-3) (Calbiochem, La Jolla, CA). Мітки інкубували кон'югатом пероксидази вторинного антитіпа і імуномічені Ras протеїни визначали удосконаленням хемілюмінесцентним методом (Amersham Life Products, Arlington Heights, IL). Денситометричним скануванням визначали відсоток пренильованого Ras, використовуючи MasterScan 3.0 (Scanalytics, Billerica, Massachusetts).