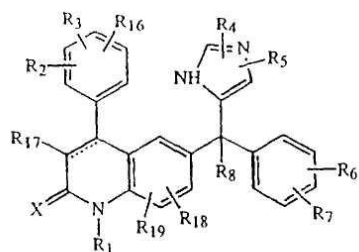
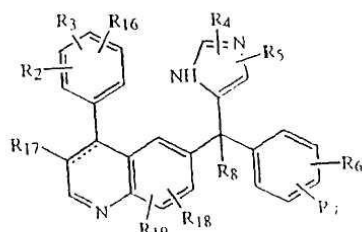


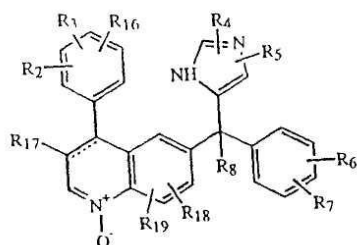
Цей винахід стосується виявлення того, що інгібітори фарнезил білок трансферази мають радіосенсибілізуючі властивості, що роблять їх корисними для отримання фармацевтичних композицій для призначення їх перед, в процесі та після опромінення пухлини при лікуванні раку *in vivo*. В WO-97/21701 описується отримання, складання рецептури та фармацевтичні властивості похідних(імідазоліл-5-ил)метил-2-хінолінону формул (I), (II) та (III), а також проміжних сполук формул (II) та (III), як інгібіторів фарнезил білок трансферази, що метаболізуються *in vivo* у сполуки формули (I). Сполуки формул (I), (II) та (III) надані як



(I)



(II)



(III)

фармацевтично прийнятні солі приєднання основи або кислоти та їх стереохімічно ізомерні форми, де пунктирні лінії позначають необов'язковий зв'язок;

X означає кисень або сірку;

R¹ означає водень, C₁₋₁₂алкіл, Ar¹, Ar²C₁₋₆алкіл, хінолінілC₁₋₆алкіл, піридилC₁₋₆алкіл, гідроксиC₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкіл, моно- або ди(C₁₋₆алкіл)аміноC₁₋₆алкіл, аміноC₁₋₆алкіл, або радикал формули -Alk¹-C(=O)-R⁹, -Alk¹-S(O)-R⁹ або -Alk¹-S(O)₂-R⁹.

Alk¹ означає C₁₋₆алкандиіл,

R⁹ означає гідрокси, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілокси, аміногрупу, C₁₋₈алкіламіногрупу або C₁₋₈алкіламіногрупу, заміщену C₁₋₆алкілоксикарбонілом;

R², R³ та R¹⁶ кожний незалежно є воднем, гідрокси, галогрупою, ціаногрупою, C₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілокси, гідроксиC₁₋₆алкілокси, C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкілокси, аміноC₁₋₆алкілокси, моно- або ди(C₁₋₆ алкіл)аміноC₁₋₆алкілокси, Ar¹, Ar²C₁₋₆алкіл, Ar²окси, Ar²C₁₋₆алкілокси, гідроксикарбонілом, C₁₋₆алкілоксикарбонілом, тригалометиллом, тригалометокси, C₂₋₆алкенілом, 4,4-диметилкоксазолілом; або в суміжних позиціях R² та R³, взяті разом можуть утворити бівалентний радикал формули

- O-CH₂-O- (a-1),
- O-CH₂-CH₂-O- (a-2),
- O-CH-CH- (a-3),
- O-CH₂-CH₂- (a-4),
- O-CH₂-CH₂-CH₂- (a-5) або
- CH=CH-CH=CH- (a-6)

R⁴ або R⁵ кожний незалежно є воднем, галогрупою, Ar¹, C₁₋₆алкілом, гідроксиC₁₋₆алкілом, C₁₋

алкілоксиС₁₋₆алкілом, С₁₋₆алкілокси, С₁₋₆алкілтіо, аміногрупою, гідроксикарбонілом, С₁₋₆алкілоксикарбонілом, С₁₋₆алкіл IS(O)С₁₋₆алкілом або С₁₋₆алкіл IS(O)₂ С₁₋₆алкілом;

R⁶ та R⁷ кожний незалежно є воднем, галогрупою, ціаногрупою, С₁₋₆алкілом, С₁₋₆алкілокси, Ar²окси, тригалометиллом, С₁₋₆алкілтіо, ди(С₁₋₆алкіл)аміногрупою або в суміжних позиціях R⁶ та R⁷, взяті разом, можуть утворити бівалентний радикал формули

-O-CH₂-O- (с-1), або

-CH=CH-CH=CH- (с-2);

R⁸ означає водень, С₁₋₆алкіл, ціаногрупу, гідроксикарбоніл, С₁₋₆алкілоксикарбоніл, С₁₋₆алкілкарбонілС₁₋₆алкіл, ціаноС₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкілоксикарбонілС₁₋₆алкіл, карбоксиС₁₋₆алкіл, гідроксиС₁₋₆алкіл, аміноС₁₋₆алкіл, моно- або ди(С₁₋₆алкіл)аміноС₁₋₆алкіл, імідазоліл, галоС₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкілоксиС₁₋₆алкіл, амінокарбонілС₁₋₆алкіл, або радикал формули

-O-R¹⁰ (b-1),

-S-R¹⁰ (b-2),

-N-R¹¹R¹² (b-3),

де R¹⁰ означає водень, С₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкілкарбоніл, Ar¹, Ar²С₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкілоксикарбонілС₁₋₆алкіл, або радикал або формулу -Alk²-OR¹³ або Alk²-NR¹⁴R¹⁵;

R¹¹ означає водень, С₁₋₁₂алкіл, Ar¹ або Ar² С₁₋₆алкіл;

R¹² означає водень, С₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкілкарбоніл, С₁₋₆алкілоксикарбоніл, С₁₋₆алкіламінокарбоніл, Ar¹, Ar²С₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкілкарбонілС₁₋₆алкіл, натуральну амінокислоту, Ar¹карбоніл, Ar²С₁₋₆алкілкарбоніл, амінокарбонілкарбоніл, С₁₋₆алкілоксиС₁₋₆алкілкарбоніл, гідрокси, С₁₋₆алкілокси, амінокарбоніл, ди(С₁₋₆алкіл)аміноС₁₋₆алкілкарбоніл, аміногрупу, С₁₋₆алкіламіногрупу, С₁₋₆алкілкарбоніламіногрупу, або радикал, або формулу -Alk²-OR¹³ або Alk²-NR¹⁴R¹⁵;

де Alk² означає С₁₋₆алкандил;

R¹³ означає водень, С₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкілкарбоніл, гідроксиС₁₋₆алкіл, Ar¹ або Ar²С₁₋₆алкіл;

R¹⁴ означає водень, С₁₋₆алкіл, Ar¹ або Ar²С₁₋₆алкіл;

R¹⁵ означає водень, С₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкілкарбоніл, Ar¹ або Ar²С₁₋₆алкіл;

R¹⁷ означає водень, галогрупу, ціаногрупу, С₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкілкарбоніл, Ar¹;

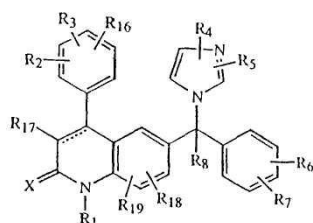
R¹⁸ означає водень, С₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкілокси або галогрупу;

R¹⁹ означає водень або С₁₋₆алкіл;

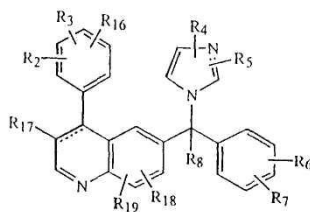
Ar¹ означає феніл або феніл, заміщенийС₁₋₆алкілом, гідрокси, аміногрупою, С₁₋₆алкілокси або галогрупою; та

Ar² означає феніл або феніл, заміщений С₁₋₆алкілом, гідрокси, аміногрупою, С₁₋₆алкілокси або галогрупою.

