

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE PATENTE

☐

Corrección de Error Material

☒

Modificación a una Solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: S-151 85, Soderstälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

Dirección: Cra 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 3-802200

Fax: 3-802700

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 80.410.337 TP 57492

4

Número de expediente:

00.097.282

5 Descripción de la corrección o modificación solicitada

Estamos presentando nueva copia de la descripción y reivindicaciones donde se han realizado algunas modificaciones, las cuales precisan el objetivo de la solicitud y no afectan en ningún sentido el alcance de la invención.

6

Comprobante de pago No. 05-14.683

Fecha Junio 27, 2005

7

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa. \$91.000
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.
- ☒ Descripción y Reivindicaciones
- ☒ Comentarios

8

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 1003 del C.S.J.

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

148
147

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 80097282 00000006 Folios: 60
Fecha (IMP): 2005-06-28 16:05:13
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEME
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 14,693
FECHA : FEBRERO 24 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	28030949	24/02/2005	19,983,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REMTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	91,000.00
	TOTAL :	\$ 91,000.00

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Expediente 00 097.282

COMENTARIOS

Los detalles de las correcciones que se le hicieron al capítulo reivindicatorio, y el sustento para estas correcciones se especifican a continuación.

En la nueva reivindicación 1, la definición de R^1 se ha corregido para que diga lo siguiente:

? Término incorrecto.
 R^1 es hidrógeno o un grupo de prodroga de fórmula $R^5C(O)-$ donde R^5 es fenilo, piridilo o N-metilpiperidina".

El soporte para esta corrección puede hallarse en la página 5 última línea, de la descripción corregida que estamos presentando.

La definición de R^2 se ha corregido de la siguiente manera:

R^2 es hidrógeno, isopropilo, ciclopentilo, o N-metiltetrahidropiridilo".

El soporte para esta corrección puede hallarse en la página 6, segundo párrafo.

La definición del grupo de enlace L ha sido corregida de la siguiente forma:

"L es $-CH_2-Z-$ donde Z es NH".

El soporte para esta corrección puede encontrarse en la página 6, línea 24, junto con las estructuras de los compuestos 1, 2, 4-6 y 8 mostrados en la Tabla 1 en la página 9.

La nueva reivindicación 2 corresponde a la anterior reivindicación 10.

La nueva reivindicación 3 es una nueva reivindicación dependiente. El soporte para la inclusión de esta reivindicación puede hallarse en la página 6, línea 20.

La nueva reivindicación 4 corresponde a la anterior reivindicación 11.

La nueva reivindicación 5 corresponde a la anterior reivindicación 13.

La nueva reivindicación 6 es una nueva reivindicación dependiente. El soporte para la inclusión de esta reivindicación puede hallarse en la página 7, líneas 15 a 16.

Expediente 00 097.282

La nueva reivindicación 7 es una nueva reivindicación dependiente. El soporte para la inclusión de esta reivindicación puede hallarse en la página 7, líneas 13 a 14.

Las nuevas reivindicaciones 11, 12 y 13 se dirigen a los compuestos 3, 7 y 5 respectivamente que se muestran en la Tabla 1, página 9. Es importante observar que la fórmula estructural presentada en cada una de estas reivindicaciones incluye la estereoquímica corregida, la cual se discute en detalle a continuación.

La nueva reivindicación 14 se dirige a una sal clorhídrica del compuesto 8 de la Tabla 1 en la páginas 9. El soporte para la inclusión de esta reivindicación puede hallarse en el Ejemplo 2, el cual describe la preparación del compuesto 8 de la tabla 1 usando un método análogo al del Ejemplo 1, el cual da una sal clorhídrica del compuesto 6 de la Tabla 1. Puede encontrarse soporte adicional en el párrafo de texto en la página 8, líneas 12 a 13, el cual identifica las sales de ácido clorhídrico como un ejemplo de una sal farmacéuticamente aceptable.

Para la nueva reivindicación 15 se puede hallar soporte adicional en la página 10, líneas 7 a 8.

La nueva reivindicación 16 es una nueva reivindicación dependiente.

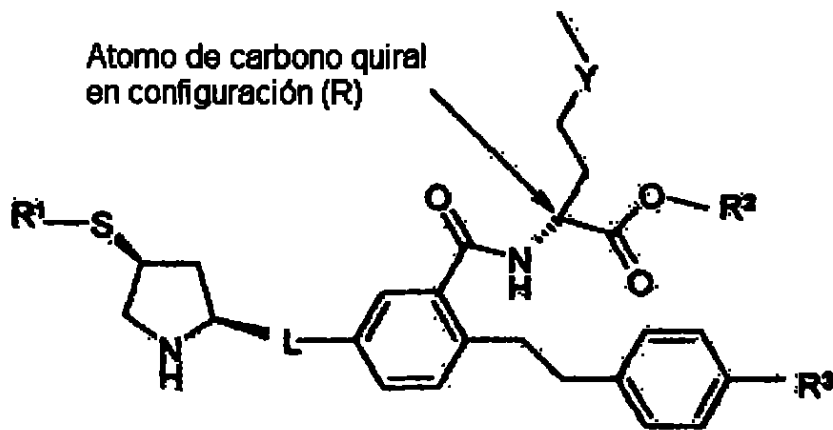
Las correcciones a las reivindicaciones mencionadas arriba se consideran necesarias con el fin de poner las reivindicaciones de esta solicitud en línea con las correcciones que se han hecho a las solicitudes europea y americana correspondientes.

Adicionalmente, además de presentar el capítulo reivindicatorio corregido, se ha realizado la corrección de algunos errores en la descripción.

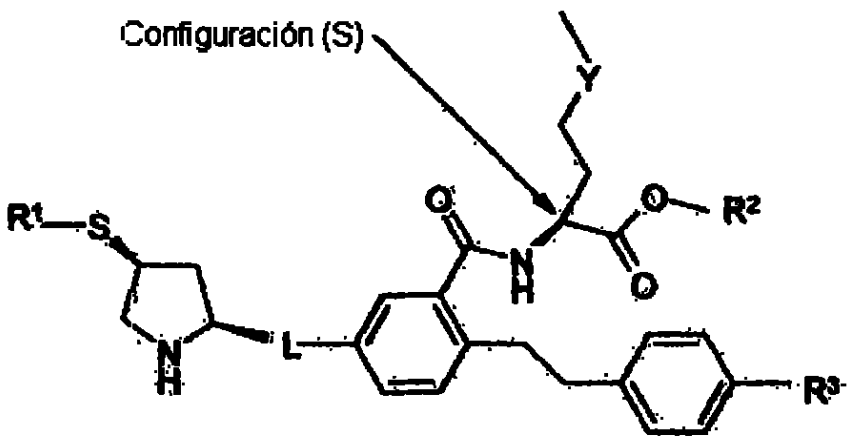
El primer error corregido concierne a la estereoquímica del átomo de carbono quiral dispuesto entre el grupo carbonilo y el grupo amino de la estructura que se muestra en la página 8, de la solicitud.

La estructura que se mostró anteriormente en la solicitud es:

Expediente 00 097.282



mientras que la estructura correcta debe ser:



Debe apreciarse que este error sería inmediatamente aparente y obvio para cualquiera con habilidad en el arte porque es evidente que es la configuración estereoquímica (S) la planeada en esta ubicación de la molécula (y no la configuración (R) mostrada anteriormente en la estructura de la página 8). Específicamente, una persona con habilidad en el arte reconocerá que los Ejemplos 1 a 4 de la presente solicitud, los cuales describen la preparación de los compuestos 4, 6, 7, 8 y 9 de la tabla 1 en referencia a los esquemas 1 a 3, todos resultan en la formación de compuestos con la configuración estereoquímica (S) en esa posición, como se ilustra claramente en los productos finales de cada uno de los esquemas 1 a 3. También será apreciado que la estereoquímica en esta posición es introducida a la molécula cuando la L-metionina se acopla con los compuestos (xii), (xv) y (xxviii) de los esquemas 1, 2 y 3, respectivamente. Es bien sabido que la L-metionina posee la

Expediente 00 097.282

configuración (S) en el átomo de carbono quiral dispuesto entre los grupos carbonilo y amino, y, ya que no ocurre inversión estereoquímica después de las reacciones mostradas en los esquemas 1 a 3, una persona con habilidad apreciará que la configuración (S) en este lugar de la molécula también estará presente en el producto final.

El soporte adicional para la configuración (S) que es la configuración estereoquímica correcta y deseada en esta posición de la molécula puede hallarse en:

- (i) la página 7, líneas 15 a 16, de la versión corregida de la solicitud donde se dice que la configuración (S) en esta posición es la preferida, y
- (ii) en los nombres de los compuestos dados en las anteriores reivindicaciones 15 y 16, donde la designación (2S) identifica la estereoquímica en este lugar de los compuestos específicos de la invención.

La estructura corregida ha sido incorporada en las nuevas reivindicaciones 11 a 13 anexas.

El segundo error tiene que ver con el segundo párrafo en la página 6, de la descripción inicialmente presentada. Este párrafo se ha eliminado ya que describe prodrogas de amida para R^2 , mientras que en los compuestos de la presente invención solo se permiten prodrogas de éster para R^2 . En concordancia, este párrafo es efectivamente redundante y consecuentemente se ha eliminado en el nuevo texto de la descripción corregida que estamos presentando.

Finalmente, se presentó un error en la descripción inicial, en la frase en la página 36, líneas 6 a 10. Esta frase se refiere al compuesto alilo de éster de ácido 5(((2S,4S), 4-acetilsulfanil-1-(4-nitro-benzolilcarbonil)-pirrolidin-2-carbonil]-amono)-3(N-metil-metoxycarbonil)-benzoico del cual se dice que tiene in IC_{50} de aproximadamente 0.5 mM. Este compuesto no es un compuesto que caiga dentro del alcance de la presente solicitud, y por lo tanto se ha eliminado en el nuevo texto de la descripción corregida que estamos presentando.

COMPUESTOS NOVEDOSOS

Esta invención se relaciona con compuestos que inhiben la farnesilación de productos de genes a través de la inhibición de la enzima transferasa de proteína farnesil (FPTase). La invención también se relaciona con métodos de fabricar los compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos de tratar enfermedades, especialmente cáncer, que son mediadas a través de farnesilación.

Se considera que el cáncer involucra la alteración en la expresión o función del control de genes que controlan el crecimiento y diferenciación de células. Aunque no se desea estar ligado por consideraciones teóricas la siguiente prueba establece el antecedente científico ras en cáncer. Los genes ras mutan frecuentemente en tumores. Los genes ras codifican proteínas de enlace trifosfato guanosine (GTP) las cuales se consideran como involucradas en la traducción de señal, proliferación y transformación maligna. Los genes H-, K- y N-ras se han identificado como formas mutantes de ras (Barbacid M, Ann. Rev. Biochem. 1987, 56: 779-827). La modificación post-translacional de proteína ras se requiere para actividad biológica. La farnesilación de ras catalizada por FPTase se considera un paso esencial en el procesamiento ras. Ocurre mediante transferencia del grupo farnesil de pirofosfato farnesil (FPP) a una cisteína en el tetrapéptido C terminal de ras en un motivo estructural llamado la caja CAAX. Después de adicionales modificaciones post-translacionales, incluyendo hendidura proteolítica el residuo cisteína de la caja CAAX y metilación de cisteína carboxil, ras es capaz de unirse a la membrana de células para retraso de señales de crecimiento al interior de las células. En células normales activadas se considera que ras actúa en conjunción con factores de crecimiento para estimular el crecimiento de

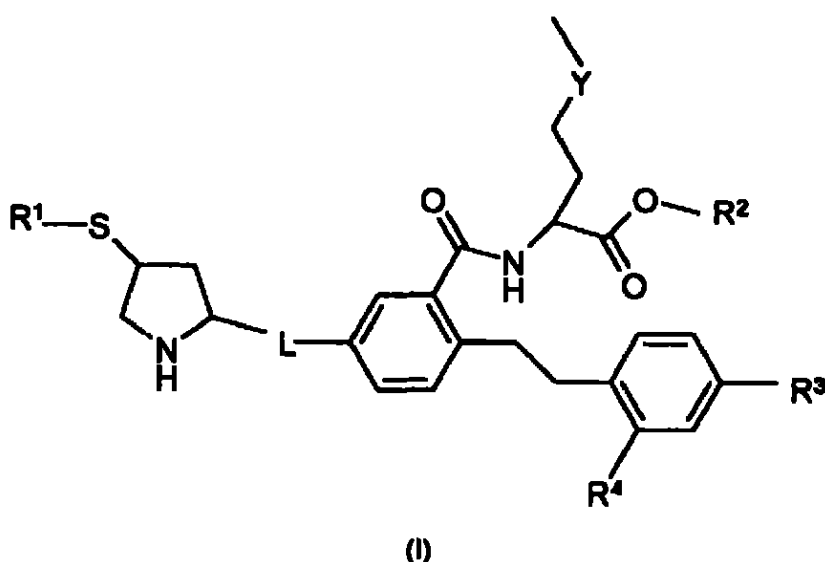
células. En células de tumores se considera que las mutaciones en ras causan que estimule la división de células aún en la ausencia de factores de crecimiento (Travis J, Science 1993, 260: 1877-1878), posiblemente a través de estar permanentemente en forma activada GTP más que ciclada en retroceso a forma inactivada GDP. La inhibición de farnesilación de productos de genes ras mutantes pararán o reducirán la activación.

Una clase de inhibidores conocidos de transferasa farnesil se basa en análogos de pirofosfato farnesil; ver por ejemplo la solicitud de patente Europea EP 534546 de Merck. Los inhibidores de transferasa farnesil basados en mimicry de la caja CAAX se han reportado. Reiss (1990) en Células 62, 81-8 divulga tetrapéptidos tales como CVIM (Cys-Val-Ile-Met). James (1993) en Science 260, 1937-1942 divulga compuestos peptidomiméticos basados en benzodiazepina. Lemer (1 995) en J. Biol. Chem. 270, 26802 y Eisai en la Solicitud de Patente Internacional WO 95/25086 divulga adicionales compuestos peptidomiméticos basados en Cys como el primer residuo. La EP 696593 y PCT/GB96/01810 divulgan adicionales inhibidores de transferasa farnesil, incluyendo derivados de pirrolidina. Adicionalmente, un rango de inhibidores de farnesilación ras se describen y reivindican en PCT/GB99/00369.

Los solicitantes han encontrado que una particular sustitución de la pirrolidina proporciona ventajas particulares en términos de transferasa farnesil.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I)

1.



donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente a partir de H o una fracción prodroga;

R^3 es hidrógeno o halógeno;

R^4 es hidrógeno o halógeno;

L es $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{CH}_2-\text{Z}-$ donde Z es NH o O;

Y es S, S(O) o S(O)₂;

o una sal de él.

Tal como se utiliza aquí, el término "alquil" se refiere a grupos de cadena recta o ramificada, los cuales pueden, a menos que se establezca de otra forma tener desde 1 a 20 y preferiblemente desde 1 a 6 átomos de carbono. El término "arilo" incluye fenil. El término "halo" incluye fluoro, cloro, bromo y iodo.

El término "heterocilil" o "heterocíclico" incluye grupos que tienen desde 4 a 10 átomos de anillo, hasta 5 de los cuales se seleccionan a partir de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los anillos pueden ser mono, o bicíclico y cada anillo puede ser de carácter aromático o no aromático.

Los átomos de nitrógeno pueden sustituirse si la valencia del anillo lo permite, con ya sea un hidrógeno o grupo sustituyente, tal como un sustituyente alquil. Los átomos de azufre en un anillo heterocíclico pueden oxidarse a grupos $S(O)$ o $S(O)_2$.

Ejemplos de sistemas de anillos heterocíclicos aromáticos de 5 o 6 miembros incluyen imidazolo, triazolo, pirazina, pirimidina, piridazina, piridina, isoxazolo, oxazolo, isotiazolo, tiazolo y tiofeno. Un sistema de anillos heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros es un sistema de anillos bicíclico aromático que comprende un anillo de 6 miembros fundido a ya sea un anillo de 5 miembros u otros anillo de 6 miembros. Ejemplos de sistemas de anillos bicíclicos de 5/6 y 6/6 incluyen benzofuran, benzimidazolo, benztiofeno, benzotiazolo, benzisotiazolo, benzoxazolo, benzisoxazolo, piridoimidazolo, pirimidoimidazolo, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, cinolina y naftiridina.

Preferiblemente los anillos monocíclicos heteroarilo contienen hasta 3 heteroátomos y los anillos bicíclicos heteroarilo contienen hasta 5 heteroátomos. Preferidos heteroátomos son N y S, especialmente N. En general, la unión de anillos heterocíclicos a otros grupos es vía de átomos de carbono. Adecuados grupos heterocíclicos que contienen únicamente N como el heteroátomo son pirrolo, piridina, indolo, quinolina, isoquinolina, imidazolo, pirazina, pirimidina, purina y pteridina.

Formas hidrogenadas u otras sustituidas de los anillos aromáticos de arriba, (los cuales no son aromáticos), tales como anillos de pirrolidina, piperidina o morfolina son ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos.

Varias formas de prodrogas son conocidas en el arte. Para ejemplos de dichos derivados de prodrogas, ver:

- a) Diseño de Prodrogas, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Métodos en Enzimología, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, y otros (Academic Press, 1985);
- b) Un Texto del Diseño y Desarrollo de Drogas, editado por Krogsgaard-Larsen;
- c) H. Bundgaard, Capítulo 5 "Diseño y Aplicación de Prodrogas", de H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, Revistas de Suministro Avanzado de Drogas, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, y otros, Diario de Ciencias Farmacéuticas, 77, 285 (1988); y
- f) N. Kakeya, y otros, Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

Adecuados ejemplos de grupos R^1 son hidrógeno o grupos de prodrogas de fórmula $R^5C(O)$ donde R^5 es un grupo arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido. En particular R^5 es fenil opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, furil opcionalmente sustituido, isoxazolo opcionalmente sustituido, tetrahidropiridil opcionalmente sustituido, o tetrahidrofuril opcionalmente sustituido.

Adecuados sustituyentes para R^5 incluyen grupos alquil tales como metil, grupos haloalquil tales como trifluorometil, hidroxil, alcoxi tales como metoxi o ciano.

Preferiblemente R^5 es fenil, piridilo o N-metilpiperidina.

Ejemplos de grupos de prodrogas para R^2 son grupos éster hendidos en vivo de un éster farmacéuticamente aceptable el cual es hendido en el cuerpo humano o animal para producir el ácido pariente. Adecuadamente R^2 conjuntamente con el grupo carboxi y el grupo al cual está unido forma ésteres farmacéuticamente aceptables tales como C_{1-6} alquil ésteres o C_{1-6} cicloalquil ésteres, por ejemplo metil, etil, propil, iso-propil, n-butil o ciclopentil; C_{1-6} alcoximetil ésteres, por ejemplo metoximetil; C_{1-6} alcanoiloximetil ésteres, por ejemplo pivaloiloiloximetil; ftalidil ésteres; C_{3-8} cicloalcoxycarboniloxi C_{1-6} alquil ésteres, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietil; 1,3-dioxolan-2-ilmetil ésteres, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolan-2-ilmetil; C_{1-6} alcoxycarboniloxietil ésteres, por ejemplo 1-metoxycarboniloxietil; aminocarbonilmetil ésteres y mono o sus versiones di-N-(C_{1-6} alquil), por ejemplo N,N-dimetilaminocarbonilmetil ésteres y N-etilaminocarbonilmetil ésteres, y ésteres farmacéuticamente aceptables de opcionalmente sustituidos grupos heterocíclicos.

Consecuentemente en particular, R^2 se selecciona a partir de hidrógeno, un grupo C_{1-4} alquil tal como isopropil o ciclopentil, o un opcionalmente sustituido grupo heterocíclico tal como N-metil tetrahidropiridilo.

R^3 es adecuadamente un átomo halo en particular flúor.

R^4 es preferiblemente un hidrógeno o flúor, y en particular es hidrógeno.

El grupo de enlace L es preferiblemente un grupo de la fórmula CH_2-Z donde Z es N-H o O.

El grupo Y es preferiblemente un grupo S, S(O) o S(O)₂.

Debe entenderse que, en la medida en que algunos de los compuestos de la Fórmula I definida arriba pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquiera de dichas formas ópticamente activas o racémica que poseen la propiedad de inhibir la FTPase. La síntesis de las formas ópticamente activas pueden llevarse a cabo mediante técnicas estándares de química orgánica bien conocidas en el arte, por ejemplo mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante resolución de una forma racémica. Similarmente, las propiedades inhibitorias contra la FTPase pueden evaluarse utilizando técnicas estándares de laboratorio las cuales se refieren posteriormente.

Átomos de carbono quirales en las posiciones 2 y 4 del anillo de pirrolidina en la Fórmula I se prefieren en la configuración (S).

El átomo de carbono quiral en la posición 2 entre el carbonil y amina en Fórmula I se prefiere en la configuración (S).

Los compuestos de la Fórmula I pueden formar sales que están dentro del ámbito de la invención. Las sales farmacéuticamente aceptables se prefieren aunque otras sales pueden ser útiles en, por ejemplo, aislar o purificar compuestos.

Cuando el compuesto contiene una fracción básica puede formar sales farmacéuticamente aceptables con una variedad de ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, hidrobromico, azufreico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico. Una sal adecuada

farmacéuticamente aceptable de la invención cuando el compuesto contiene una fracción ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que logra un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina. Sales particulares de compuestos de la invención son los acetatos, alquil sulfonatos tales como sulfonato de metil o etil, fumaratos, formatos, suceinatos y gluconatos.

Los solvatos, por ejemplo hidratos, están también dentro del ámbito de la invención y pueden prepararse mediante métodos generalmente conocidos.

Particulares ejemplos de compuestos de la fórmula (I) se muestran en la Tabla I

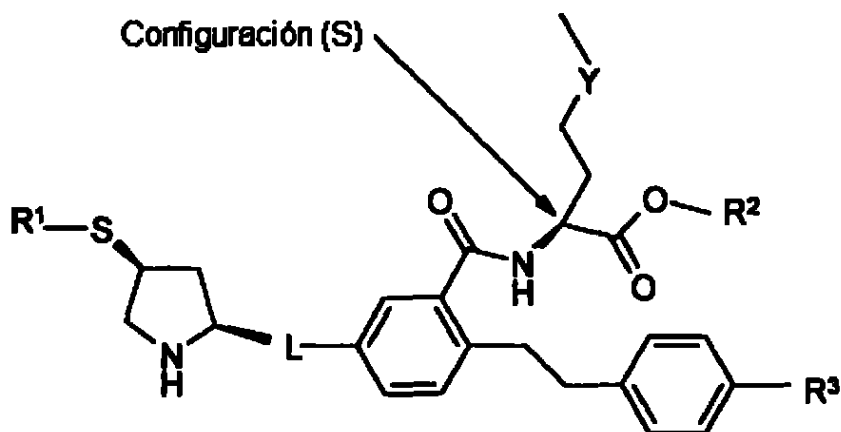
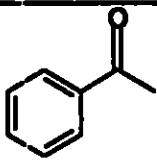
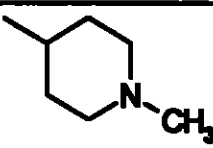
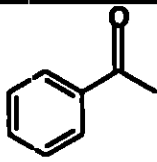
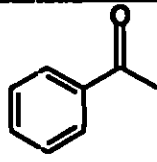
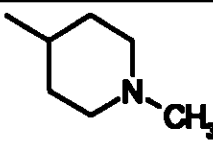
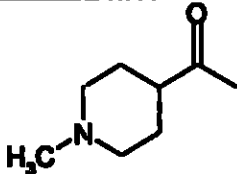
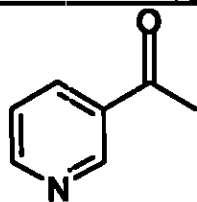
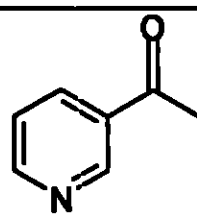
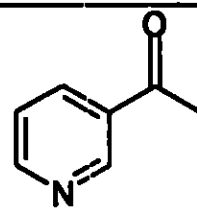


Tabla I

Compd. No	R ¹	R ²	R ³	L	Y
1	H	H	F	-CH ₂ NH-	S
2	H	-CH(CH ₂) ₂	F	-CH ₂ NH-	S
3			F	-CH ₂ O-	S
4		-CH(CH ₂) ₂	F	-CH ₂ NH-	S
5			F	-CH ₂ NH-	S
6		-CH(CH ₂) ₂	F	-CH ₂ NH-	S
7		-CH(CH ₂) ₂	F	-CH ₂ O-	SO ₂
8		-CH(CH ₂) ₂	F	-CH ₂ NH-	S
9		-CH(CH ₂) ₂	F	-CH=CH-	S

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de Fórmula I para uso como un medicamento.

Adicionalmente de acuerdo con la invención se proporciona un compuesto de Fórmula I para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada a través de farnesilación de ras, en particular cáncer.

El compuesto es formulado adecuadamente como una composición farmacéutica para uso en esta forma.

Consecuentemente, de acuerdo con aún otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I listados arriba conjuntamente con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un método de tratar enfermedades mediadas de ras, especialmente cáncer, administrando una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento.

De acuerdo con una adicional característica de la invención se proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de él, para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para uso en el

tratamiento de enfermedad o condición médica mediada farnesilada tal como cánceres.

Cánceres específicos que pueden tratarse mediante el compuesto o composición de la invención incluyen:

- carcinoma, incluyendo el de la vejiga, seno, colon, riñón, hígado, pulmón, ovario, páncreas, estómago, cerviz, tiroides y piel;
- tumores hematopoiéticos de la línea linfática, incluyendo leucemia aguda linfocítica, linfoma de células B y linfoma de Burketts;
- tumores hematopoiéticos de línea mieloide, incluyendo leucemias mielogénicas agudas y crónicas y leucemia promielocítica;
- tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rabdomiosarcoma; y
- otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, tetratocarcinoma, neuroblastoma y glioma.

Los compuestos de Fórmula I son especialmente útiles en el tratamiento de tumores que tienen alta incidencia en mutación de ras, tal como tumores de colon, pulmón, y pancreático. Mediante la administración de una composición que tie4en uno (o una combinación) de los compuestos de esta invención, se reduce el desarrollo de tumores en un huésped mamífero.

Los compuestos de Fórmula I pueden también ser útiles en el tratamiento de enfermedades diferentes al cáncer que pueden asociarse con trayectorias de transducción de señales que operan a través de Ras, por ejemplo, neuro-fibromatosis.

Los compuestos de Fórmula I pueden también ser útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con proteínas que contienen CAAX diferentes a Ras (por ejemplo, laminas nucleares y transducina) que son también modificadas post-translacionalmente por la transferasa de proteína farnesil enzima.

Las composiciones de la invención pueden estar en forma adecuada para uso oral (por ejemplo como tabletas, píldoras, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas o aceitosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividida o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución estéril acuosa o aceitosa para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).

Las composiciones de la invención pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales utilizando excipientes convencionales farmacéuticos, bien conocidos en el arte. Consecuentemente, las composiciones pretendidas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o preservativos.

Adecuados excipientes farmacéuticamente aceptables para una formulación en tabletas incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes de granulación y desintegración tales como almidón de maíz o

ácido algénico; agentes de enlace tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes preservativos tales como etil o propil p-hidroxibenzoato, y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Formulaciones en tabletas pueden ser revestidas o no revestidas ya sea para modificar su desintegración y la subsecuente absorción del ingrediente activo dentro del tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia, en cualquier caso, utilizando agentes de revestimiento convencionales y procedimientos bien conocidos en el arte.

Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas duras de gelatina donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas blandas de gelatina donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite como aceite de maní, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas generalmente contienen el ingrediente activo en forma finamente polvosa conjuntamente con uno o más agentes de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes de dispersión o humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo estearato polioxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados a partir de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato sorbitol de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga,

por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados a partir de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato sorbitol de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato polietileno sorbitan. Las suspensiones acuosas pueden también contener uno o más preservativos (tal como etil o propil p-hidroxibenzoato, anti oxidantes (tal como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes, y/o agentes edulcorantes (tal como sacarosa, sacarina o aspartame).

Los suspensiones aceitosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal (tal como aceite de arracacha, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones aceitosas pueden también contener un agente espesante tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetil. Agentes edulcorantes tal como aquellos establecidos arriba y agentes saborizantes pueden agregarse para proporcionar una preparación oral paladeable. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un anti oxidante tal como ácido ascórbico.

Polvos dispersables y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua contienen generalmente el ingrediente activo conjuntamente con un agente de dispersión o humectante, agente de suspensión y uno o más preservativos. Adecuados agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión se ejemplifican mediante aquellos ya mencionados arriba. Adicionales excipientes tales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes, pueden también estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden también estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de arracacha, o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de éstos. Adecuados agentes emusificantes pueden ser, por ejemplo, gomas que ocurren naturalmente tales como goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos que ocurren naturalmente tales como frijol de soya, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitan) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tal como monooleato de sorbitan polioxietileno. Las emulsiones pueden también contener agentes edulcorantes, saborizantes y preservativos.

Jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartame o sacarosa, y pueden también contener un agente desmulcente, preservativo, saborizante y/o colorante.