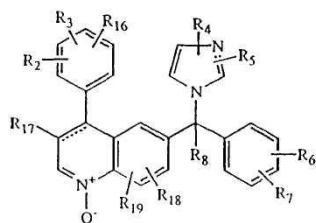
В WO-97/16443 описується отримання, складання рецептури та фармацевтичні властивості сполук формули (IV), а також проміжних сполук формул (V) та (VI), як інгібіторів фарнезил білок трансферази, що метаболізуються in vivo у сполуки формули (IV). Сполуки формул (IV), (V) та (VI) надані як



(IV)



(V)



(VI)

фармацевтично прийнятні солі приєднання основи або кислоти та їх стереохімічно ізомерні форми, де пунктирні лінії означають необов'язковий зв'язок;

X означає кисень або сірку;

R¹ означає водень, С₁₋₁₂алкіл, Ar¹, Ar²С₁₋₆алкіл, хінолінілС₁₋₆алкіл, піридилС₁₋₆алкіл, гідроксиС₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкілоксиС₁₋₆алкіл, моно- або ди(С₁₋₆алкіл)аміногрупу, С₁₋₆алкіл, аміноС₁₋₆алкіл, або радикал формули -Alk¹-C(=O)-R⁹, -Alk¹-S(O)-R⁹ або -Alk¹-S(O)₂-R⁹, Alk¹ означає С₁₋₆алкандил;

R⁹ означає гідрокси, С₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкілокси, аміно, С₁₋₈алкіламіногрупу або С₁₋₈алкіламіногрупу, заміщену С₁₋₆алкілоксикарбонілом;

R² та R³ кожний незалежно є воднем, гідрокси, галогрупою, ціаногрупою, С₁₋₆алкілом, С₁₋₆алкілокси,

гідроксиC₁₋₆алкілокси, C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкілокси, аміноC₁₋₆алкілокси, моно- або ди(C₁₋₆алкіл)аміноC₁₋₆алкілокси, Ar¹, Ar²C₁₋₆алкіл, Ar²окси, Ar²C₁₋₆алкілокси, гідроксикарбонілом, C₁₋₆алкілоксикарбонілом, тригалометиллом, тригалометокси, C₂₋₆алкенілом; або в суміжних позиціях R² та R³, взяті разом, можуть утворити бівалентний радикал формули

- O-CH₂-O- (a-1),
- O-CH₂-CH₂-O- (a-2),
- O-CH-CH- (a-3),
- O-CH₂-CH₂- (a-4),
- O-CH₂-CH₂-CH₂- (a-5) або
- CH=CH-CH=CH- (a-6);

R⁴ або R⁵ кожний незалежно є воднем, Ar¹, C₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілокси C₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілокси, C₁₋₆алкілтіо, аміногрупою, гідроксикарбонілом, C₁₋₆алкілоксикарбонілом, C₁₋₆алкілS(O)₂C₁₋₆алкілом або C₁₋₆алкіл S(O)₂ C₁₋₆алкілом;

R⁶ та R⁷ кожний незалежно є воднем, галогрупою, ціаногрупою, C₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілокси або Ar²окси;

R⁸ означає водень, C₁₋₆алкіл, ціаногрупу, гідроксикарбоніл, C₁₋₆алкілоксикарбоніл, C₁₋₆алкілкарбоніл C₁₋₆алкіл, ціаноC₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілоксикарбонілC₁₋₆алкіл, гідроксикарбонілC₁₋₆алкіл, гідроксиC₁₋₆алкіл, аміноC₁₋₆алкіл, моно- або ди(C₁₋₆алкіл)-аміноC₁₋₆алкіл, галоC₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкіл, амінокарбонілC₁₋₆алкіл, Ar¹, Ar² C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілтіо C₁₋₆алкіл;

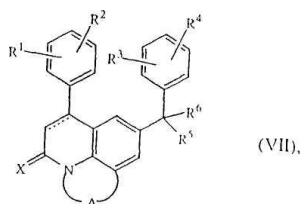
R¹⁰ означає водень, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілокси або галогрупу;

R¹¹ означає водень або C₁₋₆алкіл;

Ar¹ означає феніл або феніл, заміщений C₁₋₆алкілом, гідрокси, аміногрупою, C₁₋₆алкілокси або галогрупою; та

Ar² означає феніл або феніл, заміщений C₁₋₆алкілом, гідрокси, аміногрупою, C₁₋₆алкілокси або галогрупою.

В заявці РСТ/ЕР98/01296, поданій 3 березня 1998 описано приготування, складання рецептури та фармацевтичні властивості сполук формули (VII), як інгібіторів фарнезил білок трансфери, та



фармацевтично прийнятні солі приєднання основи або кислоти та їх стереохімічно ізомерні форми, де пунктирні лінії означають необов'язковий зв'язок;

X означає кисень або сірку;

-A- означає бівалентний радикал формули

- | | | | |
|--|--------|---------------------------------------|-----------|
| -CH-CH- | (a-1), | -CH ₂ -S- | (a-6) |
| -CH ₂ -CH ₂ - | (a-2), | -CH ₂ -CH ₂ -S- | (a-7) |
| -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | (a-3), | -CH=N- | (a-8) |
| -CH ₂ -O- | (a-4), | -N=N- | (a-9) або |
| -CH ₂ -CH ₂ -O | (a-5); | -CO-NH- | (a-10); |

де необов'язково один атом водню можна замінити на C₁₋₄алкіл або Ar¹;

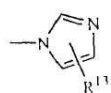
R¹ та R² кожний незалежно є воднем, гідрокси, галогрупою, ціаногрупою, C₁₋₆алкілом, тригалометиллом, тригалометокси, C₂₋₆алкенілом, C₁₋₆алкілокси гідроксиC₁₋₆алкілокси, C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкілокси, C₁₋₆алкілоксикарбонілом, аміноC₁₋₆алкілокси, моно- або ди(C₁₋₆алкіл)аміноC₁₋₆алкілокси, Ar², Ar²-C₁₋₆алкілом, Ar²-окси, Ar²-C₁₋₆алкілокси; або в суміжних позиціях R¹ та R², взяті разом, можуть утворити бівалентний радикал формули

- O-CH₃-O- (b-1),
- O-CH₂-CH₂-O (b-2),
- O-CH-CH (b-3),
- O-CH₂-CH₂- (b-4),
- O-CH₂-CH₂-CH₂- (b-5)або
- CH=CH-CH=CH- (b-6);

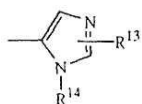
R³ та R⁴ кожний незалежно є воднем, галогрупою, ціаногрупою, C₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілокси, Ar³-окси, C₁₋₆алкілтіо, ди(C₁₋₆алкіл)аміногрупою, тригалометиллом, тригалометокси, або в суміжних позиціях R³ та R⁴, взяті разом, можуть утворити бівалентний радикал формули

- O-CH₂-O- (c-1),
- O-CH₂-CH₂-O- (c-2), або
- CH=CH-CH=CH- (c-3);

R⁵ є радикалом формули



(d-1),



(d-2),

де R¹³ кожний незалежно є воднем, галогрупою, Ar⁴, C₁₋₆алкілом, гідроксиC₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілокси, C₁₋₆алкілтіо, аміногрупою, C₁₋₆алкілоксикарбонілом, C₁₋₆алкілS(O)C₁₋₆алкілом або C₁₋₆алкілS(O)₂C₁₋₆алкілом;

R¹⁴ є воднем, C₁₋₆алкілом або ди(C₁₋₄алкіл)аміносульфонілом;

R⁶ є воднем, гідрокси, галогрупою, C₁₋₆алкілом, ціаногрупою, галоC₁₋₆алкілом, гідроксиC₁₋₆алкілом, ціаноC₁₋₆алкілом, аміноC₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілтіоC₁₋₆алкілом, амінокарбонілC₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілоксикарбоніл C₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілкарбоніл C₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілоксикарбонілом, моно- або ди(C₁₋₆алкіл)аміноC₁₋₆алкілом, Ar⁵, Ar⁵-C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкілом; або радикалом формули

-O-R⁷ (e-1),

-S-R⁷ (e-2),

N-R⁸R⁹ (e-3),

де R⁷ означає водень, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілкарбоніл, Ar⁶, Ar⁶C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілоксикарбонілC₁₋₆алкіл, або радикал формули -Alk-OR¹⁰, або -Alk-NR¹¹R¹²,

R⁸ означає водень, C₁₋₆алкіл, Ar⁷ або Ar⁷-C₁₋₆алкіл;

R⁹ означає водень, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілкарбоніл, C₁₋₆алкілоксикарбоніл, C₁₋₆алкіламінокарбоніл, Ar⁸, Ar⁸-C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілкарбонілC₁₋₆алкіл, Ar⁸-карбоніл, Ar⁸-C₁₋₆алкілкарбоніл, амінокарбоніл-карбоніл, C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкілкарбоніл, гідрокси, C₁₋₆алкілокси, амінокарбоніл, ди(C₁₋₆алкіл)аміноC₁₋₆алкілкарбоніл, аміногрупу, C₁₋₆алкіламіногрупу, C₁₋₆алкіл-карбоніламіногрупу, або радикал формули -Alk-OR¹⁰, або -Alk-NR¹¹R¹², де Alk означає C₁₋₆алкандііл;

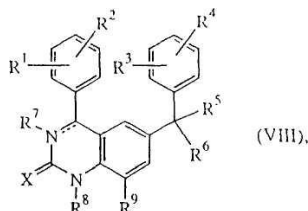
R¹⁰ означає водень, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілкарбоніл, гідрокси C₁₋₆алкіл, Ar⁹ або Ar⁹-C₁₋₆алкіл;

R¹¹ означає водень, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілкарбоніл, Ar¹⁰ або Ar¹⁰-C₁₋₆алкіл;

R¹² означає водень, C₁₋₆алкіл, Ar¹¹ або Ar¹¹-C₁₋₆алкіл; та

Ar¹ - Ar¹¹ кожний незалежно вибирається із фенілу або фенілу, заміщеного галогрупою, C₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілокси або триформетиллом.