Las composiciones farmacéuticas pueden también estar en forma de un suspensión acuosa o aceitosa estéril inyectable, la cual puede formularse de acuerdo con procedimientos conocidos utilizando uno o más de los apropiados agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión, los cuales se han mencionado arriba. una preparación estéril inyectable puede también ser una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o diluyente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo una solución en 1,3-butanediol.

Formulaciones en supositorios pueden prepararse mezclando el ingrediente activo con un adecuado excipiente no irritante el cual es sólido

a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y se fundirá consecuentemente en el recto para liberar la droga. Adecuados excipientes incluyen, por ejemplo, mantequilla de cacao y polietilenglicoles.

Las formulaciones tópicas, tales como cremas, ungüentos, geles y soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas, pueden generalmente obtenerse formulando un ingrediente activo con un vehículo o diluyente convencional, tópicamente aceptable, utilizando un procedimiento convencional bien conocido en el arte.

Las composiciones para administración por aislamiento pueden estar en forma de un polvo finamente dividido que contiene partículas de diámetro promedio de, por ejemplo, 30μ o mucho menor, el polvo mismo que comprende ya sea ingrediente activo solo o diluido con uno o más portadores fisiológicamente aceptables tales como lactosa. El polvo para aislamiento es retenido entonces convenientemente en una cápsula que contiene, por ejemplo, 1 a 50 mg de ingrediente activo para uso con un dispositivo turbo-inhalador, tal como el que se utiliza para aislamiento del conocido agente cromoglicato de sodio.

Las composiciones para administración por inhalación pueden estar en forma de un aerosol convencional presurizado dispuesto para dispensar el ingrediente activo ya sea como un aerosol que contiene sólido finamente dividido o pequeñas gotas de líquido. Los propulsores de aerosol convencionales tales como hidrocarburos fluorados volátiles o hidrocarburos pueden utilizarse y el dispositivo de aerosol se dispone convenientemente para dispensar una cantidad medida de ingrediente activo.

Para adicional información sobre la formulación el lector debe referirse al Capítulo 25.2 en el Volumen 5 de Química Comprehensiva Medicinal (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para produce una forma de dosificación única variará necesariamente dependiendo del huésped tratado y de la ruta particular de administración. Por ejemplo, una formulación pretendida para administración oral a humanos contendrá generalmente, por ejemplo, desde 0,5 mg a 2 g de agente activo compuesto por una apropiada y conveniente cantidad de excipientes que puede variar desde alrededor de 5 hasta alrededor 98 por ciento en peso de la composición total. Las formas unitarias de dosificación contendrán generalmente alrededor de 1 mg hasta alrededor de 500 mg de un ingrediente activo. Para adicional información sobre las Rutas de Administración y Regímenes de Dosificación el lector debe referirse al Capítulo 25.3 en el Volumen 5 de Química Medicinal Comprehensiva (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

El tamaño de la dosis para propósitos terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la Fórmula I variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y severidad de las condiciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la ruta de administración, de acuerdo con principios bien conocidos de medicina. Tal como se mencionó arriba, los compuestos de la Fórmula I son útiles en el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas que se deben solas o en parte a los efectos de farnesilación de ras.

Utilizando un compuesto de la Fórmula I para propósitos terapéuticos o profilácticos se administrará generalmente en forma tal que una dosis diaria en el rango, por ejemplo, de 0,5 mg a 75 mg por kg de peso corporal se recibe, dada si se requiere en dosis divididas. En general menores dosis se administrarán cuando se emplea una ruta parenteral. Consecuentemente, por ejemplo, para administración intravenosa, una dosis en el rango, por ejemplo, de 0,5 mg a 30 mg por kg de peso corporal se usará generalmente. Similarmente, para administración por inhalación, una dosis en el rango, por ejemplo, de 0,5 mg a 25 mg por kg de peso corporal se usará. Se prefiere sin embargo la administración oral.

Los compuestos de fórmula (I) definidos arriba pueden aplicarse como una única terapia o pueden involucrar, adicionalmente a un compuesto de la invención, una o más de otras sustancias y/o tratamientos. Dicho tratamiento conjunto puede llevarse a cabo mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. En el campo de la oncología médica es práctica normal utilizar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar cada paciente con cáncer. En oncología médica el(los) otro(s) componente(s) de dicho tratamiento conjunto en adición al tratamiento inhibitorio del ciclo de células definido anteriormente puede ser: cirugía, radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede cubrir tres categorías principales de agente terapéutico:

(i) otros agentes inhibitorios del ciclo de células que trabajan mediante el mismo o diferentes mecanismos de aquellos definidos anteriormente;

(ii) agentes citostáticos tales como antioestrogenos (por ejemplo fulvestrant, tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene, iodoxifene), progestogenos (por ejemplo acetato megestrol), inhibidores de aromatase

(por ejemplo anastrozole, letrozole, vorazole, exemestane), antiprogesteronos, antiandrogénos (por ejemplo flutámid, nilutámid, bicalutámid, acetato ciproterona), agonistas y antagonistas LHRH (por ejemplo acetato goserelin, luprolide), inhibidores de testosterona 5 α -dihidroreductasa (por ejemplo finasteride), agentes anti-invasión (por ejemplo inhibidores de metaloproteínasa como marimastat e inhibidores de la función receptora de activador de uroquinasa plasminogén) e inhibidores de la función del factor de crecimiento, (dichos factores de crecimiento incluyen por ejemplo factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento hepatocito, dichos inhibidores incluyen anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptor de factor de crecimiento, inhibidores de tyrosine kinase e inhibidores de serine/threonine kinase); y

(iii) drogas antiproliferativas/antineoplásicas y sus combinaciones, como se utilizan en oncología médica, tales como antimetabolitos (por ejemplo antifolatos como metotrexato, fluoropirimidinas como 5-fluorouracil, análogos de purina y adenosina, citosina arabinosida); antibióticos antitumores (por ejemplo antraciclinas como doxorubicina, daunomicina, epirubicina y idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mihramicina); derivados de platino (por ejemplo cisplatín, carboplatín); agentes de alquilación (por ejemplo mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucil, busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides vinca como vincristine y taxoides como taxol, taxotere); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etoposide y teniposide, amsacrine, topotecan). De acuerdo con este aspecto de la invención se proporciona un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la fórmula (I) tal como se definió arriba y una adicional sustancia anti-tumores tal como se definió anteriormente para el tratamiento conjunto de cáncer.

Aunque los compuestos de la Fórmula I son primordialmente de valor como agentes terapéuticos para uso en animales de sangre caliente (incluyendo hombres), pueden también ser útiles donde se requiera inhibir la farnesilación. Consecuentemente, pueden ser útiles como estándares farmacológicos para uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporcionan individuales compuestos producidos como productos finales en los Ejemplos establecidos abajo y sus sales.

Un compuesto de la invención, o una sal de él, puede prepararse mediante cualquier proceso conocido por ser aplicable a la preparación de dichos compuestos o compuestos estructuralmente relacionados. Dichos procesos se ilustran mediante los siguientes esquemas representativos donde los grupos variables tienen cualquiera de los significados definidos para la Fórmula I a menos que se establezca de otra forma. Los grupos funcionales pueden ser protegidos y desprotegidos utilizando métodos convencionales. Para ejemplos de grupos de protección tales como amino y grupos de protección de ácido carboxílico (así como mediante la formación y eventual desprotección), ver T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica", Segunda Edición, John Wiley & Sons, New York, 1991. Notar que las abreviaciones utilizadas se han listado inmediatamente antes de los Ejemplos abajo.

Los grupos protectores pueden retirarse mediante cualquier método conveniente como se describe en la literatura o conocido por el químico experto como apropiado para el retiro del grupo de protección en cuestión, dichos métodos que se escogen en forma tal de efectuar el retiro del grupo

de protección con mínimo disturbio de los grupos en cualquier parte en la molécula.

Ejemplos específicos de grupos de protección se proporcionan abajo por conveniencia, donde "inferior" significa que el grupo al cual se aplica tiene preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Se deberá entender que estos ejemplos no son exhaustivos. Cuando específicos ejemplos de métodos para el retiro de grupos de protección se proporcionan abajo estos son similarmente no exhaustivos. El uso de grupos de protección y métodos de desprotección no mencionados específicamente se encuentran por supuesto dentro del alcance de la invención.

Un grupo de protección carboxi puede ser el residuo de un alcohol alifático o aralifático formador de éster o de un silanol formador de éster (el dicho alcohol o silanol preferiblemente que contiene 1 a 20 átomos de carbono).

Ejemplos de grupos de protección carboxi incluyen grupos (1-12C) alquil de cadena recta o ramificada (por ejemplo isopropil, t-butil); grupos alcoxi inferior alquil inferior (por ejemplo metoximetil, etoximetil, isobutoximetil; grupos alquil inferior aciloxi alifático inferior, (por ejemplo acetoximetil, propioniloximetil, butiriloximetil, pivaloiloximetil); grupos alcóxicarboniloxi inferior alquil inferior (por ejemplo 1-metoxi carboniloxietil, 1-etoxicarboniloxietil); grupos arilo inferior alquil (por ejemplo p-metoxibencil, o-nitrobencil, p-nitrobencil, benzhidril y ftalidil); grupos tri(alquil inferior)silil (por ejemplo trimetilsilil y t-butildimetilsilil); grupos tri(alquil inferior)silil alquil inferior (por ejemplo trimetilsililetil); y grupos (2-6C)alquenil (por ejemplo alil y viniletil).

Métodos particularmente apropiados para el retiro de grupos carboxil de protección incluyen por ejemplo hidrólisis ácida, metálica o enzimáticamente catalizada.

Ejemplos de grupos de protección hidroxil incluyen grupos de alquenal inferior (por ejemplo alil); grupos de alcanoil inferior (por ejemplo acetil); grupos de alcóxicarbonil inferior (por ejemplo t-butoxicarbonil); grupos de alquenalóxicarbonil inferior (por ejemplo alilóxicarbonil); grupos de arilo inferior alcóxicarbonil (por ejemplo benzoilóxicarbonil, p-metoxibencilóxicarbonil, o-nitrobencilóxicarbonil, p-nitrobencilóxicarbonil); grupos tri alquil/arilosilil inferior (por ejemplo trimetilsilil, t-butildimetilsilil, t-butildifenilsilil); grupos arilo inferior alquil (por ejemplo grupos bencil); y grupos triarilo inferior alquil (por ejemplo trifenilmetil).

Ejemplos de grupos de protección amino incluyen grupos formil, aralquil (por ejemplo bencil y bencil sustituido, por ejemplo p-metoxibencil, nitrobencil y 2,4-dimetoxibencil, y trifenilmetil); grupos di-p-anisilmetil y furilometil; alcóxicarbonil inferior (por ejemplo t-butoxicarbonil); alquenalóxicarbonil inferior (por ejemplo alilóxicarbonil); grupos arilo inferior alcóxicarbonil (por ejemplo bencilóxicarbonil, p-metoxibencilóxicarbonil, o-nitrobencilóxicarbonil, p-nitrobencilóxicarbonil); trialquilsilil (por ejemplo trimetilsilil y t-butildimetilsilil); alquilideno (por ejemplo metilideno); grupos bencilideno y bencilideno sustituido.

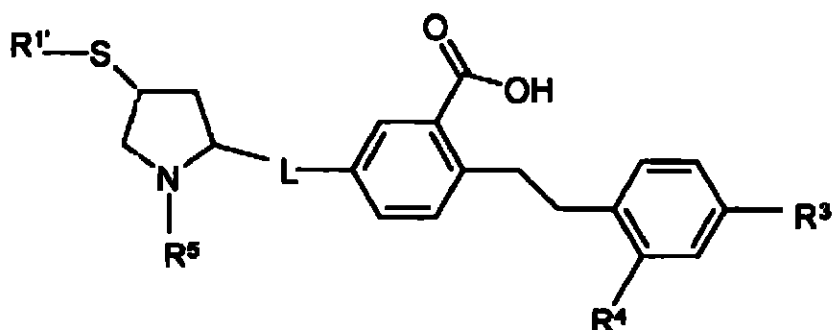
Métodos apropiados para el retiro de grupos de protección hidroxil y amino incluyen, por ejemplo, hidrólisis ácida, base, metal o

enzimáticamente catalizada, o fotocáticamente para grupos tales como o-nitrobenciloxicarbonil, o con iones de fluoruro para grupos silil.

Ejemplos de grupos de protección para grupos amida incluyen aralcoximetil (por ejemplo benciloximetil y benciloximetil sustituido); alcoximetil (por ejemplo metoximetil y trimetilsililetoximetil); tri alquil/arilosilil (por ejemplo trimetilsilil, t-butildimetilsilil, t-butildifenilsilil); tri alquil/arilosililoximetil (por ejemplo t-butildimetilsililoximetil, t-butildifenilsililoximetil); 4-alcoxifenil (por ejemplo 4-metoxifenil); 2,4-di(alcoxi)fenil (por ejemplo 2,4-dimetoxifenil); 4-alcoxibencil (por ejemplo 4-metoxibencil); 2,4-di(alcoxi)bencil (por ejemplo 2,4-di(metoxi)bencil); y alqu-l-enil (por ejemplo alil, but-l-enil y vinil sustituido por ejemplo 2-fenilvinil).

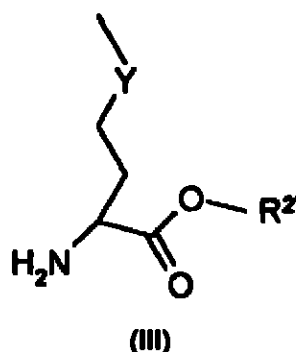
Los grupos aralcoximetil, pueden introducirse en el grupo amida reaccionando el último grupo con el apropiado aralcoximetil cloruro, y retirado mediante hidrogenación catalítica. Los grupos alcoximetil, tri alquil/arilosilil y tri alquil/sililoximetil pueden introducirse reaccionando la amida con el cloruro apropiado y retirando con ácido; o en el caso de los grupos que contienen silil iones de fluoruro. Los grupos alcoxifenil y alcoxibencil se introducen convenientemente mediante arilación o alquilación con un haluro apropiado y se retiran mediante oxidación con nitrato de amonio cérico. Finalmente los grupos alqu-l-enil pueden introducirse reaccionando la amida con el apropiado aldehído y retirado con ácido.

La invención también proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) como se definió arriba cuyo proceso comprende reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

donde L, R³ y R⁴ son como se definen en relación con la fórmula (I), R^{1'} es un grupo R¹ como se define en relación con la fórmula (I) o un precursor de él, y R⁵ es un grupo de protección tal como BOC, con un compuesto de fórmula (III)



(III)

donde Y es como se define en relación con la fórmula (I) y R^{2'} es un grupo R² como se define en relación con la fórmula (I) o un precursor de él;

y posteriormente si se desea o es necesario, llevar a cabo uno o más de los siguientes pasos:

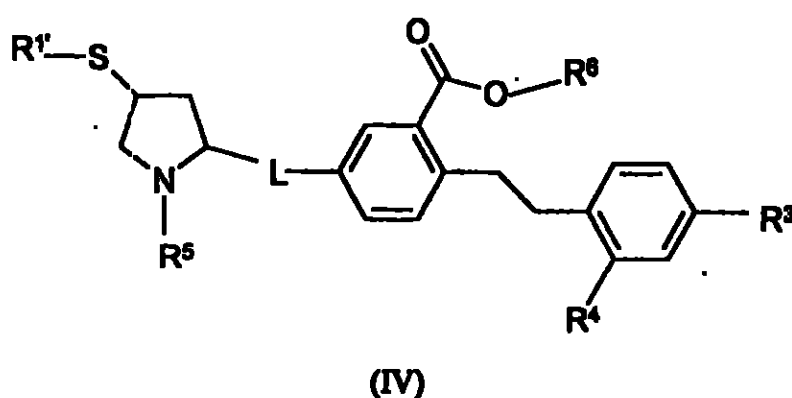
- retirar los grupos de protección R⁵;
- convertir cualesquiera grupos precursores R^{1'} y R^{2'} a grupos R¹ y R²; y
- cambiar dichos grupos a grupos diferentes R¹, R².

La reacción entre los compuestos de fórmula (II) y (III) se efectúa adecuadamente en un solvente orgánico tal como diclorometano en presencia de una base tal como N-metilmorfolina y EDC, y opcionalmente en presencia de un catalizador nucleofílico tal como 1-hidroxibenzotriazol. Se emplean moderadas temperaturas por ejemplo de desde 0 a 50°C, convenientemente temperatura ambiente.

Los grupos precursores R^1 y R^2 pueden incluir grupos de protección tales como ésteres, los cuales no son farmacéuticamente aceptables. Estos pueden convertirse en hidrógeno u otros grupos de prodrogas utilizando métodos convencionales como se ilustra abajo.

El retiro de grupos de protección R^5 puede llevarse a cabo utilizando métodos convencionales tales como reacción con TFA y/o trietilsilano.

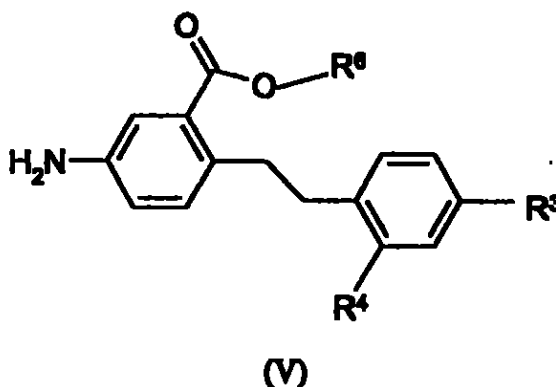
Los compuestos de fórmula (II) se preparan adecuadamente mediante desprotección de un compuesto de fórmula (IV)



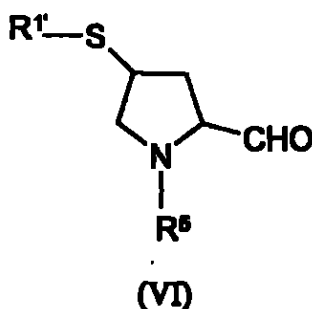
donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 y L son tal como se definió en relación con la fórmula (II) y R^6 es un grupo de protección, en particular un grupo alquil tal como metil. La desprotección se efectúa adecuadamente utilizando una

base fuerte tal como un hidróxido de metal alcalin , en particular hidróxido de sodio. La reacción se efectúa adecuadamente en un solvente tal como alcohol acuoso y en particular metanol acuoso, a elevadas temperaturas, convenientemente a la temperatura de reflujo del solvente.

Los compuestos de fórmula (IV) donde L es $-\text{CH}_2\text{NH}-$ pueden prepararse acoplando un compuesto de fórmula (V)



donde R^3 , R^4 y R^6 son como se definieron arriba; con un aldehído de la fórmula (VI)

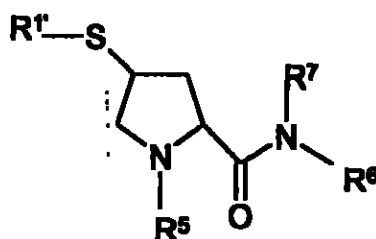


donde R^1 y R^5 son como se definieron arriba.

Adecuadas condiciones de acoplamiento incluyen el uso de un agente de reducción (por ejemplo borano.piridina con ácido acético,

NaCNBH₃, BH₃, hidrógeno más catalizador, LiHBEt₃, di-isobutil-aluminiohídrido, hídrido litio aluminio, borohídrido de sodio) en presencia de adecuado solvente, por ejemplo metanol o etanol & ácido acético.

Los aldehidos de la fórmula (VI) pueden prepararse mediante reducción de los compuestos de la fórmula (VII)

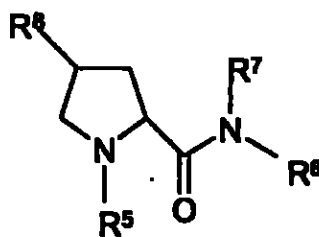


(VII)

donde R^{1'} y R⁵ son como se definieron arriba y R⁶ es alquil tal como metil y R⁷ es alcoxi tal como metoxi.

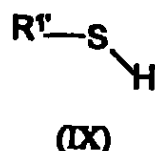
Agentes de reducción adecuadamente poderosos tales como hídrido de litio aluminio o DIBAL se emplean. La reacción se lleva a cabo en un solvente tal como tetrahidrofurano a bajas temperaturas, por ejemplo desde -50 a 0°C, en particular a alrededor de -40°C.

Los compuestos de la fórmula (VII) se preparan adecuadamente reaccionando un compuesto de fórmula (VIII)



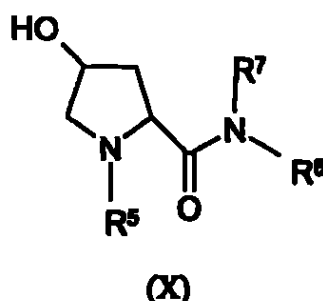
(VIII)

donde R^8 es un grupo libre tal como un grupo metanosulfonilo, el cual es un compuesto de fórmula (IX)



donde R^1 es como se definió arriba y en particular es un grupo trifenilmetil o tritil. Las condiciones de la reacción serán evidentes para la persona experta en condiciones, pero en general, la reacción se efectúa en un solvente orgánico tal como etanol a moderadas temperaturas, por ejemplo de desde 0 a 60°C y preferiblemente a alrededor de 40°C.

Los compuestos de la fórmula (VIII) pueden prepararse reaccionando los compuestos de fórmula (X)



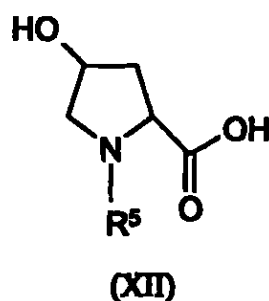
donde R^5 , R^6 y R^7 son tal como se definieron arriba, con un compuesto de fórmula (XI)



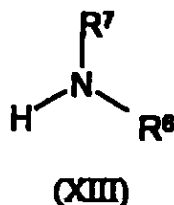
donde R^8 es tal como se definió arriba y Z es un grupo libre tal como halógeno, en particular cloro. La reacción se efectúa adecuadamente en un solvente orgánico tal como diclorometano en presencia de una base débil

tal como trietilamina. Moderadas a bajas temperaturas, por ejemplo, desde 0 a 30°C se emplean adecuadamente.

Los compuestos de la fórmula (X) se preparan adecuadamente reaccionando un compuesto de la fórmula (XII)



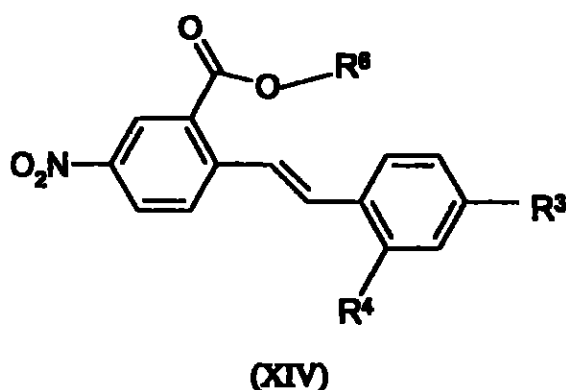
donde R⁵ es como se definió arriba, con un compuesto de fórmula (XIII)



donde R⁶ y R⁷ son tal como se definieron arriba. Un ejemplo particular de un compuesto de la fórmula (XIII) es N,O-dimetilhidroxilamina. La reacción se efectúa adecuadamente en presencia de una base (tal como N-metilmorfolina con EDCI) y en un solvente orgánico tal como diclorometano.

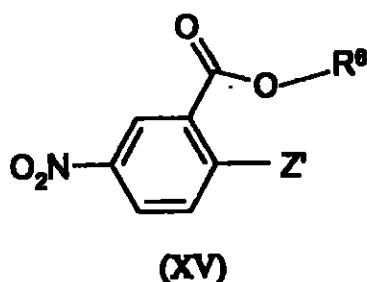
Los compuestos de la fórmula (XII) pueden prepararse mediante la N-protección de 1 correspondiente derivado hidroxil prolina utilizando métodos conocidos.

Los compuestos de la fórmula (V) se preparan adecuadamente mediante hidrogenación de un compuesto de la fórmula (XIV)

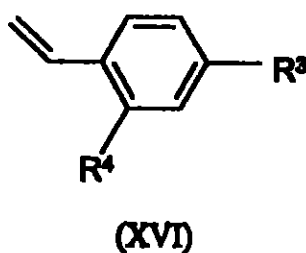


donde R^3 , R^4 y R^6 son como se definieron arriba. la hidrogenación se efectúa adecuadamente en presencia de un catalizador tal como un catalizador de paladio.

Los compuestos de la fórmula (XIV) se preparan adecuadamente reaccionando un compuesto de la fórmula (XV)

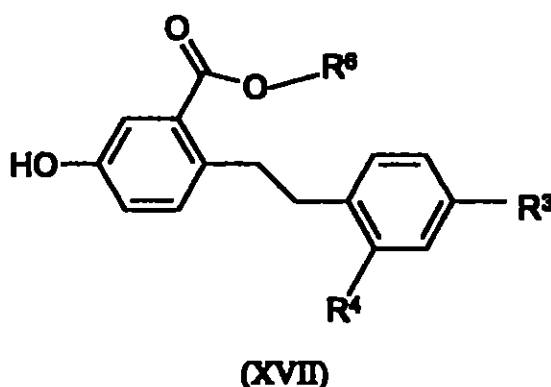


donde R^6 es como se definió arriba y Z' es un grupo libre tal como halógeno tal como bromo o cloro, preferiblemente cloro, con un compuesto de la fórmula (XVI)

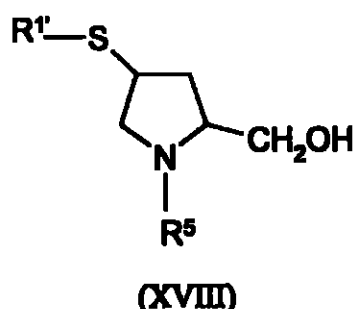


donde R^3 y R^4 son como se definieron arriba. la reacción se efectúa adecuadamente en presencia de una base tal como tributilamina, preferiblemente bromuro tetrabutilamonio carbonato de sodio, y un catalizador tal como un catalizador de paladio tal como. bis-(trifenil-fosfina)cloruro de paladio(II) en un solvente adecuado, preferiblemente dimetilacetamida.

Los compuestos de la fórmula (IV) donde L representa $-\text{CH}_2\text{O}-$ pueden prepararse reaccionando un compuesto de fórmula (XVII)



donde R^3 , R^4 y R^6 son como se definieron arriba, con un compuesto de fórmula (XVIII)

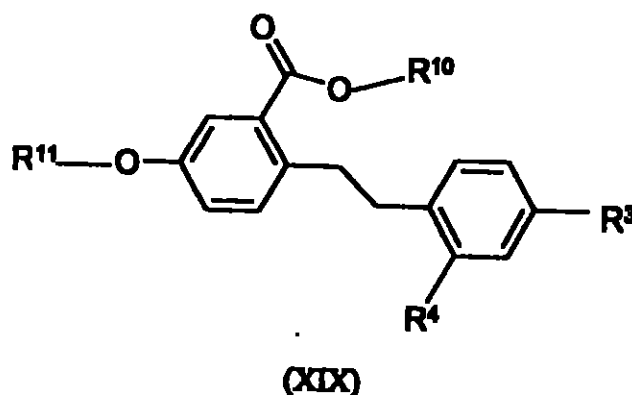


donde R^1 y R^5 son como se definieron arriba. La reacción se efectúa adecuadamente bajo condiciones similares a aquellas descritas arriba para la reacción entre los compuestos de las fórmulas (V) y (VI).

Los compuestos de la fórmula (XVIII) se preparan adecuadamente mediante la reducción de un compuesto de fórmula (VI), por ejemplo utilizando un agente de reducción tal como hidruro de litio aluminio. La reducción se lleva a cabo bajo condiciones convencionales en un solvente tal como tetrahidrofurano.

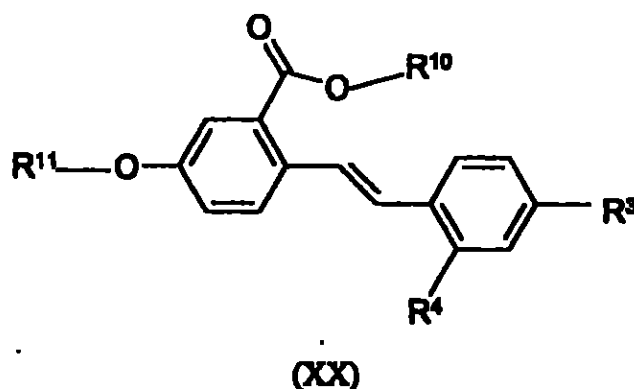
Los compuestos de la fórmula (XVII) pueden prepararse mediante la protección del correspondiente ácido carboxílico, por ejemplo esterificando el ácido utilizando un alcohol, en particular un alcohol alquil tal como metanol. La reacción se efectúa adecuadamente en presencia de cloruro sulfurilo o similar, a elevadas temperaturas, convenientemente a la temperatura de reflujo del solvente.

El mismo ácido puede prepararse mediante la desprotección de un compuesto de la fórmula (XIX)



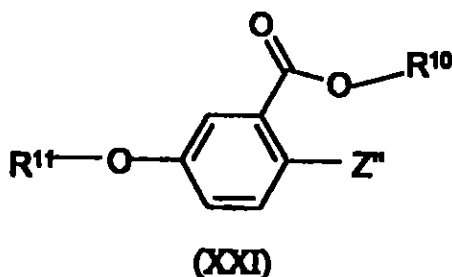
donde R^3 y R^4 son como se definieron arriba y R^{10} y R^{11} son grupos de protección tales como alquil, y en particular grupos metil. Adecuadas condiciones de desprotección incluyen el calentamiento del compuesto con un reactivo adecuado tal como piridina hidrocloreto a altas temperaturas tales como, por ejemplo desde 200 a 250°C, y preferiblemente a alrededor 220°C.