В заявці РСТ/ЕР98/02357, поданій 17 квітня 1998, описано приготування, складання рецептури та фармацевтичні властивості сполук формули (VIII), як інгібіторів фарнезил білок трансферази,



(VIII),

фармацевтично прийнятні солі приєднання основи або кислоти та їх стереохімічно ізомерні форми, де пунктирні лінії означають необов'язковий зв'язок;

X означає кисень або сірку;

R¹ та R² кожний незалежно є воднем, гідрокси, галогрупою, ціаногрупою, C₁₋₆алкілом, тригалометиллом, тригалометокси, C₂₋₆алкенілом, C₁₋₆алкілокси, гідроксиC₁₋₆алкілокси, C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкілокси, C₁₋₆алкілоксикарбонілом, аміноC₁₋₆алкілокси, моно- або ди(C₁₋₆алкіл)аміноC₁₋₆алкілокси, Ar¹, Ar¹C₁₋₆алкілом, Ar¹окси, Ar¹C₁₋₆алкілокси;

R³ та R⁴ кожний незалежно є воднем, галогрупою, ціаногрупою, C₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілокси, Ar¹окси, C₁₋₆алкілтіо, ди(C₁₋₆алкіл)аміногрупою, тригалометиллом або тригалометокси;

R⁵ є воднем, галогрупою, C₁₋₆алкілом, ціаногрупою, галоC₁₋₆алкілом, гідроксиC₁₋₆алкілом, ціаноC₁₋₆алкілом, аміноC₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілтіоC₁₋₆алкілом, амінокарбонілC₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілоксикарбонілC₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілкарбонілC₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілоксикарбонілом, моно- або ди(C₁₋₆алкіл)аміноC₁₋₆алкілом, Ar¹, Ar¹-C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкілом; або радикалом формули

-O-R¹⁰ (a-1),

-S-R¹⁰ (a-2),

N-R¹¹R¹² (a-3),

де R¹⁰ означає водень C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілкарбоніл, Ar¹, Ar¹C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілоксикарбонілC₁₋₆алкіл, або радикал формули -Alk-OR¹³, або -Alk-NR¹⁴R¹⁵,

R¹¹ означає водень, C₁₋₆алкіл, Ar¹ або Ar¹C₁₋₆алкіл;

R¹² означає водень, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілкарбоніл, C₁₋₆алкілоксикарбоніл, C₁₋₆алкіламінокарбоніл, Ar¹, Ar¹C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілкарбоніл C₁₋₆алкіл, Ar¹карбоніл, Ar¹C₁₋₆алкілкарбоніл, амінокарбоніл-карбоніл, C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкілкарбоніл, гідрокси, C₁₋₆алкілокси, амінокарбоніл, ди(C₁₋₆алкіл)аміноC₁₋₆алкілкарбоніл, аміногрупу, C₁₋₆алкіламіногрупу, C₁₋₆алкілкарбоніл аміногрупу або радикал формули -Alk-OR¹³, або -Alk-NR¹⁴R¹⁵,

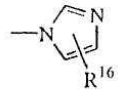
де Alk означає C₁₋₆алкандиіл;

R¹³ означає водень, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілкарбоніл, гідроксиC₁₋₆алкіл, Ar¹ або Ar¹C₁₋₆алкіл;

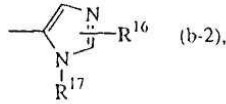
R¹⁴ означає водень, C₁₋₆алкіл, Ar¹ або Ar¹C₁₋₆алкіл;

R¹⁵ означає водень, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілкарбоніл, Ar¹ або Ar¹-C₁₋₆алкіл;

R⁶ є радикалом формули



(b-1).



(b-2).

де R¹⁶ є воднем, галогрупою, Ar¹, C₁₋₆алкілом, гідроксиC₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілокси, C₁₋₆алкілтіо, аміногрупою, C₁₋₆алкілоксикарбонілом, C₁₋₆алкілтіоC₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілS(O)C₁₋₆алкілом або C₁₋₆алкіл S(O)₂ C₁₋₆алкілом;

R¹⁷ означає водень, C₁₋₆алкіл, або ди(C₁₋₆алкіл)аміносультфоніл;

R⁷ означає водень або C₁₋₆алкіл при умові, що пунктирні лінії не означають зв'язок;

R⁸ означає водень, C₁₋₆алкіл, або Ar²CH₂ або Het¹CH₂;

R⁹ означає водень, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілокси або галогрупу; або

R⁸ та R⁹ взяті разом для утворення бівалентного радикалу формули

-CH=CH- (c-1),

-CH₂-CH₂-(c-2),

-CH₂-CH₂-CH₂-(c-3),

-CH₂-O- (c-4), або

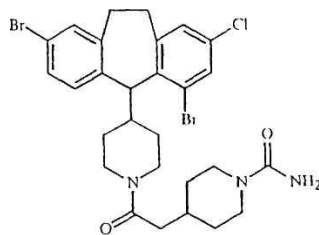
-CH₂-CH₂-O- (c-5);

Ar¹ означає феніл або феніл, заміщений 1 або 2 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із галогрупи, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкілокси або трифторметилу.

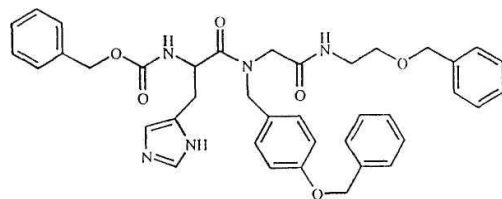
Ar² означає феніл або феніл, заміщений 1 або 2 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із галогрупи, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкілокси або трифторметилу, та

Het¹ означає піридиніл; піридиніл, заміщений 1 або 2 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із галогрупи, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкілокси або трифторметилу.

Інші корисні інгібітори фарнезил білок трансферази мають наступну структуру



SCH-66336



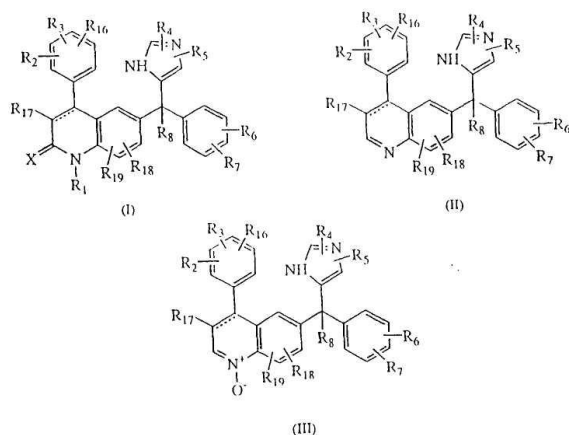
PD-169551

Ці інгібітори фарнезил білок трансферази послаблюють зростання пухлин в живому організмі прямою дією на ріст клітин пухлин та непрямою, тобто інгібуючи ангиогенез [Rak J. et al., Cancer Research, 55, 4575 - 4580, 1995]. Отже лікування цими інгібіторами принаймні частково затримує зростання твердих пухлин в живому організмі, інгібуючи ангиогенез. Можна було б очікувати, що лікування цими сполуками призведе до гіпоксичної пухлини, викликаючи при цьому зростання радіорезистентності.

Несподівано, як ми вже виявили, цього не відбулося. Навпаки, як виявилось, введення інгібіторів фарнезил білок трансферази, як було описано вище, сенсibiliзує пухлинні клітини in vivo для опромінення або іонізуючого опромінення та, більш того, ресенсиibiliзує радіорезистентні клітини. Таким чином, інгібітори фарнезил білок трансферази можна використовувати як радіосенсиibiliзуючі in vivo агенти(радіосенсиibiliзуючі або радіопотенціувальні).

Цей винахід стосується використання інгібіторів фарнезил білок трансферази для отримання фармацевтичних композицій, що мають радіосенсиibiliзуючі властивості при введенні до, в процесі, та після опромінення пухлини при лікуванні раку in vivo.