Los compuestos de la fórmula (XIX) se obtienen mediante hidrogenación de un compuesto de la fórmula (XX)



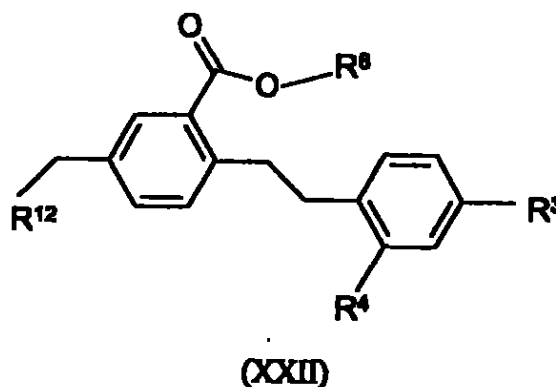
donde R^3 , R^4 , R^{10} y R^{11} son como describieron arriba. Adecuadas condiciones de hidrogenación incluyen aquellas descritas arriba para la hidrogenación del compuesto de la fórmula (XIV).

Los compuestos de la fórmula (XX) pueden prepararse reaccionando un compuesto de la fórmula (XXI)



donde R^{10} y R^{11} son como se definieron arriba y Z'' es un grupo libre tal como halógeno y en particular bromo, con un compuesto de la fórmula (XVI) como se definió arriba utilizando condiciones similares a aquellas descritas arriba para la reacción entre los compuestos de fórmula (XV) y (XVI).

Los compuestos de fórmula (IV) donde L es $-\text{CH}=\text{CH}-$ se preparan adecuadamente reaccionando un compuesto de la fórmula (VI) como se definió arriba con un compuesto de fórmula (XXII)



donde R^3 , R^4 y R^6 son como se definieron arriba y R^{12} es un ion fosfato tal como un grupo dietilfosfato, o trifenilfosfina. La reacción es una reacción de Wittig y se lleva a cabo adecuadamente bajo condiciones convencionales. Adecuadas condiciones de reacción incluyen el uso de una base (por ejemplo carbonato de potasio, hidrido de metal, alcóxido de metal) en presencia de un solvente orgánico (por ejemplo TBF, tolueno, DMSO) opcionalmente en presencia de un solvente acuoso (sistema de 2-fases) y opcionalmente en presencia de un agente de complejo catalizador el cual solubiliza los iones de metal alcalino en solventes no polares tales como 1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadecano (también llamado 15-Crown-5) o 1,4,7,10,13,16-hexaoxiciclooctadecano (también llamado 18-Crown-6).

Los compuestos de la fórmula (XXII) se preparan adecuadamente mediante rutas tales como aquellas descritas en PCT/GB98/000230, y en particular en el Ejemplo 19 de esa solicitud. Los detalles de la preparación se resumen adicionalmente en el Esquema 3 posteriormente.

Si es necesario o se requiere, los grupos R^1 y R^2 pueden cambiarse por diferentes de dichos grupos después de cualquiera de los métodos de preparación de arriba utilizando química convencional y ejemplos de esto se proporcionan posteriormente.

La actividad biológica se probó como sigue. Transferasa proteína farnesil (FPT) se purificó parcialmente a partir de placenta humana mediante fraccionamiento de sulfato de amonio seguido por una cromatografía de intercambio de aniones Q-Sepharose® (Pharmacia, Inc) esencialmente como se describió por Ray y Lopez-Behnonte (Ray K P y Lopez-Behnonte J (1992) Biochemical Society Transactions 20 494-497). El sustrato para FPT fue Kras (secuencia CVIMC-terminal). El cADN para variante oncogénica val 12 de humana c-Ki-ras-2 4B se obtuvo del plásmido pSW11-1 (ATCC). Este se subclonó entonces en el poli enlazante de un adecuado vector de expresión por ejemplo pIC147. El Kras se obtuvo después de la expresión en la cadena E. coli, BL21. La expresión y purificación de c-KI-ras-2 4B y la variante val I 2 en E. coli se ha reportado también por Lowe y otros (Lowe P N et al. J. Biol. Chem. (1991) 266 1672-1678).

Las incubaciones con enzima contenían 300nM de pirofosfato de farnesil tritiado (DuPont/New England Nuclear), 120nM ras-CVIM, 50mM Tris HCl pH 8.0, 5mM $MgCl_2$, 10 μ M $ZnCl_2$, 5mM ditioteitol y compuestos se agregaron a apropiadas concentraciones en DMSO (3% de concentración final en prueba y vehículo de control). Las incubaciones fueron por 20 minutos a 37°C y se detuvieron con etanol ácido como se describe por Pompliano y otros (Pompliano D L y otros (1992) 31 3800-3807). La proteína precipitada se recogió entonces en matrices de filtro de fibra de vidrio (B) utilizando un recolector de células Tomtec® y se

midió la etiqueta triturada en un contador Wallac® 1204 Betaplate de cintilleo.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la Fórmula I varían con el cambio estructural como se espera, en general los compuestos de la Fórmula I poseen un IC_{50} en la anterior prueba en el rango, por ejemplo, de 0,01 a 200 μ M. No se observó toxicidad fisiológicamente inaceptable a la dosis efectiva para los compuestos probados de la presente invención.

La invención se ilustrará ahora en los siguientes Ejemplos no limitantes donde, a menos que se establezca de otra forma:-

(i) las evaporaciones se llevaron a cabo mediante evaporación rotativa en vacío y procedimientos de trabajo se llevaron a cabo después del retiro de los sólidos residuales mediante filtración;

(ii) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, que está en el rango de 18 a 25°C y bajo una atmósfera de un gas inerte tal como argón;

(iii) cromatografía de columna (mediante el procedimiento de destello) y cromatografía líquida de presión media (MPLC) se llevaron a cabo sobre sílice Merck Kieselgel (Art. 9385) o Merck Lichroprep RP-18 (Axt. 9303) sílice de fase inversa obtenida en E. Merck, Darmstadt, Alemania;

(iv) los obtenidos se presentan únicamente a modo de ilustración y no son necesariamente los máximos obtenibles;

(v) los productos finales de la Fórmula I tienen satisfactorio microanálisis y sus estructuras se confirmaron mediante técnicas de resonancia nuclear magnética (NMR) y espectro de masa; los valores de levantamiento químico se midieron en la escala delta; las siguientes

abreviaciones se han utilizado: s, singlete; d, doblete; t o tr, triplete; m, multiplete; br, amplio;

(vi) los intermediarios no se caracterizaron generalmente completamente y la pureza se obtuvo mediante análisis cromatográfico de capa delgada, infrarrojo (IR) o NMR;

(vii) los puntos de fusión no están corregidos y se determinaron utilizando un aparato de punto de fusión automático Mettler SP62 o un aparato de baño de aceite; los puntos de fusión para los productos finales de la Fórmula I se determinaron después de cristalización a partir de un solvente orgánico convencional tal como etanol, metanol, acetona, éter o hexano, solos o en mezcla; y

(viii) las siguientes abreviaciones se han utilizado a través de toda la solicitud:-

BOC	<u>tert</u> -butoxicarbonil
DCCI	1,3-diciclohexilcarbodiimida
DMA	<u>N,N</u> -dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<u>N,N</u> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida
EEDQ	2-ethoxi-1-ethoxycarbonil-1,2-dihidroquinolina
HOBT	1-hidroxibenzotriazolo
NMM	<u>N</u> -metilmorfolina
NMM-O	4-metilmorfolina- <u>N</u> -óxido
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSI	trimetilsililioduro
TPAP	perrutenato tetrapropilamonio

Ejemplo 1

Preparación del Compuesto No. 6 en la Tabla I

El procedimiento seguido se resume en el Esquema 1 posteriormente. En particular, una mezcla del compuesto (xv) donde R era N-metilpiperidina (4,8 g), trietilsilano (10 ml) y TFA(200 ml.) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. El TFA se retiró por evaporación y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml). HCl en éter (1 M., 100 ml) se agregó seguido por más éter (100 ml). El sólido blanco resultante se aisló mediante centrifugado, adicional lavado con éter y re-centrifugado (4 veces en total). El sólido se secó bajo lato vacío para dar el Compuesto 6 en la Tabla I como la sal de hidrocioruro (4,5 g).

Compuesto 6

^1H NMR datos (DMSO d_6) δ 1.14 (6H, m), 1.7 (1H, m), 1.8-2.11 (7H, m), 2.02 (3H, s), 2.29-3.0 (10H, m), 2.66 (3H, d), 3.16 (1H, m), 3.2-3.52 (3H, m), 3.62 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.0 (1H, m), 4.46 (1H, q), 4.9 (1H, m), 6.60 (2H, m), 6.9-7.10 (3H, m), 7.19 (2H, m), 8.59 (1H, d).

MS (ES $^+$) m/z 673.7 (M+H) $^+$

El material de partida, Compuesto (xv) en el Esquema 1, donde R era N-metilpiperidina se preparó como sigue:

El compuesto (xii) es un compuesto conocido y se preparó como se describe en el Ejemplo 6 de PCT/GB99/00369. Una mezcla del Compuesto (xii) (50 g), L-metionins isopropil éster hidrocioruro (19,0 g), DMAP (42,6 g) y EDC (20,0 g) en diclorometano (500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se lavó con ácido

cítrico acuoso (1M.), salmuera y se secó. Se diluyó entonces con la misma cantidad de isohexano y se aplicó directamente a una columna de destello de sílice levigando con etil acetato/isohexano (20:80,30:70) para dar el Compuesto (xiii) en el Esquema 1 (58,6 g) como una espuma blanca sólida.

Compuesto (xiii):

^1H NMR datos (CDCl_3) δ 1.26 (6H, m), 1.38 (9H, s), 1.41 (1H, m), 1.58 (1H, m), 2.02 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.15-2.4 (2H, m), 2.47-2.7 (2H, m), 2.7-2.98 (6H, m), 3.06-3.34 (2H, m), 3.9 (1H, m), 4.79 (2H, m), 5.08 (1H, m), 6.34 (1H, d), 6.38 (2H, m), 6.91 (3H, m), 7.09 (2H, m), 7.18-7.35 (9H, m), 7.43 (6H, m).

MS (ES+) m/z 890.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

TFA (80 ml) se agregaron a una solución agitada rápidamente del Compuesto (xiii) (58,6 g) y trietilsilano (80 ml) en diclorometano (4 l) bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó entonces a temperatura ambiente durante 4,5 horas, se basificó con solución saturada de bicarbonato de sodio y la capa de diclorometano se separó. Después de secado y evaporación a un menor volumen (500 ml) se aplicó directamente a una columna de destello de sílice y se levigó con etil acetato/isohexano (30:70,50:50) para dar el Compuesto (xiv) en el Esquema 1 (35,5 g) como un sólido blanco .

Compuesto (xiv):

^1H NMR dato (CDCl_3) δ 1.25 (6H, in), 1.46 (9H, s), 1.5 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.70 (1H, d), 2.00 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.21 (1H, m), 2.56 (2H, m), 2.75-2.97 (4H, m), 3.05 (1H, m), 3.26 (2H, m), 3.4 (1H, m), 3.85-4.3

(2H, m), 4.8 (2H, q), 5.05 (1H, m), 6.35 (1H, d), 6.6 (2H, m), 6.92 (3H, m), 7.1 (2H, m).

MS (ES+) m/z 648.7 (M+H)⁺

Una mezcla del Compuesto (xiv) (4,5 g), N-metilpiperidina-4-ácido carboxílico (1,5 g), N-metilpiperidina (3,5 g), EDC (1,6 g) y HOBT (0,94 g) en diclorometano (100 ml.) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Se aplicó entonces directamente a una columna de destello de sílice y se levigó con etil acetato/isohehexano (1:1), etil acetato, metanol/etil acetato (10:90,20:80) para dar el Compuesto xv en el Esquema 1 donde R es N-metilpiperidina (4,8 g) como una espuma blanca.

¹H NMR datos (DMSO d₆) δ 1.15 (6H, m), 1.4 (9H, s), 1.69 (1H, m), 1.7-2.0 (7H, m), 2.01 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.4-2.6 (4H, m), 2.63-2.82 (6H, m), 3.04 (2H, m), 3.28 (1H, m), 3.42 (1H, m), 3.7-4.0 (3H, m), 4.44 (1H, m), 4.9 (1H, m), 5.82 (1H, t), 6.6 (2H, m), 6.9 (1H, m), 7.03 (2H, t), 7.38 (2H, m), 8.55 (1H, d).

MS (ES+) m/z 773.6 (M+H)⁺

Ejemplo 2

Utilizando un método análogo al descrito en el Ejemplo 1, los Compuestos 4 y 8 en la Tabla 1 se prepararon a partir del Compuesto (xiv) en el Esquema 1 utilizando los apropiados intermediarios.

Compuesto (xv) en el Esquema 1 donde R es fenil:

¹H NMR datos (CDCl₃) δ 1.28 (6H, m), 1.50 (9H, s), 1.50 (1H, m), 1.90 (1H, m), 2.05 (1H, m), 2.07 (3H, s), 2.23 (1H, m), 2.57 (2H, m), 2.69 (1H, m), 2.82 (2H, m), 2.90 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.46 (1H, m), 4.1 (1H, m),

4.23 (1H, m), 4.80 (2H, m), 5.07 (1H, m), 6.40 (1H, d), 6.68 (2H, m), 6.93 (3H, m), 7.1 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.59 (1H, m), 7.94 (2H, d).

MS (ES+) m/z 752.71 (M+H)⁺

Compuesto 4 en la Tabla 1:

¹H NMR datos (DMSO d₆) δ 1.16 (7H, m), 1.82 (1H, m), 1.98 (2H, m), 2.01 (3H, s), 3.4-3.9 (6H, m), 3.22 (1H, m), 3.42 (2H, m), 3.80 (2H, m), 4.20 (1H, m), 4.47 (1H, q), 4.90 (1H, m), 6.62 (2H, m), 6.93-7.10 (3H, m), 7.19 (2H, m), 7.57 (2H, t), 7.70 (1H, t), 7.89 (2H, d), 8.60 (1H, d).

MS (ES+) m/z 652 (M+H)⁺

Compuesto (xv) en el Esquema 1 donde R es 3-piridil:

¹H NMR datos (CDCl₃) δ 1.27 (6H, m), 1.49 (9H, s), 1.50 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.23 (1H, m), 2.56 (2H, m), 2.70 (1H, m), 2.83 (2H, m), 2.92 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.45 (1H, m), 4.14 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.80 (2H, m), 5.08 (1H, m), 6.40 (1H, d), 6.65 (2H, m), 6.93 (3H, m), 7.10 (2H, m), 7.42 (1H, m), 8.18 (1H, m), 8.80 (1H, M), 9.13 (1H, m).