Зокрема, цей винахід стосується використання принаймні інгібітора фарнезил білок трансферази для отримання фармацевтичної композиції, що має радіосенсибілізуючі властивості при введенні до, в процесі, та після опромінення пухлини при лікуванні раку *in vivo*, в якій вказаний інгібітор фарнезил білок трансферази є похідна(імідазоліл-5-ил)метил-2-хінолінону формули (I), або сполукою формул (II) або (III), що в живому організмі метаболізується у сполуку формули (I), причому вказані сполуки надані як:



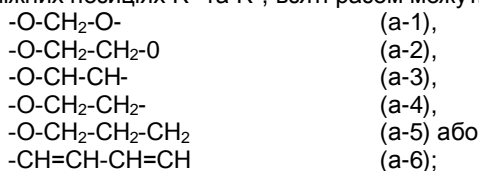
фармацевтично прийнятні солі приєднання основи або кислоти та їх стереохімічно ізомерні форми, де пунктирні лінії позначають необов'язковий зв'язок;

X означає кисень або сірку;

R¹ означає водень, C₁₋₁₂алкіл, Ar¹, Ar²C₁₋₆алкіл, хінолінілC₁₋₆алкіл, піридилC₁₋₆алкіл, гідроксиC₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкіл, моно- або ди(C₁₋₆алкіл)аміноC₁₋₆алкіл, аміноC₁₋₆алкіл, або радикал формули –Alk¹-C(=O)-R⁹, -Alk¹-S(O)-R⁹ або –Alk¹-S(O)₂-R⁹, де Alk¹ означає C₁₋₆алкандиіл,

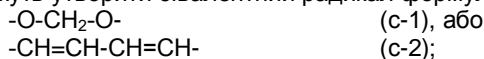
R⁹ означає гідрокси, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілокси, аміногрупу, C₁₋₈алкіламіногрупу або C₁₋₈алкіламіногрупу, заміщену C₁₋₆алкілоксикарбонілом;

R², R³ та R¹⁶ кожний незалежно є воднем, гідрокси, галогрупою, ціаногрупою, C₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілокси, гідроксиC₁₋₆алкілокси, C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкілокси, аміноC₁₋₆алкілокси, моно- або ди(C₁₋₆алкіл)аміноC₁₋₆алкілокси, Ar¹, Ar²C₁₋₆алкілом, Ar²окси, Ar²C₁₋₆алкілокси, гідроксикарбонілом, C₁₋₆алкілоксикарбонілом, тригалометилом, тригалометокси, C₂₋₆алкенілом, 4,4-диметиллоксазолілом; або в суміжних позиціях R² та R³, взяті разом можуть утворити бівалентний радикал формули

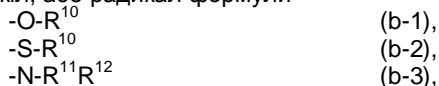


R⁴ або R⁵ кожний незалежно є воднем, галогрупою, Ar¹, C₁₋₆алкілом, гідроксиC₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілокси, C₁₋₆алкілтію, аміногрупою, гідроксикарбонілом, C₁₋₆алкілоксикарбонілом, C₁₋₆алкілS(O)C₁₋₆алкілом або C₁₋₆алкіл S(O)₂ C₁₋₆алкілом;

R⁶ та R⁷ кожний незалежно є воднем, галогрупою, ціаногрупою, C₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілокси, Ar²окси, тригалометилом, C₁₋₆алкілтію, ди(C₁₋₆алкіл)аміногрупою або в суміжних позиціях R⁶ та R⁷, взяті разом можуть утворити бівалентний радикал формули



R⁸ означає водень, C₁₋₆алкіл, ціаногрупу, гідроксикарбоніл, C₁₋₆алкілоксикарбоніл, C₁₋₆алкілкарбонілC₁₋₆алкіл, ціаноC₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілоксикарбонілC₁₋₆алкіл, карбоксиC₁₋₆алкіл, гідроксиC₁₋₆алкіл, аміноC₁₋₆алкіл, моно- або ди(C₁₋₆алкіл)аміноC₁₋₆алкіл, імідазоліл, гало C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкіл, амінокарбонілC₁₋₆алкіл, або радикал формули



де R¹⁰ означає водень, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілкарбоніл, Ar¹, Ar²C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілоксикарбонілC₁₋₆алкіл, або радикал або формулу –Alk²-OR¹³ або Alk²-NR¹⁴R¹⁵;

R¹¹ означає водень, C₁₋₁₂алкіл, Ar¹ або Ar²C₁₋₆алкіл;

R¹² означає водень, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілкарбоніл, C₁₋₆алкілоксикарбоніл, C₁₋₆алкіламінокарбоніл, Ar¹, Ar²C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілкарбонілC₁₋₆алкіл, натуральну амінокислоту, Ar¹карбоніл, Ar²C₁₋₆алкілкарбоніл, амінокарбонілкарбоніл, C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкілкарбоніл, гідрокси, C₁₋₆алкілокси, амінокарбоніл, ди(C₁₋₆алкіл)аміноC₁₋₆алкілкарбоніл, аміногрупу, C₁₋₆алкіламіногрупу, C₁₋₆алкілкарбоніламіногрупу, або радикал формули –Alk²-OR¹³ або Alk²-NR¹⁴R¹⁵;

де Alk² означає C₁₋₆алкандиіл;

R¹³ означає водень, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілкарбоніл, гідроксиC₁₋₆алкіл, Ar¹, Ar²C₁₋₆алкіл;

R¹⁴ означає водень, C₁₋₆алкіл, A¹ або Ar²C₁₋₆алкіл;

R¹⁵ означає водень, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілкарбоніл, Ar¹ або Ar²C₁₋₆алкіл;

R¹⁷ означає водень, галогрупу, ціаногрупу, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілоксикарбоніл, Ar¹;

R¹⁸ означає водень, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілокси або галогрупу;

R¹⁹ означає водень або C₁₋₆алкіл;

Ar¹ означає феніл або феніл, заміщений C₁₋₆алкілом, гідрокси, аміногрупою, C₁₋₆алкілокси або галогрупою; та

Ar² означає феніл або феніл, заміщений C₁₋₆алкілом, гідрокси, аміногрупою, C₁₋₆алкілокси або галогрупою.

В формулах (I), (II) та (III) R⁴ або R⁵ може бути також з'єднаний з одним із атомів азоту в імідазольному кільці. В цьому випадку водень на атомі азоту заміщується R⁴ або R⁵ та значення R⁴ та R⁵ у стані з'єднання із азотом обмежується воднем, Ar¹, C₁₋₆алкілом, гідроксиC₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілоксикарбонілом, C₁₋₆алкілS(O)C₁₋₆алкілом або C₁₋₆алкіл S(O)₂ C₁₋₆алкілом.

Як було використано у попередніх визначеннях та в наступному описі галогрупа означає атоми фтору, хлору, броду та йоду; C₁₋₆алкіл означає прямий та розгалужений ланцюг насичених вуглеводневих радикалів, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, таких як, наприклад, метил, етил, пропіл, бутіл, пентил, гексил та подібні; C₁₋₈алкіл означає прямий або розгалужений ланцюг насичених вуглеводневих радикалів, як визначено C₁₋₆алкілом, а також їх більш високі гомологи, що містять 7 або 8 атомів вуглецю, таких як, наприклад, гептил або октил; C₁₋₁₂алкіл включає C₁₋₆алкіл та їх більш високі гомологи, що містять від 9 до 12 атомів вуглецю, таких як, наприклад, нонил, децил, ундецил, додецил; C₁₋₆алкіл знов містить C₁₋₁₂алкіл та їх більш високі гомологи, що містять від 13 до 16 атомів вуглецю, таких як, наприклад, тридецил, тетрадецил, пентадецил та гексадецил; C₂₋₆алкеніл означає прямий або розгалужений ланцюг насичених вуглеводневих радикалів, що мають один подвійний зв'язок та від 2 до 6 атомів вуглецю, таких як, наприклад, етеніл, 2-пропеніл, 3-бутеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 3-метил-2-бутеніл та подібні; C₁₋₆алкандиіл означає бівалентний прямий або розгалужений ланцюг насичених вуглеводневих радикалів, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, таких як, наприклад, метилен, 1,2-етандиіл, 1,3-пропандиіл, 1,4-бутандиіл, 1,5-пентандиіл, 1,6-гександиіл та їх розгалужені ізомери. Термін "C(=O)" означає карбонільну групу, "S(O)" - сульфоксид та "S(O)₂" - сульфон. Термін "натуральна амінокислота" означає натуральну амінокислоту, що зв'язана через ковалентний амідний зв'язок, утворений втратою молекули води між карбоксильною групою амінокислоти та аміногрупою залишку молекули. Прикладами натуральних амінокислот можуть бути гліцин, аланін, валін, лейцин, ізолейцин, метіонін, пролін, фенілаланін, триптофан, серін, треонін, цистеїн, тирозин, аспарагін, глютамін, аспарагінова кислота, глютамінова кислота, лізін, аргінін, гістидін.

Вважається, що фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти або основи, як згадано вище, включають терапевтично активні сольові форми приєднання нетоксичних основ або нетоксичних кислот, що здатні утворити сполуки формул (I), (II) та (III). Сполуки формул (I), (II) та (III), що мають властивості основи, можуть бути перетворені у їх фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти обробленням вказаної форми основи відповідною кислотою. Відповідними кислотами можуть бути, наприклад, неорганічні кислоти, такі як, галоводневі кислоти, наприклад гідрохлорна або гідробромна кислота; сірчана, азотна, фосфорна та інші кислоти; або органічні кислоти такі як, наприклад, оцтова, пропанова, гідроксипропанова, молочна, пировиноградна, щавелева, янтарна(або бутандиійна кислота), малеїнова, яблучна, винна, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, п-толуолсульфонова, цикламова, саліцилова, п-аміносаліцилова, памоева та інші кислоти.

Сполуки формул (I), (II) та (III), що мають властивості кислот, можна перетворити у їх фармацевтично прийнятні солі приєднання основи обробленням вказаних кислотних форм відповідною органічною або неорганічною основою. Відповідні сольові форми приєднання основ включають, наприклад, солі амонію, земельних та лужно земельних металів, такі як, солі літію, натрію, калію, кальцію, магнію та подібні, солі з органічними основами, наприклад, солі бензатіну, N-метил-D-глюкаміну, гідробаміну, та солі з амінокислотами, такі як, наприклад, аргінін, лізін та подібні.