MS (ES+) m/z 753.71 (M+H)⁺

Compuesto 8 en la Tabla 1:

¹H NMR datos (DMSO d₆) δ 1.15 (6H, m), 1.20 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.97 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.40-2.92 (5H, m), 3.29 (1H, m), 3.37-3.60 (2H, m), 3.68-3.94 (2H, m), 4.28 (1H, m), 4.48 (1H, m), 4.89 (1H, m), 6.67 (2H, m), 7.00 (4H, m), 7.19 (2H, t), 7.68 (1H, m), 8.33 (1H, m), 8.61 (1H, d), 8.88 (1H, m), 9.06 (1H, m).

MS (ES+) m/z 653.56 (M+H)⁺

Ejemplo 3

Preparación del Compuesto 7 en la Tabla I

El compuesto 7 en la Tabla 1 se sintetizó a partir del Compuesto (xxviii) en el Esquema 2 utilizando un método análogo al descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Compuesto (xv) en el Esquema 1 al Compuesto 6.

Compuesto 7 en la Tabla 1

¹H NMR datos (DMSO-D₆ +CD₃COOD) δ1.1-1.25 (6H, m), 1.8-2.05 (1H, m), 2.05-2.35 (2H, m), 2.6-3.05 (5H, m), 2.95 (3H, s), 3.05-3.4 (3H, m), 3.82 (1H, dd), 4.0-4.2 (1H, m), 4.2-4.4 (3H, m), 4.4-4.6 (1H, m), 4.85-5.0 (1H, m), 6.9-7.1 (4H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.65 (1H, dd), 8.3 (1H, dd), 8.87 (1H, dd), 9.07 (1H, d).

MS (ES+) m/z 686.5 (M+H)⁺

Análisis Calculado para C₃₄H₄₀N₃S₂O₇F, 2HCl, 2H₂O

C, 51.4; H, 5.8; N, 5.3; S, 8.0; Cl, 8.9

Encontrado

C, 51.2; H, 5.39; N, 5.2; S, 7.84; Cl, 9.2

El material de partida, Compuesto (xxviii) se sintetizó a partir del Compuesto (xxv) en el Esquema 2 en una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1 para la preparación del Compuesto (xv) en el Esquema 1 utilizando los apropiados intermediarios. El compuesto (xxv) se obtuvo utilizando el método descrito en el Ejemplo 12 de PCT/GB99/00369, y resumido en el Esquema 2.

Compuesto (xxvi) en el Esquema 2:

^1H NMR datos (CDCl_3) δ 1.2-1.35 (6H, m), 1.35 (9H, s), 1.8-2.05 (1H, m), 2.15-2.4 (1H, m), 2.45-3.3 (10H, m), 2.85 (3H, s), 3.7-4.3 (4H, m), 4.7-4.85 (1H, m), 5.0-5.2 (1H, m), 6.5 (1H, d), 6.8-7.0 (4H, m), 7.0-7.15 (3H, m), 7.15-7.4 (9H, m), 7.4-7.6 (6H, m).

MS (ES+) m/z 945.1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

Compuesto (xxvii) en el Esquema 2:

^1H NMR datos (CDCl_3) δ 1.2-1.35 (6H, m), 1.45 (9H, m), 1.75 (1H, d), 1.9-2.1 (1H, m), 2.2-2.4 (1H, m), 2.45-2.7 (2H, m), 2.8-3.4 (8H, m), 2.85 (3H, s), 3.8-4.4 (4H, m), 4.7-4.85 (1H, m), 5.0-5.2 (1H, m), 6.55 (1H, d), 6.8-7.2 (7H, m).

MS (ES+) m/z 681.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

MS (ES-) m/z 679.2 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

Compuesto (xxviii) en el Esquema 2:

^1H NMR datos (CDCl_3) δ 1.2-1.35 (6H, m), 1.45 (9H, s), 2.1-2.4 (2H, m), 2.45-2.65 (1H, m), 2.65-2.8 (1H, m), 2.8-3.45 (8H, m), 2.85 (3H, s), 4.0-4.4 (4H, m), 4.7-4.85 (1H, m), 5.05.2 (1H, m), 6.55 (1H, d), 6.8-7.2 (7H, m), 7.42 (1H, dd), 8.18 (1H, d), 8.8 (1H, d), 9.15 (1 H, s).

MS (ES+) m/z 786.7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

MS (ES-) m/z 784.6 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

Ejemplo 4

Preparación del Compuesto 9 en la Tabla 1

El compuesto 9 en la Tabla 1 se sintetizó a partir del Compuesto (xxxxi) en el Esquema 3 utilizando un método análogo al descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Compuesto (xv) en el Esquema 1 al Compuesto 6 en la Tabla 1.

Compuesto 9 en la Tabla 1

¹H NMR datos (DMSO d₆) δ 1.13 - 1.22 (6H, m), 1.92 - 2.06 (6H, m), 2.39 - 2.46 (1H, M), 2.54 - 2.62 (2H, m), 2.66 - 2.83 (3H, m), 2.92 - 3.00 (2H, m), 3.31 (1H, m), 3.81 (1H, m), 4.30- 4.39 (1H, m), 4.47 - 4.57 (1H, m), 4.90 (1H, m), 6.37 (1H, dd), 6.81 (1H, d), 7.04 (2H, t), 7.15 - 7.25 (3H, m), 7.39 - 7.46 (2H, m), 7.61 (1H, dd), 8.27 (1H, m), 8.79 (1H, d), 8.87 (1H, dd), 9.05 (1H, d).

MS (ES+) m/z 650.1 (M+H)⁺

El material de partida (Compuesto (xxxxi) en el Esquema 3) se sintetizó a partir del Compuesto (xxxv) como se muestra en el Esquema 3 utilizando el siguiente método. El compuesto xxxv mismo se obtuvo como se describe en el Ejemplo 21 de PCT/GB98/00230 y se resume en el Esquema 3.

El compuesto (xxxv) en el Esquema 3 (20 g) se disolvió en trietil fosfato (100 ml) y se calentó a 160 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La solución se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en diclorometano y aplicó directamente a una columna de destello de sílice y se levigó con etil acetato/isohexano (50:50, 100:0) para dar el Compuesto (xxxvi) como un sólido incoloro cristalino (19,4 g).

Compuesto (xxxvi) en el Esquema 3:

^1H NMR datos (DMSO d_6) δ : 1.15 (6H, t), 2.79 (2H, t), 3.10 (2H, t), 3.24 (2H, d), 3.81 (3H, s), 3.88 - 3.98 (4H, m), 7.02 - 7.10 (2H, m), 7.16 - 7.27 (3H, m), 7.35 - 7.40 (1H, m), 7.72 (1H, s).

MS (ES+) m/z 409.3 (M+H) $^+$

El compuesto (xxxvi) en el Esquema 3 (17,5 g) se disolvió en tetrahidrofurano (500 ml) y se enfrió a -50°C bajo una atmósfera de nitrógeno. *n*-Butil litio (1,6 M) (26,9 ml) se agregó lentamente a -40°C seguido por el Compuesto (x) (18,5 g) como una solución en tetrahidrofurano (100 ml). La mezcla se dejó tibia entonces a 0°C . Se agregó entonces una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 ml) y los orgánicos se separaron sobre sulfato de magnesio. La solución se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en diclorometano y purificó mediante cromatografía de columna de destello levigando con etil acetato/isoheptano (20:80,30:70) para dar el Compuesto (xxxvii) en el Esquema 3 como una espuma sólida incolora (10,4 g).

Compuesto (xxxvii) en el Esquema 3:

^1H NMR datos (DMSO d_6) δ : 1.16 - 1.30 (10H, m), 1.52 - 1.65 (1H, m), 2.68 - 2.80 (5H, m), 3.04 - 3.14 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.04 (1H, m), 6.12 (1H, dd), 6.34 (1H, d), 7.06 (2H, t), 7.15 - 7.40 (18H, m), 7.48 (1H, dd), 7.74 (1H, d).

MS (ES+) m/z 728.8 (M+H) $^+$

El Compuesto (xxxvii) en el Esquema 3 se convirtió al Compuesto (xxxxi) en el Esquema 3 utilizando un método análogo al descrito en el

Ejemplo 1 para la preparación del Compuesto (xv) en el Esquema 1 utilizando los apropiados intermediarios.

Compuesto (xxxviii) en el Esquema 3:

¹H NMR datos (DMSO d₆) δ : 1.14 - 1.35 (10H, m), 1.53 - 1.66 (1H, m), 2.68 - 2.81 (5H, m), 3.10 (2H, t), 4.04 (1H, m), 6.10 (1H, dd), 6.34 (1H, d), 7.05 (2H, t), 7.14 - 7.39 (18H, m), 7.43 (1H, d), 7.76 (1H, s), 12.90 (1H, br s).

MS (ES-) m/z 712.6 (M-H)⁻

Compuesto (xxxx) en el Esquema 3:

MS (ES+) m/z 645.6 (M+H)⁺

Compuesto (xxxxi):

MS (ES+) m/z 750.6 (M+H)⁺

Ejemplo 5

Composiciones farmacéuticas

Lo siguiente ilustra formas representativas de dosificación farmacéutica de la invención como se definió aquí (el ingrediente activo se denomina “Compuesto X”), para uso terapéutico o profiláctico en humanos:

(a)	Tableta I	<u>mg/tableta</u>
	Compuesto X	100
	Lactosa Ph.Eur	182,75
	Croscarmelosa de sodio	12,0
	Pasta de almidón de maíz (5% w/v pasta)	2,25
	Estearato de magnesio	3,0

(b)	Tableta II	<u>mg/tableta</u>
	Compuesto X	50
	Lactosa Ph.Eur	223,75
	Croscarmelosa de sodio	6,0
	Almidón de maíz	15,0
	Polivinilpirrolidona (5% w/v pasta)	2,25
	Estearato de magnesio	3,0
(c)	Tableta III	<u>mg/tableta</u>
	Compuesto X	1,0
	Lactosa Ph.Eur	93,25
	Croscarmelosa de sodio	4,0
	Pasta de almidón de maíz (5% w/v pasta)	0,75
	Estearato de magnesio	1,0
(d)	Cápsula	<u>mg/cápsula</u>
	Compuesto X	10
	Lactosa Ph.Eur	488,5
	Magnesio	1,5
(e)	Inyección I	<u>(50 mg/ml)</u>
	Compuesto X	5,0% v/v
	Solución 1M de hidróxido de sodio	15,0% v/v
	0,1M Ácido clorhídrico (para ajustar pH a 7,6)	
	Polietilenglicol 400	4,5% v/v
	Agua para inyección a 100%	
(f)	Inyección II	<u>(10 mg/ml)</u>

Compuesto X	1,0% p/v
Fosfato de sodio BP	3,6% p/v
Solución 0,1M de hidróxido de sodio	15,0% v/v
Agua para inyección a 100%	

(g) Inyección III (1 mg/ml, amortiguada a pH 6)

Compuesto X	0,1 % p/v
Fosfato de sodio BP	2,26% p/v
Ácido cítrico	0,38% w/v
Polietilenglicol 400	3,5% w/v
Agua para inyección a 100%	

(h) Aerosol I mg/ml

Compuesto X	10,0
Trioleato de sorbitan	13,5
Triclorofluorometano	910,0
Diclorodifluorometano	490,0

(i) Aerosol II mg/ml

Compuesto X	0,2
Trioleato de sorbitan	0,27
Triclorofluorometano	70,0
Diclorodifluorometano	280,0
Diclorotetrafluoroetano	1 094,0