Терміни «солі приєднання кислоти або основи» також включають гідрати та добавки у формі розчинників, що здатні утворити сполуки формул (I), (II) та (III). Прикладами таких форм можуть бути, наприклад, гідрати, алкоголяти та подібні.

Термін «стереохімічно ізомерні форми» сполук формул (I), (II) та (III), як було використано раніше, означає всі можливі сполуки, побудовані із тих же атомів, зв'язаних тою ж послідовністю зв'язків, але вони мають різні трьохмірні структури, які не взаємозамінюються та які можуть входити у склад сполук формул (I), (II) та (III). Якщо іншого не вказано, хімічне позначення сполук охоплює суміш всіх можливих стереохімічно ізомерних форм, що входять у склад вказаної сполуки. Вказана суміш може містити всі діастереомери та/або енантіомери основної молекулярної структури вказаної сполуки. Всі стереохімічно ізомерні форми сполук формул (I), (II) та (III) в чистій формі або в суміші між собою входять в обсяг даного винаходу. Деякі із сполук формул (I), (II) та (III) можуть існувати також в їх таутомерних формах. Такі форми, хоча й не вказані точно в цьому описі, але передбачаються в обсязі даного винаходу.

Як використано всюди у описі, термін «сполуки формул (I), (II) та (III)» означає також фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти або основи та всі стереоізомерні форми.

Переважно замісник R¹⁸ розташований в позиціях 5 або 7 частки хіноліну, а замісник R¹⁹ розташований у позиції 8, якщо R¹⁸ знаходиться у позиції 7. Цікавими є сполуки формули (I), де X є кисень.

Також цікавими є ті сполуки формули (I), де пунктирною лінією позначено зв'язок, яким для утворення подвійного зв'язку.

Іншою цікавою групою є ті сполуки формули (I), де R^1 означає водень, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкіл, ди(C_{1-6} алкіл)аміно C_{1-6} алкіл, або радикал формули $-Alk^1-C(=O)-R^9$, де Alk^1 означає метилен, а R^9 є C_{1-6} алкіламіногрупою, заміщеною C_{1-6} алкілоксикарбонілом.

Іншою цікавою групою цих сполук формули (I), де R^3 означає водень або галогрупу, та R^2 означає галогрупу, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{1-6} алкілокси, тригалометокси або гідрокси C_{1-6} алкілокси.

Іншою цікавою групою цих сполук формули (I), де R^2 та R^3 розташовані в суміжних позиціях та взяті разом для утворення бівалентного радикалу формули (a-1), (a-2) або (a-3).

Ще цікавою групою є сполуки формули (I), де R^5 є водень, а R^4 є водень або C_{1-6} алкіл.

Іншою цікавою групою є сполуки формули (I), де R^7 є водень, а R^6 є C_{1-6} алкілом або галогрупою, переважно атомом хлору, зокрема 4-хлор. Особливо цікавою є група сполук формули (I), де R^8 означає водень, гідрокси, гало C_{1-6} алкіл, гідрокси C_{1-6} алкіл, ціано C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілоксикарбоніл C_{1-6} алкіл, імідазоліл або радикал формули $NR^{11}R^{12}$, де R^{11} означає водень або C_{1-12} алкіл та R^{12} означає водень, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілокси, гідрокси, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілкарбоніл або радикал формули $-Alk-OR^{13}$, де R^{13} означає водень або C_{1-6} алкіл.

Переважними сполуками є ті сполуки, де R^1 означає водень, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкіл, ди(C_{1-6} алкіл)аміно C_{1-6} алкіл, або радикал формули $-Alk^1-C(=O)-R^9$, де Alk^1 означає метилен та R^9 є C_{1-6} алкіламіногрупою, заміщеною C_{1-6} алкілоксикарбонілом; R^2 є галогрупою, C_{1-6} алкілом, C_{2-6} алкенілом, C_{1-6} алкілокси, тригалометокси, гідрокси C_{1-6} алкілокси, або Ar^1 ; R^3 є воднем; R^4 є метилом, зв'язаним із азотом в третій позиції імідазолу; R^5 є воднем, R^6 є хлором; R^7 є воднем; R^8 є воднем, гідрокси, гало C_{1-6} алкілом, гідрокси C_{1-6} алкілом, ціано C_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкілоксикарбоніл C_{1-6} алкілом, імідазолілом, або радикалом формули $-NR^{11}R^{12}$, де R^{11} означає водень або C_{1-12} алкіл та R^{12} означає водень, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілкарбоніл, або радикал формули $-Alk^2-OR^{13}$, де R^{13} означає C_{1-6} алкіл; R^{17} означає водень; R^{18} означає водень. Найбільш переважними сполуками є 4-(3-хлорфеніл)-6-[(4-хлорфеніл)гідрокси(1-метил-1H-імідазол-5-ил)метил]-1-метил-2(1H)-хінолінон,

6-[аміно(4-хлорфеніл)-1-метил-1H-імідазол-5-илметил]-4-(3-хлорфеніл)-1-метил-2(1H)-хінолінон,

6-[(4-хлорфеніл)гідрокси(1-метил-1H-імідазол-5-ил)метил]-4-(3-етоксифеніл)-1-метил-2(1H)-хінолінон;

6-[(4-хлорфеніл)(1-метил-1H-імідазол-5-ил)метил]-4-(3-етоксифеніл)-1-метил-2(1H)-хінолінон

моногідрохлориду моногідрат;

6-[аміно(4-хлорфеніл)(1-метил-1H-імідазол-5-ил)метил]-4-(3-етоксифеніл)-1-метил-2(1H)-хінолінон;

6-аміно(4-хлорфеніл)(1-метил-1H-імідазол-5-ил)метил]-1-метил-4-(3-пропілфеніл)-2(1H)-хінолінон; її стереохімічна форма або фармацевтично прийнятна сіль приєднання кислоти або основи; та

(+)-6-[аміно(4-хлорфеніл)(1-метил-1H-імідазол-5-ил)метил]-4-(3-хлорфеніл)-1-метил-2(1H)-

хінолінон(сполука 75 в таблиці 1 в експериментальній частині опису); або її фармацевтично прийнятна сіль приєднання кислоти. Інгібітори фарнезил білок трансферази можуть входити у склад композицій, відомих з рівня техніки; що до сполук формул (I), (II) та (III), то можна знайти відповідні приклади в WO-97/21701. Для отримання вищезгаданих фармацевтичних композицій, терапевтично ефективна кількість визначеної сполуки, необов'язково у формі солі, як активний інгредієнт, ретельно перемішується із фармацевтично прийнятними носіями, які можуть мати безліч форм в залежності від форми приготування, відповідно призначенню.

Ці фармацевтичні композиції бажано приготувати в одиничних дозованих формах, призначених для орального, підшкірного, парентерального, або цільового систематичного введення або переважно для цільової дії. У випадку приготування оральних рідких, фармацевтичних композицій, у вигляді розчинів, суспензій, сиропів, еліксирів та емульсій, можна застосовувати будь-яке фармацевтичне середовище, наприклад, воду, гліколі, олії, спирти та ін., а у випадку оральних твердих фармацевтичних композицій у вигляді порошків, пілюль, капсул або таблеток можна застосовувати такі наповнювачі як крохмалі, цукри, каолін, мастила, зв'язувальні агенти, дезінтегруючі агенти та ін. Найбільш переважною по причині легкості їх прийому оральною дозованою формою, в якій очевидно застосовуються тверді фармацевтичні носії, є таблетки та капсули. У випадку фармацевтичних композицій у формі ін'єкцій носій звичайно містить дистильовану воду у більшій кількості, хоча він може також містити інші інгредієнти, такі як полуполарні розчинники, наприклад, для полегшення розчинності. Прикладами носіїв для ін'єкційних розчинів можуть бути сольові розчини, розчини глюкози або їх суміш. Ін'єкційні розчини, що містять сполуки вищезгаданих формул можна виготовити у олій для довгої дії. Принадними у цьому випадку є арахісова олія, сезамна олія, олія з насіння бавовни, кукурудзяна олія, сойова олія, синтетичні гліцерольні естери довгого ланцюга жирних кислот та їх суміші та інші види олій. Можна також виготовити ін'єкційні суспензії, застосовуючи відповідні рідкі носії, суспендуючі агенти та ін. В композиціях, відповідних підшкірному введенню, носій може містити агент для полегшення проникнення та/або відповідний зволожувач, необов'язково з'єднаний із відповідними добавками будь-якого походження у незначній пропорції, при цьому добавки не повинні складати будь-якого значного шкідливого ефекту на шкіру. Вказані добавки можуть полегшити введення у шкіру та/або допомогти отриманню бажаних композицій. Ці композиції можуть бути введені різними способами, наприклад, у формі трансдермальної пов'язки, наприклад, накладки по враженому місцю, або мазі або гелю. У випадку фармацевтичних композицій для ректального введення, можна застосовувати будь-які із звичайних наповнювачів, що містять жирну основу та розчинні у воді, які при необхідності можна з'єднати із відповідними добавками, такими, як суспендуючі або зволожуючі агенти. Відповідними композиціями цільового призначення можуть бути всі композиції, що звичайно застосовуються для препаратів цільового призначення, наприклад, креми, гелі, пов'язки, лосьйони, шампуні, настої, пасти, мазі, бруньки з сім'ям, порошки, інгаляції, носові аерозолі, очні краплі та ін. Зручно використовувати напівтверді композиції, такі як креми, мазі, гелі та ін. Застосування вказаних композицій може бути у формі аерозолів,