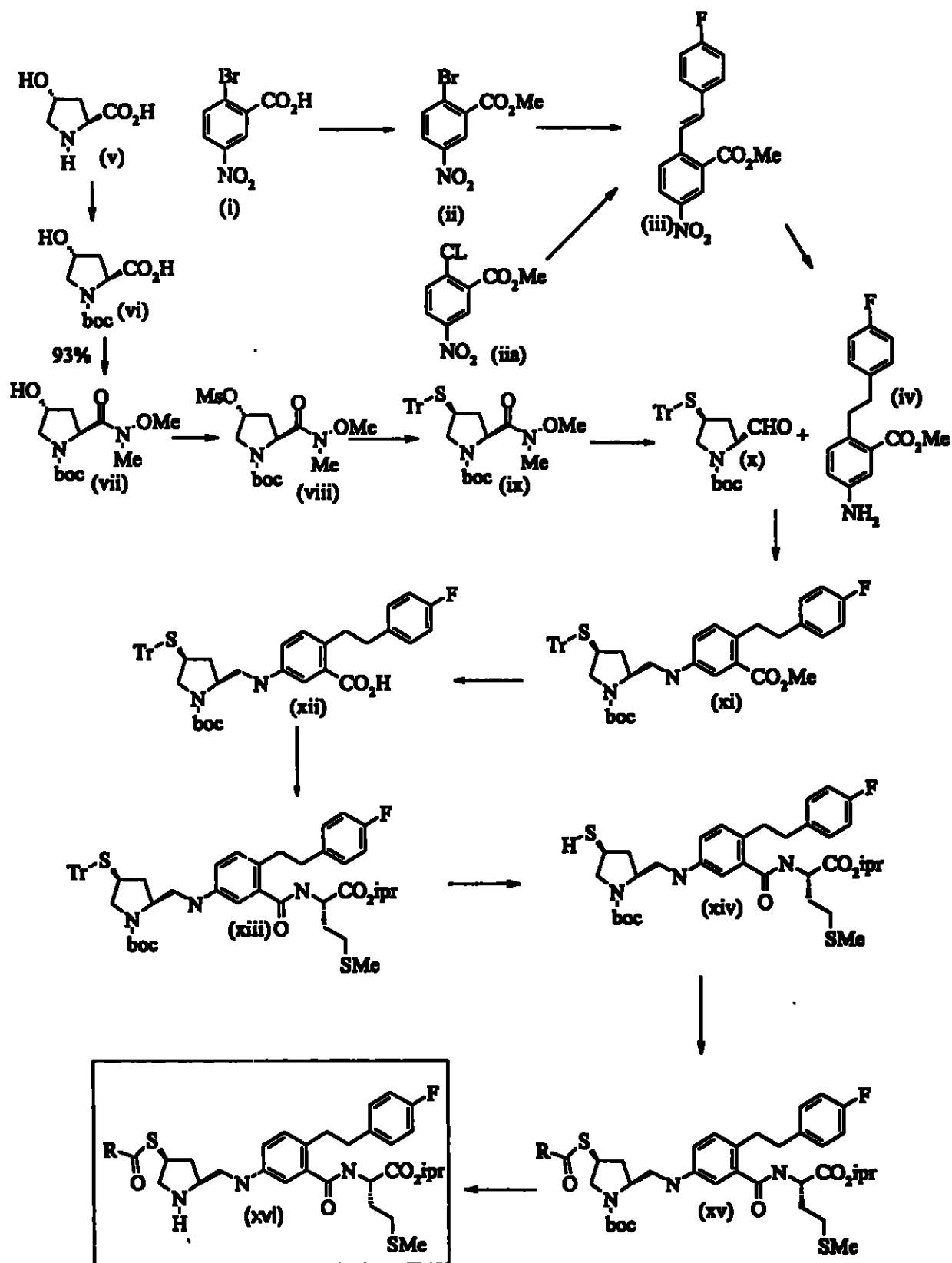
(j) Aerosol III mg/ml

Compuesto X	2,5
Trioleato de sorbitan	3,38
Triclorofluorometano	67,5

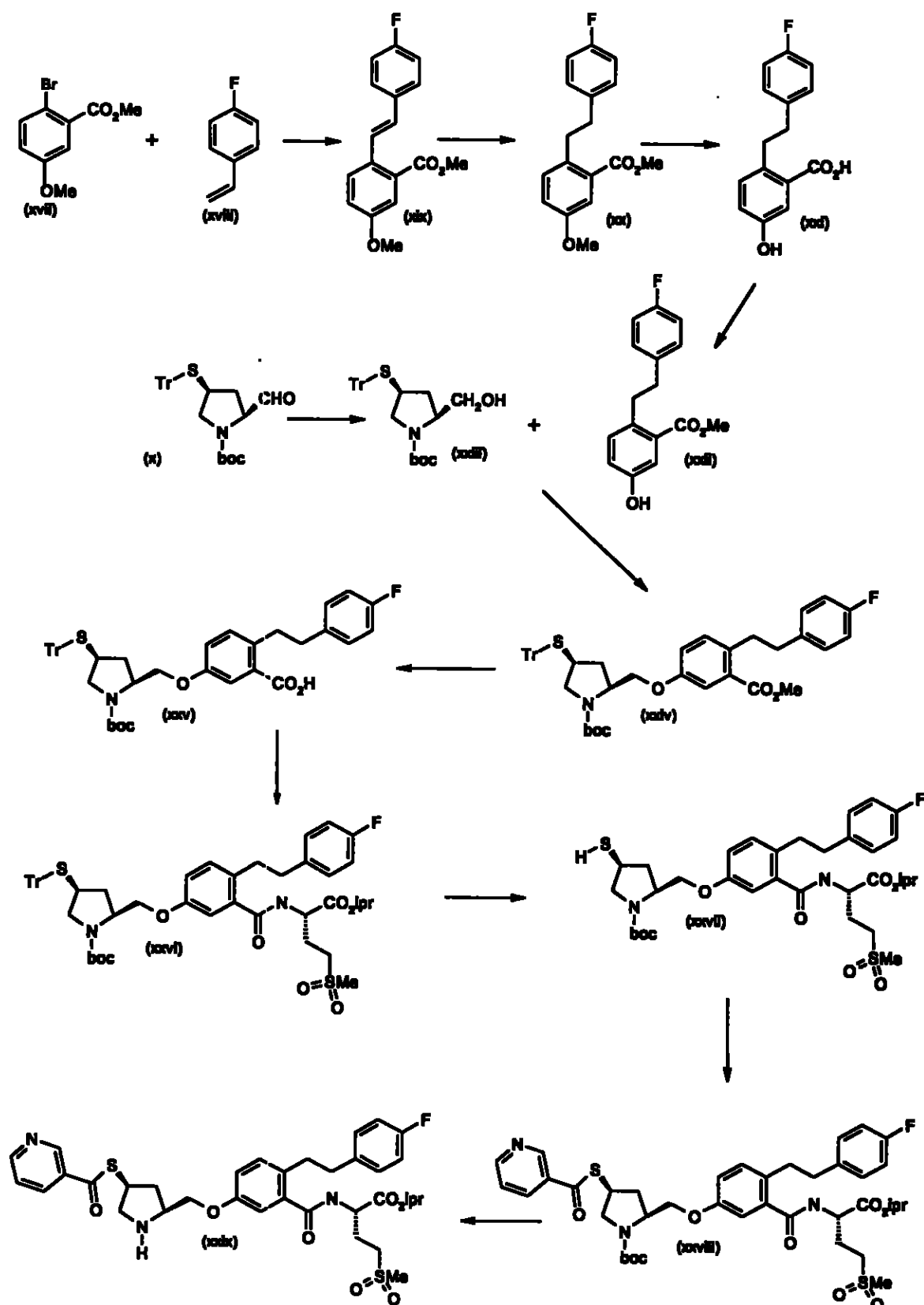
	Diclorodifluorometano	1 086,0
	Diclorotetrafluoroetano	191,6
(k)	Aerosol IV	<u>mg/ml</u>
	Compuesto X	2,5
	Lecitina de soya	2,7
	Triclorofluorometano	67,5
	Diclorodifluorometano	1 086,0
	Diclorotetrafluoroetano	191,6
(l)	Ungüento	<u>ml</u>
	Compuesto X	40 mg
	Etanol	300 µl
	Agua	300 µl
	1-Dodecilazacicloheptan-2-ona	50 µl
	Propilenglicol	a 1 ml

Nota

Las anteriores formulaciones pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales bien conocidos en el arte farmacéutico. Las tabletas (a)-(c) pueden recubrirse entéricamente mediante medios convencionales, por ejemplo para proporcionar un recubrimiento de ftalato acetato de celulosa. Las formulaciones en aerosol (h)-(k) pueden utilizarse en conjunción con dispensadores estándares, de dosis medida en aerosol, y los agentes de suspensión trioleato de sorbitan y lecitina de soya pueden remplazarse por un agente de suspensión alternativo tal como monooleato de sorbitan, sesquioleato de sorbitan, polisorbato 80, poliglicerol oleato o ácido oleico.

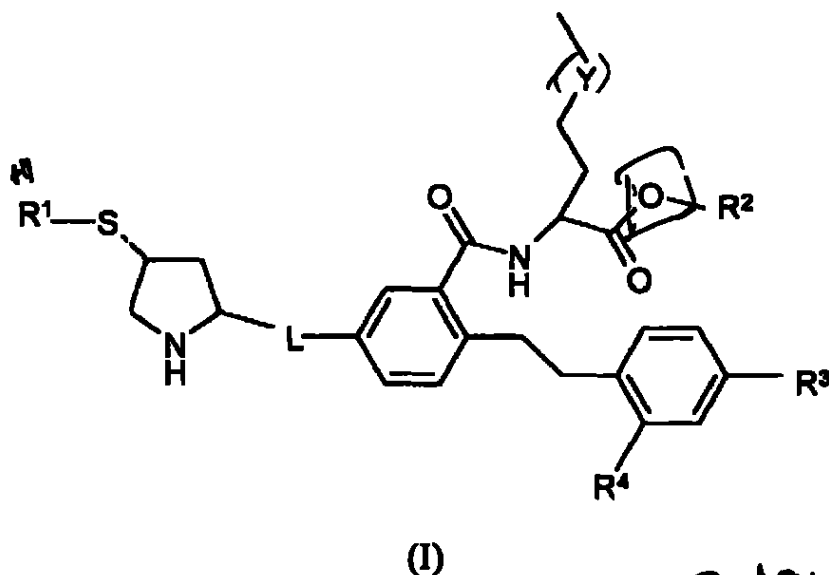
Esquema 1

Esquema 2



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en donde:

R^1 es hidrógeno o un grupo de prodroga de fórmula $R^5C(O)-$ en donde R^5 es fenilo, piridilo o N-metilpiperidina;

R^2 es hidrógeno, isopropilo, ciclopentilo o N-metiltetrahidropiridilo;

R^3 es hidrógeno o halógeno;

R^4 es hidrógeno o halógeno;

L es $-CH_2-Z$ donde Z es NH;

Y es S, S(O) o S(O)₂

o una sal del mismo.

2. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R^3 es halógeno.

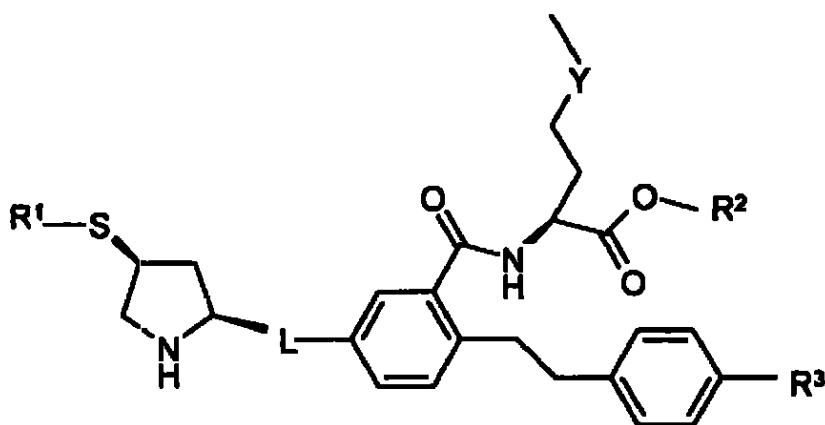
3. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 2, en donde R^3 es flúor.

Termino incorrecto.

4. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^4 es hidrógeno o fluor.
5. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Y es S o $S(O)_2$.
6. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el átomo quiral de carbono en la posición 2 entre el carbonilo y la amina en la fórmula (I) está en la configuración (S).
7. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los átomos de carbono quiral en las posiciones 2 y 4 del anillo de pirrolidina en la fórmula (I) están en la configuración (S).
8. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es Isopropil (2S)-2-({2-(4-fluorofenetil)-5-[({(2S, 4S)-4-[(3-piridinilcarbonil) sulfanil]tetrahidro-1H-pirrol-2-il}metil)amino]benzoil}amino)-4-(metilsulfanil) butanoato o una sal del mismo.
9. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es Acido (2S)-2-({2-(4-fluorofenetil)-5-[({(2S, 4S)-4-(mercapto)tetrahidro-1H-pirrol-2-il}metil)amino]benzoil}-amino)-4-(metilsulfanil) butanóico o una sal del mismo.

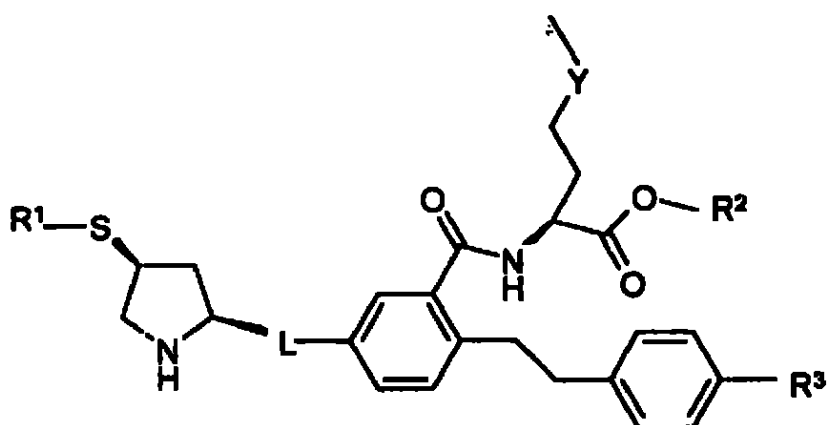
10. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es Isopropil (2S)-2-({2-(4-fluorofenil)-5-[(2S, 4S)-4-(mercapto)tetrahydro-1H-pirrol-2-il]metil)amino}benzoil)amino)-4-(metilsulfanil) butanoato o una sal del mismo.

11. Un compuesto de fórmula I



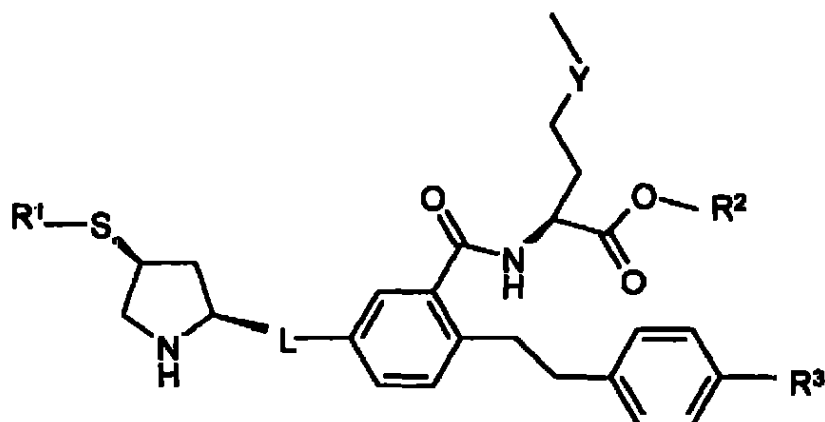
en donde R^1 es benzoilo, R^2 es N-metil-piperidin-4-il; R^3 es fluor; L es $-CH_2O-$; e Y es S.

12. Un compuesto de fórmula I



en donde R^1 es piridin-3-ilcarbonil, R^2 es isopropilo; R^3 es fluor; L es $-CH_2O-$; e Y es SO_2 .

13. Un compuesto de fórmula I

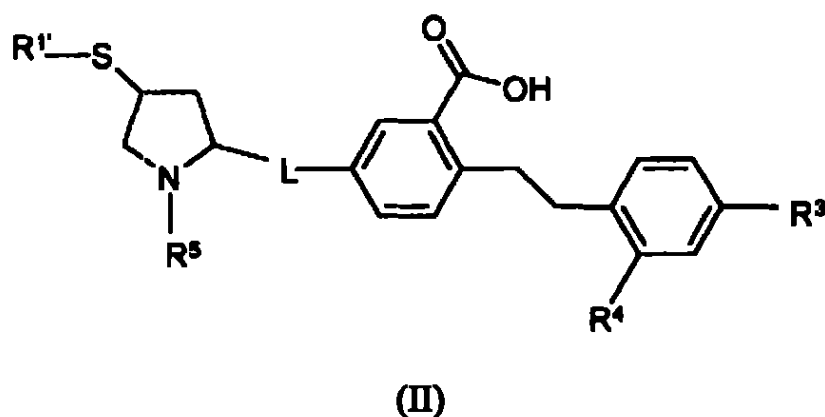


en donde R¹ es benzoilo, R² es N-metilpiperidin-4-il; R³ es fluor; L es -CH₂NH-; y Y es S.