наприклад, із активуючими речовинами, такими як азот, діоксид вуглецю, фреон, або без активуючих речовин, наприклад, у формі аерозолів під тиском або крапель. Особливо переважним є виготовлення вищезгаданих фармацевтичних композицій у одиничній дозованій формі для простоти прийому та рівномірності дозування. Дозована одинична форма, як використано в описі та формулі цього винаходу, означає фізично дискретні одиниці, принадні для одиничних доз, при чому кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активного інгредієнту, обчисленого для створення бажаного терапевтичного ефекту, у суміші із необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких дозованих одиничних форм є таблетки(включаючи таблетки із насічкою або покриттям), капсули, пілюлі, пакетики з порошками, облатки, ін'єкційні розчини або суспензії, дози у чайних та столових ложках та ін., або їх окремі склади.

Переважно терапевтично ефективна кількість фармацевтичної композиції, яка містить інгібітор фарнезил білок трансферази, призначається орально або парентарально. Вказана терапевтично ефективна кількість є кількість, яка ефективно сенсibiliзує пухлину в клітинах-хазяїв для опромінення. На основі сьогоденних даних виявлено, що фармацевтичні композиції, що містять (+)-6-[аміно(4-хлорфеніл)(1-метил-1H-імідазол-5-ил)метил]-4-(3-хлорфеніл)-1-метил-2(1H)-хінолінон (сполука 75) як активний інгредієнт, можна призначати орально у кількості від 10 до 1500мг/м² в день, як у одиничній дозі, так і, розбиваючи на піддози, декілька разів на день. Переважно денна доза цієї композиції коливається в діапазоні від 100 до 1000мг/м в день.

Опромінення означає іонізуюче опромінення, зокрема гамма випромінення, особливо емітоване лінійними прискорювачами або радіонуклідами, які звичайно використовуються в теперішній час. Опромінення пухлини радіонуклідами може бути зовнішнє або внутрішнє.

Переважно введення фармацевтичної композиції починають за один місяць, зокрема за 10 днів або за тиждень до опромінення пухлини. Крім того, переважним є фракціонування опромінення пухлини та дотримування прийому фармацевтичної композиції в інтервалі між першим та останнім сеансами опромінення.

Кількість інгібітору фарнезил білок трансферази, доза опромінення та перерва між дозами опромінення буде залежити від ряду параметрів, таких як тип пухлини, її розміщення, реакції пацієнту на хіміо- та радіотерапію та повністю від визначень лікаря та радіологів в кожному окремому випадку. Цей винахід також стосується способу лікування раку у пацієнта в зоні розташування пухлини, що включає етапи:

призначення чутливої до опромінення ефективної кількості інгібітору фарнезил білок трансферази перед, протягом та після опромінення пухлини;

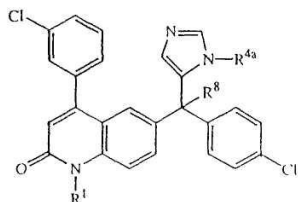
призначення вказаному пацієнту опромінення в зоні розташування пухлини.

Приклади пухлин, що можуть інгібуватися, без обмеження включають рак легенів(аденокарцинома), раки підшлункової залози(панкріотичні карциноми, наприклад, карциному зовнішньо-секреторної залози), раки ободової кишки(наприклад, колоректальні карциноми, такі як, аденокарцинома або аденома товстої кишки), кровоутворювальні пухлини лімфоїдних вузлів(наприклад, гострий лімфоцитарний лейкоз(ГСЛ)), лімфома В клітин, лімфома Беркітта), миєлоїдні лейкози(наприклад, гострий миєлогенний лейкоз (ГМЛ)), рак щитовидної залози, миєлодиспластичний синдром(МДС), пухлини мезенхимного походження(наприклад, фібросаркома та рабдоміосаркома), меланоми, тератокарциноми, нейробластоми, гліоми, доброякісні пухлини шкіри(наприклад, кератоакантоми), карцинома шляхів дихання, дитяча карцинома, карцинома яєчників, карцинома сечового пухиря та епідермальна карцинома.

Експериментальна частина

Нижче подані таблиці показують формули сполук формули (I), їх фізичні дані та посилання на приклади в WO-97/21701, за якими можна приготувати досліджувані сполуки. В фармакологічних прикладах проілюстровано сенсibiliзуючу до опромінення дію сполук формули (I).

Таблиця 1:



C n No.	mp. No.	R ¹	R ^{4a}	R ⁸	фізичні дані
3	B.1	CH ₃	CH ₃	OH	mp. 233.6°C
4	B.3	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	mp. 140-160°C; .C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O
5	B.6	CH ₃	CH ₃	H	mp. 165°C; .C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O
6	B.5	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	mp. 180°C; .C ₂ H ₂ O ₄ .1/2H ₂ O
7	B.2	H	CH ₃	H	mp. 260°C
8	B.2	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	OH	-
9	B.4	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	OH	mp. 174°C
10	B.3	H	CH ₃	OCH ₂ COOC ₂ H ₅	mp. 185°C; .3/2C ₂ H ₂ O ₄
11	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	mp. 120°C
12	B.7	CH ₃	CH ₃	CH ₃	mp. 210°C; .C ₂ H ₂ O ₄
13	B.7	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	mp. 196°C; .C ₂ H ₂ O ₄
14	B.13	CH ₃	CH ₃	NH ₂	mp. 220°C
72	B.13	CH ₃	CH ₃	NH ₂	.3/2-(E)-C ₄ H ₄ O ₄
73	B.13	CH ₃	CH ₃	NH ₂	.2HCl
74	B.8b	CH ₃	CH ₃	NH ₂	(A)
75	B.8b	CH ₃	CH ₃	NH ₂	(+)

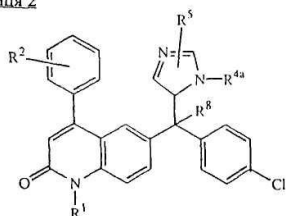
С п No.	пр. No.	R ¹	R ^{4a}	R ⁸	фізичні дані
15	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₃ OH	mp. 135°C
16	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	mp. 180°C; .C ₂ H ₂ O ₄ .3/2(H ₂ O)
17	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₅	mp. 144°C; .3/2(C ₂ H ₂ O ₄)
18	B.2	H	CH(CH ₃) ₂	OH	-
19	B.4	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	OH	mp. 254°C
20	B.2	H	(CH ₂) ₂ OCH ₃	OH	mp. 112°C
21	B.4	CH ₃	(CH ₂) ₂ OCH ₃	OH	mp. 192°C
22	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OH	mp. 198°C
23	B.8a	CH ₃	CH ₃	OH	mp. 150-200°C; (A); .C ₂ H ₂ O ₄
24	B.8a	CH ₃	CH ₃	OH	mp. 150-200°C; (B); .C ₂ H ₂ O ₄
25	B.11	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -CN	mp. 154°C
27	B.2	H	(CH ₂) ₃ OCH ₃	OH	-
28	B.4	CH ₃	(CH ₂) ₃ OCH ₃	OH	mp. 196°C; .H ₂ O
29	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₃ OCH ₂ CH ₃	mp. 105°C; .3/2(H ₂ O)
31	B.2	H	CH ₃	OH	> 260°C
32	B.6	CH ₃	(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	mp. 140°C; .3/2(C ₂ H ₂ O ₄)
33	B.6	CH ₃	(CH ₂) ₃ OCH ₃	H	mp. 180°C; .HCl
56	B.12	CH ₃	CH ₃	-NHCOCH ₃	.C ₂ H ₂ O ₄
58	B.11	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ COOCH ₂ CH ₃	.C ₂ H ₂ O ₄ .3/2(H ₂ O)
60	B.11	CH ₃	CH ₃	1-імідазоліл	-
61	B.21	CH ₃	CH ₃	-NH-CH ₃	mp. 164°C
65	B.2	H	(CH ₂) ₃ SOCH ₃	OH	.H ₂ O
66	B.13	CH ₃	CH ₃	-N(CH ₃) ₂	.2C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O mp. 160°C
67	B.13	CH ₃	CH ₃	-NH-(CH ₂) ₂ OCH ₃	mp. 216°C
68	B.13	CH ₃	CH ₃	-NH-(CH ₂) ₂ -OH	-
69	B.7	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ Cl	.2C ₂ H ₂ O ₄ mp. 220°C
70	B.7	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ Br	-
71	*	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ OH	.2C ₂ H ₂ O ₄
76	B.4	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	CH ₃	OH	mp. 150°C

Сп. No.	пр. No.	R ¹	R ^{4a}	R ⁸	фізичні дані
77	*	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	.2C ₂ H ₂ O ₄ mp. 166°C
78	B.13	CH ₃	CH ₃	-NH-OCH ₃	mp. 170°C
79	B.20	CH ₃	CH ₃	-NH-CONH ₂	.2H ₂ O
80	**	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ CONH ₂	-
81	B.13	CH ₃	CH ₃	-NH-OH	-
82	B.13	CH ₃	CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	-
83	B.4	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	OH	.3/2C ₂ H ₂ O ₄ .3/2H ₂ O mp. 200 °C
84	*	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	.C ₂ H ₂ O ₄ mp. 210°C
85	B.4	CH ₃	CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-
86	B.4	CH ₃	CH ₃	NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂	-
87	B.4	CH ₃	CH ₃	-NH(CH ₂) ₉ CH ₃	-
88	B.4	CH ₃	CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ NH ₂	-
89	B.20	CH ₃	CH ₃	-NHCOCCH ₂ OCH ₃	.HCl mp. 220°C
90	B.6	CH ₃	CH ₃	H	-
91	B.20	CH ₃	CH ₃	NHCOCCH ₂ C ₆ H ₅	.C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O mp. 170°C
92	B.20	CH ₃	CH ₃	-NHCOC ₆ H ₅	mp. 242°C
93	B.20	CH ₃	CH ₃	-NHCOC(=O)NH ₂	.C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O mp. 186°C
94	B.13	CH ₃	CH ₃	-NHC ₆ H ₅	mp. 165°C

* : отримана шляхом перетворення функціональної групи сполуки 70

** : отримана шляхом перетворення функціональної групи сполуки 25

Таблиця 2



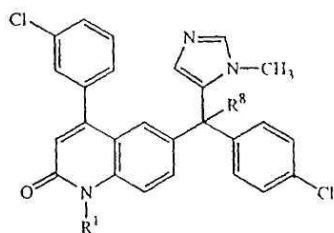
Сп No.	уп. No.	R ¹	R ²	R ^{4a}	R ⁵	R ⁸	фізичні дані
1	B.1	CH ₃	H	CH ₃	H	OH	mp. >250°C
2	B.5	CH ₃	H	CH ₃	H	H	mp. 100-110°C
26	B.1	CH ₃	3-Cl	CH ₃	2-CH ₃	OH	mp. 200°C
30	B.6	CH ₃	3-Cl	CH ₃	2-CH ₃	H	mp. 120-140°C; .3/2(C ₂ H ₂ O ₄).H ₂ O
34	B.1	CH ₃	3-O-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	OH	mp. 190°C
35	B.6	CH ₃	3-O-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	H	mp. 160-180°C; .HCl.H ₂ O
36	B.1	CH ₃	3-O-CH ₃	CH ₃	H	OH	mp. 210°C
37	B.1	CH ₃	3-O-(CH ₂) ₂ -CH ₃	CH ₃	H	OH	mp. 150-160°C
38	B.1	CH ₃	3-O-(CH ₂) ₃ -CH ₃	CH ₃	H	OH	mp. 150-160°C
49	B.1	CH ₃	4-O-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	OH	mp. 184.2°C
50	B.1	CH ₃	3-O-CH-(CH ₃) ₂	CH ₃	H	OH	mp. 147.1°C
51	B.6	CH ₃	3-O-(CH ₂) ₃ -CH ₃	CH ₃	H	H	mp. 164.2°C; .3/2(C ₂ H ₂ O ₄)
52	B.6	CH ₃	3-O-(CH ₂) ₂ -CH ₃	CH ₃	H	H	.3/2(C ₂ H ₂ O ₄)
53	B.6	CH ₃	3-O-CH-(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	mp. 133.9°C; .C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O
54	B.14	CH ₃	3-OH	CH ₃	H	OH	-
64	B.10	CH ₃	3-OH	CH ₃	H	OH	.HCl.H ₂ O
55	B.6	CH ₃	3-OH	CH ₃	H	H	mp. >250°C
57	B.1	CH ₃	2-OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OH	-
59	B.13	CH ₃	3-OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	NH ₂	-
95	B.8a	CH ₃	3-OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	NH ₂	(A)
96	B.8a	CH ₃	3-OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	NH ₂	(B)
62	B.15	CH ₃	3-O(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	OH	-
63	B.11	CH ₃	3-O(CH ₂) ₂ -OH	CH ₃	H	OH	-
97	B.1	CH ₃	3-CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OH	-
98	B.13	CH ₃	3-CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	NH ₂	mp. 240°C
99	B.1	CH ₃	3-(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	OH	-
100	B.13	CH ₃	3-(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	NH ₂	-
101	*	CH ₃	3-O-(CH ₂) ₂ OCH ₃	CH ₃	H	OH	.3/2(C ₂ H ₂ O ₄) mp. 193°C
102	B.1	CH ₃	3-CH ₃	CH ₃	H	OH	mp. >250°C
103	B.13	CH ₃	3-CH ₃	CH ₃	H	NH ₂	-
104	B.1	CH ₃	3-Br	CH ₃	H	OH	-
105	B.13	CH ₃	3-Br	CH ₃	H	NH ₂	-

Сп. No.	пр. No.	R ¹	R ²	R ^{4a}	R ⁵	R ⁸	фізичні дані
106	B.1	CH ₃	3-O-CF ₃	CH ₃	H	OH	-
107	B.13	CH ₃	3-O-CF ₃	CH ₃	H	NH ₂	mp. 168°C
108	B.1	CH ₃	3-C ₆ H ₅	CH ₃	H	OH	-
109	B.13	CH ₃	3-C ₆ H ₅	CH ₃	H	NH ₂	-
110	B.1	CH ₃	3-F	CH ₃	H	OH	-
111	B.13	CH ₃	3-F	CH ₃	H	NH ₂	mp. >250°C
112	B.1	CH ₃	3-(E)-CH=CH-CH ₃	CH ₃	H	OH	mp. >250°C
113	B.2	H	3-Cl	CH ₃	3-Cl	OH	-
114	B.4	CH ₃	3-Cl	CH ₃	3-Cl	OH	-
115	B.1	CH ₃	3-Cl	H	3-CH ₃	OH	-
116	B.4	CH ₃	3-Cl	CH ₃	3-CH ₃	OH	-
117	**	CH ₃	3-CN	CH ₃	H	OH	-
160	B.1	CH ₃	3-CF ₃	CH ₃	H	OH	-

* : отримана шляхом перетворення функціональної групи сполуки 54

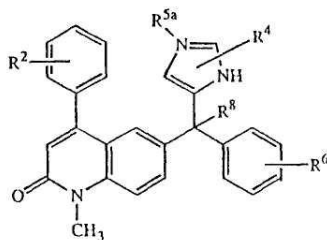
** : отримана шляхом перетворення функціональної групи сполуки 104

Таблиця 3



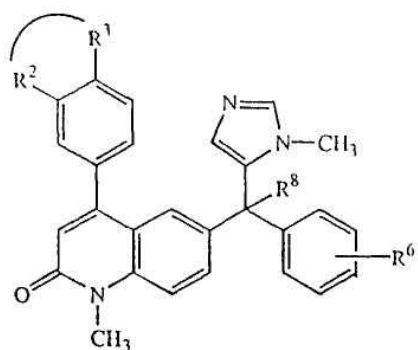
Сп. No.	пр. No.	R ¹	R ⁸	фізичні дані
39	B.4	CH ₂ CONHCH(COOCH ₃)(CH ₂ CH(CH ₃) ₂)	H	mp. 240°C (S)
40	B.4	CH ₂ -2-quinoliny	H	mp. 240°C; .2 HCl
41	B.4	CH ₂ CONHCH(COOCH ₃)(CH ₂ CH(CH ₃) ₂)	OH	mp. > 260°C (S)

Таблиця 4



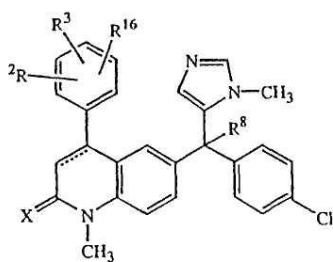
Сп. No.	пр. No.	R ²	R ⁴	R ^{5a}	R ⁶	R ⁸	фізичні дані
42	B.6	H	H	H	4-Cl	H	mp. 170°C; .C ₂ H ₂ O ₄ .1/2 H ₂ O
43	B.10	H	H	H	4-Cl	OH	mp. 180°C; .H ₂ O
44	B.5	H	H	CH ₃	4-Cl	H	mp. 152°C
45	B.6	3-Cl	H	H	4-Cl	H	mp. 175°C; .C ₂ H ₂ O ₄
46	B.5	3-Cl	H	CH ₂ CH ₃	4-Cl	H	mp. 132°C; .C ₂ H ₂ O ₄
47	B.5	3-Cl	H	CH ₃	4-Cl	H	mp. 115°C; .3/2 C ₂ H ₂ O ₄
48	B.9	3-Cl	H	CH ₃	4-Cl	OH	mp. 230°C
118	B.4	3-Cl	3-CH ₃	CH ₃	4-Cl	OH	mp. 222°C

Таблиця 5



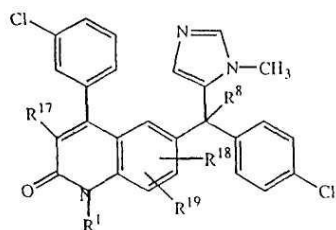
С.п No.	Ех. пр.	-R ² -R ³ -	R ⁶	R ⁸
119	В.1	-O-CH ₂ -O-	4-Cl	OH
120	В.13	-O-CH ₂ -O-	4-Cl	NH ₂
121	В.1	-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	4-Cl	OH
122	В.13	-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	4-Cl	NH ₂
123	В.1	-O-CH=CH-	4-Cl	OH

Таблиця 6



Сп No.	пр. No.	X	-----	R ²	R ³	R ¹⁶	R ⁸	фізичні дані
124	В.1	O	подвійна	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	OH	mp. 230°C
125	В.13	O	подвійна	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	NH ₂	mp. 218°C
126	В.1	O	одинарна	3-Cl	H	H	OH	.C ₂ H ₂ O ₄ mp. 160°C
127	В.1	O	одинарна	3-Cl	H	H	OH	-
128	В.16	S	подвійна	3-Cl	H	H	H	-

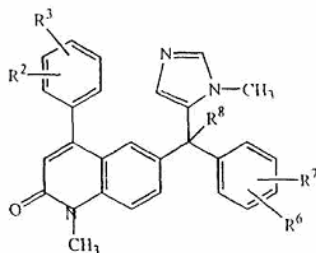
Таблица 7



С.п No.	пр. No.	R ¹	R ¹⁷	R ¹⁸	R ¹⁹	R ⁸	фізичні дані
129	B.17	H	CN	H	H	H	-
130	B.4	CH ₃	CN	H	H	H	mp. 202°C
131	B.17	H	CN	H	H	OH	-
132	B.4	CH ₃	CN	H	H	OH	-
133	B.17	H	CN	H	H	-CH ₂ CN	-
134	B.4	CH ₃	CN	H	H	-CH ₂ CN	mp. 138°C
135	B.18	H	CH ₃	H	H	OH	-
136	B.4	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	-
137	B.13	CH ₃	CH ₃	H	H	NH ₂	mp. >250°C
138	B.18	H	C ₆ H ₅	H	H	H	-

Сп. No.	пр. No.	R ¹	R ¹⁷	R ¹⁸	R ¹⁹	R ⁸	фізичні дані
139	B.4	CH ₃	C ₆ H ₅	H	H	H	3/2(C ₂ H ₂ O ₄) mp. 180°C
140	B.18	H	C ₆ H ₅	H	H	OH	-
141	B.4	CH ₃	C ₆ H ₅	H	H	OH	-
142	B.13	CH ₃	C ₆ H ₅	H	H	NH ₂	-
143	B.13	CH ₃	Cl	H	H	NH ₂	-
144	B.17	H	-COOCH ₂ CH ₃	H	H	OH	-
145	B.4	CH ₃	-COOCH ₂ CH ₃	H	H	OH	-
146	B.1	CH ₃	H	8-CH ₃	H	OH	-
147	B.13	CH ₃	H	8-CH ₃	H	NH ₂	H ₂ O
148	B.1	CH ₃	H	7-Cl	H	OH	-
149	B.1	CH ₃	H	7-CH ₃	H	OH	-
150	B.1	CH ₃	H	5-CH ₃	H	OH	-
151	B.1	CH ₃	H	8-OCH ₃	H	OH	-
161	B.1	CH ₃	H	7-CH ₃	8-CH ₃	OH	mp. 255°C

Таблиця 8



Сп No.	пр. No.	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	фізичні дані
152	B.1	3-OCH ₂ CH ₃	H	4-OCCH ₂ CH ₃	H	OH	3/2(C ₂ H ₂ O ₄)
153	B.1	3-Cl	H	H	H	OH	-
154	B.1	3-Cl	H	4-CH ₃	H	OH	-
155	B.1	3-Cl	H	4-OCH ₃	H	OH	-
156	B.1	3-Cl	H	4-CF ₃	H	OH	-
157	B.1	3-Cl	H	2-Cl	4-Cl	OH	-
158	B.1	3-Cl	5-Cl	4-Cl	H	OH	-

Сп No.	пр. No.	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	фізичні дані
159	B.1		H	4-Cl	H	OH	-
162	B.1	3-Cl	H	4-S-CH ₃	H	OH	mp. 169°C .C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O;
163	B.1	3-Cl	H	4-N(CH ₃) ₂	H	OH	mp. розчин s > 172°C
164	B.1	3-Cl	H	-CH=CH-CH=CH- *		OH	.C ₂ H ₂ O ₄

* : R⁶ та R⁷ взяті разом для утворення бівалентного радикалу між позиціями 3 та 4 на фенільній частці

Фармакологічний приклад 1

Миші чоловічої статі без волосяного покриття вагою приблизно від 22 до 25г виконали щеплення підшкірно в паховій частині клітинами ракової пухлини ободової кишки людини у кількості 1×10^6 LoVo на день 0. Через три тижні розвитку пухлини до встановленого рівня(діаметр приблизно від 0,5 до 1см) почали лікування розчином або сполукою 75 орально із або без проведення одноразового короточасного опромінення на день 32. Параметрами активності були швидкість росту та вага пухлин на день 42. Сполуку 75 розчинили у воді та окислили розчином 1N HCl до pH 2,5 та вводили орально(po) у вигляді 0,1мл розчину сполуки на 10г тіла миші двічі на день(bid). Призначена доза складала або 50мг або 100мг сполуки на кг ваги тіла; лікування проводили до опромінення(дні 22 - 32), протягом опромінення(дні 32 - 42) або продовжували протягом всього експерименту(дні 22 - 42).

Лікування опроміненням включало одиничну дозу опромінення на 32 день у кількості 7Gy, яка стабілізує ріст пухлин у нелікованих тварин, тобто доза, яка припиняє зростання пухлини у об'ємі, але не викликає жодного зменшення її розміру.

Наступна таблиця(таблиця 9) показує кожну ділянку, яку оцінювали в ході експерименту. В кожній частині експерименту приймали участь 16 піддослідних тварин. Колонка "пухлина(г)" містить середню вагу пухлини тварин, яких залишали без лікування на 42 день експерименту. Фігури 1 та 2 надають обсервовані дані в графічній формі.

Фігура 1 показує розподілення ваги пухлин(г) у піддослідних тварин, які отримують 50мгпек дослідної сполуки(po, bid).

Фігура 2 показує розподілення ваги пухлин(г) у піддослідних тварин, які отримують 100мгпек дослідної сполуки(po, bid).

Сірі блоки на фігурах зображують 25 - 75 процентилі, прямі лінії в блоках означають медіанні значення, лінії, які простягаються із блоків, означають 10 - 90 процентилі та чорні крапки означають невизначеність. Римськими цифрами позначені групи піддослідних тварин, як показано в таблиці 9.

Статистичний аналіз даних свідчить про те, що лікування сполукою 75(обом дозами 50мпек та 100мпек) та опроміненням зменшує вагу пухлини значно із статистичного погляду(у порівнянні із лікуванням тільки опроміненням).

Таблиця 9

група	Сполука 75	графік	Опромінення	Пухлина(г)
I	Розчин	День 22 - 42	Не було	0,475
II	50мпек	День 22 - 42	Не було	0,255
III	50мпек	День 22 - 32	Не було	0,273
IV	50мпек	День 32 - 42	Не було	0,295
V	100мпек	День 22 - 42	Не було	0,205
VI	100мпек	День 22 - 32	Не було	0,234
VII	100мпек	День 32 - 42	Не було	0,277
VIII	50мпек	День 22 - 42	7Gu	0,207
IX	50мпек	День 22 - 32	7Gu	0,156 (p = 0,03)*
X	50мпек	День 32 - 42	7Gu	0,259
XI	100мпек	День 22 - 42	7Gu	0,164 (p = 0,0317)*
XII	100мпек	День 22 - 32	7Gu	0,141 (p = 0,0022)*
XIII	100мпек	День 32 - 42	7Gu	0,214
XIV	розчин	День 22 - 42	7Gu	0,256

* означає дослід Манн-Вітні U (Mann-Whitney U) в порівнянні із групою XVI(тільки опромінення)

Приклад 2

Радіорезистентні ряди клітин гліоми людини(SF763, U87, U251) обробляли сполукою 75 протягом 48 годин до опромінення(2Gu). Призначена доза складала 0,4нМ для U251 та 2нМ для SF763 та U87.

Введення сполуки 75 у клітини значно зменшувало виживання клітин після опромінення: для SF763 та U87 зниження частини, що вижила, складало приблизно 55%, а для U251 - 25%.

Ці результати показують, що лікування сполукою 75 ресенсибілізує радіорезистентні клітини у відношенні до опромінення.