14. Una sal de clorhidrato de isopropil (2S)-2-({2-(4-fluorofenetil)-5-
[({(2S, 4S)-4-[(3-piridinilcarbonil)sulfanil]tetrahydro-1H-pirrol-2-il}metil)amino]benzoil}amino)-4-(metilsulfanil) butanoato.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

16. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 el cual comprende reaccionar un compuesto de fórmula (II)

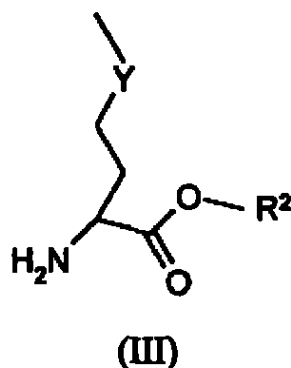


en donde L, R³ y R⁴ son como se definen en la reivindicación 1;

R^{1'} es un grupo R¹ como se define en la reivindicación 1 o un precursor del mismo;

y R⁵ es un grupo protector;

con un compuesto de fórmula (III)



en donde Y es como se define en la reivindicación 1; y

R^{2'} es un grupo R² como se define en la reivindicación 1 o un precursor del mismo;

y luego si se desea o necesita, llevar a cabo uno o más de los siguientes pasos:

- a) remover los grupos protectores R⁵;
- b) convertir cualquier grupo precursor R^{1'} y R^{2'} a grupos R¹ y R²; y
- c) cambiar dichos grupos a grupos R¹, R² diferentes.

EXTRACTO

Esta invención se relaciona con compuestos de fórmula I que inhiben la farnesilación de productos de genes a través de inhibición de la enzima transferasa de proteína farnesil (FPTase). La invención también se relaciona con métodos de fabricar los compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento de enfermedades, especialmente cáncer, las cuales están mediadas a través de farnesilación.

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

1 (We) ASTRAZENECA AB

domiciliado(s) en

domiciled in SE-151-Bodertalle, Sweden

**Nombro(amos) a RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN
PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ
JARAMILLO S**

En Bogotá Colombia apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso la obtención de patentes de invención, registros de marcas diseños industriales modelos de utilidad depósitos de nombres comerciales y enseñanzas registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales así como sus prórrogas, renovaciones anotaciones de traspaso cambios de nombre y/o domicilio elaborar tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases, intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales administrativas y de policía tales como oposiciones al registro de marcas acciones de caducidad, cancelación y nulidad, acciones reivindicatorias acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de competencia desleal demandas penales, acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes diseños industriales modelos de utilidad en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes formular denuncias enmiendas, protestas declaraciones oposiciones, cancelaciones nulidades, apelaciones y reclamos pagar impuestos cuotas y gravámenes prescritos por la ley renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo; y en general para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyera conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistír, transigir, comprometer y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S. domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 10-58 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoj do

Firma

Nombre
C2.00

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or **BEATRIZ**
JARAMILLO S

of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative judicial and police offices and authorities in any instance, privileges of patents of invention registration of trademarks industrial designs and utility models registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto certificates of obtainers of vegetables varieties as well as extensions renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above, to prepare prosecute and register licenses of any kind, to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse and before any judge corporation, public official or authority in judicial administrative and police actions, such as oppositions to the registration of trademarks, caducity, cancellation and nullity actions claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition, penal demands actions of indemnities for damages claims or observations on patent applications models industrial designs and utility models, in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings

To that effect they are hereby empowered to file applications formulate descriptions amendments protests declarations oppositions cancellations nullities appeals and claims, to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law renounce or waive the rights granted or in the process of granting, to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt and in general to take before said authorities the necessary steps to such effect and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers

**This power includes the faculty to ratify or confirm
deals, settle and compromise on my (our) behalf, and
to substitute this power in whole or in part and to
revoke substitutions. At the same time I (We) hereby
appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN
PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ
JARAMILLO \$**

resided in Carrera 7 No 16 56 Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys

Witnessed and signed in Macclesfield, Cheshire,
England
This 18th day of July 2003

Signature

Name **KEVIN BELL**

1904

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el
anterior documento, debidamente juramentado declaró
y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que el declarante
está autorizado por dicha compañía para conferir este
poder que el sello estampado por él al pie de tal poder
en nombre y representación de la expresada compañía
es el sello oficial de ella y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro del,
de la sociedad

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las
pruebas de la existencia de la sociedad

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su
representante

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede y
quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los
fines y propósitos que en él se expresan

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 18th day of July 2003 of
personally appeared before me

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument who being by me duly
sworn did depose and say that he (she) is the

of

Which is legally constituted for a term not yet expired
that deponent is authorized by said Company to confer
this Power of Attorney that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof and that
purpose for which this instrument is granted
included within the corporate purpose of company

The undersigned Notary Public attests that he has seen
the documents that prove the existence of the
company

State of Sweden
under date of 1st January 2003

and that he (she) who grants the present power of
attorney is its Representative

Notary Public (Seal)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this day of of
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed
the foregoing document and he (they) declare that
(they) grant(s) the document for the use and purposes
therein expressed

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED

2A2
211

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

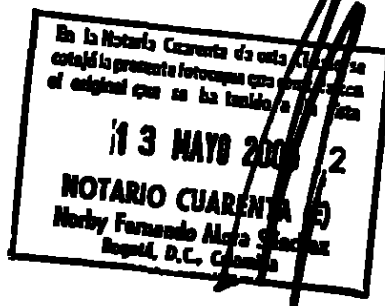
- 1 Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public
- 2 Has been signed by J B Hodgson
a été signé par
- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de
- 5 at London/Londres
6. the/le 17 February 2004
Certified/Attesté
- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth
- 8 Number/sous No **G348987**
- 9 Stamp
timbre
10. Signature. J Ireland



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961
it should be presented to the consular section of the mission representing that country



243
212

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el Poder concedido por ASTRAZENECA AB, domiciliada en SE - 151 Sodertalje, Suecia a Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S, domiciliados en la Carrera 7 #16-56, P 9, Bogotá D C , Colombia

AUTENTICACIÓN

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

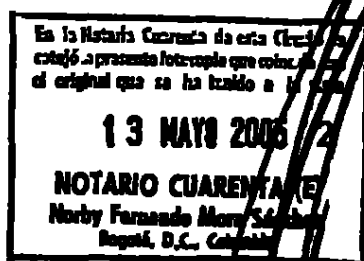
- 1 País Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte**
- 2 Este documento público**
ha sido firmado por J B Hodgson
- 3 actuando en capacidad de Notario Público**
- 4 lleva el sello de Dicho Notario Público**

CERTIFICADO

- 5 en Londres**
- 6 el 17 de Febrero de 2004**
- 7 por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad**
- 8 No G348987**
- 9 Sello**
- 10 Firma**

J Ireland (Firma)

Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país





GAVIRI A

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURIA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCION

Indicativo
Serial 5562241

Datos de la oficina de registro									
Clase de oficina	Registraduria	Notaria	X	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policia	Código	9795	
País: Colombia Municipio: Cundinamarca Corregimiento: de Inspección de Policía									
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.					NOTARIA 32.				

Datos del inscrito	
Apellidos y nombres completos	
CASTRO DUQUE RAMIRO	
Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C. No. 170322 DE BOGOTA	MASCULINO

Datos de la defunción	
Lugar de la Defunción País Departamento Municipio Corregimiento de Inspección de Policía	
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.	
Fecha de la defunción	Hora
Año 2004 Mes 10 Día 30 04:10 PM	Número de certificado de defunción A- 2094375.
Lugar que profesa la religión	Fecha de la religión
-----	Año Mes Día
Documento presentado	Nombre y cargo del funcionario
Autorización Judicial ☐ Certificado Médico ☒	ANDRES DIAZ CAMPOS. R.M. No. 79982662

Datos del denunciante	
Apellidos y nombres completos	
EDGAR DAVID REGINO H.	
Documento de identificación (Clase y número)	Firma
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	

Primer testigo	
Apellidos y nombres completos	

Documento de identificación (Clase y número)	Firma
-----	-----

Segundo testigo	
Apellidos y nombres completos	

Documento de identificación (Clase y número)	Firma
-----	-----

Fecha de inscripción		Notario y firma del funcionario que autoriza	
Año 2004 Mes 10 Día 02	BLANCA ESTHER RESTREPO	NOTARIO	

PADRES: ALFONSO CASTRO		ESPACIO PARA NOTAS	
MERCEDES DUQUE			

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE

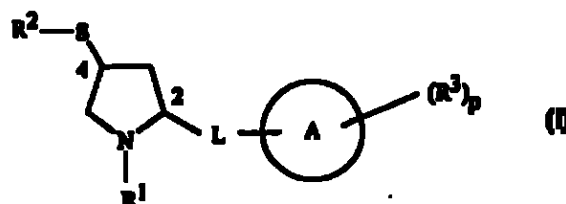
La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativa número **ST 6224**
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy **05 NOV 2004**

SECRETARIO DELEGADO

NELSON FLORES
SECRETARIO DEL PODER JUDICIAL
DECRETO 1534 DE 1989

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 207/12, 401/12, 417/12, 403/12, A61K 31/40, 31/425, 31/44, 31/495		A1	(11) International Publication Number: WO 98/07692
(21) International Application Number: PCT/GB97/02212		(43) International Publication Date: 26 February 1998 (26.02.98)	
(22) International Filing Date: 13 August 1997 (13.08.97)		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(30) Priority Data: 9617302.6 17 August 1996 (17.08.96) GB 9701417.9 24 January 1997 (24.01.97) GB		Published With international search report.	
(71) Applicant (for all designated States except US): ZENECA LIMITED (GB/GB); 15 Stanhope Gate, London W1Y 6LN (GB).			
(72) Inventors; and (73) Inventors/Applicants (for US only): BOYLE, Francis, Thomas (GB/GB); Zeneca Pharmaceuticals, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). WARDLEWORTH, James, Michael (GB/GB); Zeneca Pharmaceuticals, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).			
(74) Agent: TINSLEY, Rachel, Maria; Zeneca Pharmaceuticals, Intellectual Property Dept., Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).			

(54) Title: 3-MERCAPTOPYRROLIDINES AS FARNESYL PROTEIN TRANSFERASE INHIBITORS

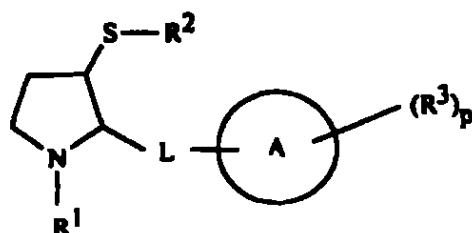


(57) Abstract

The present invention relates to inhibitors of the farnesylation of Formula (I) wherein: R¹ is for example H and further values as defined in the specification; R² is for example H and further values as defined in the specification; R³ is for example H or a substituent having values as defined in the specification; p is 0-3 in which R³ values can be the same or different; L is a linking moiety for example -CH₂NH- and further values as defined in the specification; A is selected from phenyl; naphthyl; a 5-10 membered monocyclic or bicyclic heterocaryl ring containing up to 5 heteroatoms where the heteroatoms are independently selected from O, N and S; or a -S-S- dimer thereof when R²=H; or a N-oxide or a pharmaceutically-acceptable salt, prodrug or solvate thereof. Processes for their preparation, their use as therapeutic agents and pharmaceutical compositions containing them. A particular use is in cancer therapy.

CLAIMS

A compound of the Formula I



Formula I

5 wherein:

R^1 is selected from H; $-C_{1-4}alkyl$; $-CO-C_{1-4}alkyl$; $-CO-O-C_{1-4}alkyl$; $-CO-O-C_{2-4}alkenyl$; $-C_{1-4}alkylene-CONR^4R^5$ (wherein R^4 and R^5 are independently selected from H and $C_{1-4}alkyl$); $-C_{1-4}alkylene-COOR^6$ (wherein R^6 is selected from H and $C_{1-4}alkyl$); $-C_{1-3}alkylene-Ph$ and $-CO-O(CH_2)_nPh$ wherein the phenyl groups in $-C_{1-3}alkylene-Ph$ and $-CO-O(CH_2)_nPh$ are optionally substituted by R^a and/or R^b and R^a and R^b are

10 independently selected from $C_{1-4}alkyl$, halogen, hydroxy, $C_{1-4}alkoxy$, $C_{1-4}alkanoyl$, $C_{1-4}alkanoyloxy$, amino, $C_{1-4}alkylamino$, $di(C_{1-4}alkyl)amino$, $C_{1-4}alkanoylamino$, nitro, cyano, carboxy, carbamoyl, $C_{1-4}alkoxycarbonyl$, thiol, $C_{1-4}alkylsulfanyl$, $C_{1-4}alkylsulfinyl$, $C_{1-4}alkylsulfonyl$ and sulfonamido; and $n=0-4$;

15 R^2 is selected from H; $-C_{1-4}alkyl$; $-COC_{1-4}alkyl$; and $-COOC_{1-4}alkyl$; and $-C_{1-3}alkylene-Ph$ optionally substituted on the phenyl ring by R^a and/or R^b ;

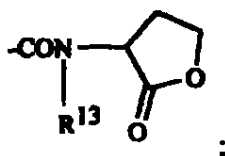
R^3 is selected from H; OH; CN; CF_3 ; NO_2 ; $-C_{1-4}alkyl$; $-C_{1-4}alkylene-R^7$; $-C_{2-4}alkenylene-R^7$; $-C_{2-4}alkynylene-R^7$; R^7 ; OR^7 (where R^7 is selected from phenyl, naphthyl, a 5-10 membered monocyclic or bicyclic heteroaryl ring containing upto 5 heteroatoms

20 selected from O, N and S and any aryl ring in R^7 is optionally substituted by R^a and/or R^b); $C_{2-4}alkenyl$; halogen; $-(CH_2)_nCOOR^8$ (where $n = 0-3$ and R^8 represents H, $C_{1-4}alkyl$, or $C_{2-4}alkenyl$); $-CONR^9R^{10}$ (where R^9 and R^{10} independently represent H, $C_{1-4}alkyl$, $C_{2-4}alkenyl$, $-O-C_{1-4}alkyl$, $-O-C_{2-4}alkenyl$ or $-C_{1-3}alkylenePh$ (wherein Ph is optionally substituted by R^a and R^b as hereinabove defined); $-CON(R^{11})OR^{12}$ (where R^{11} and R^{12}

25 independently represent H, $C_{1-4}alkyl$ or $C_{2-4}alkenyl$);

a group of Formula II: $-CONR^{13}-CR^{13a}R^{14}-COOR^{17}$, (where R^{13} and R^{13a} are independently H or $C_{1-4}alkyl$, R^{17} is H or $C_{1-6}alkyl$, R^{14} is selected from the side chain of a lipophilic

amino acid, carbamoyl(C₁₋₄alkyl), N-(monoC₁₋₄alkyl)carbamoyl(C₁₋₄alkyl) and N-(diC₁₋₄alkyl)carbamoyl(C₁₋₄alkyl) the group of Formula II having L or D configuration at the chiral alpha carbon in the corresponding free amino acid; a lactone of formula:



5

C₁₋₄alkyl monosubstituted on carbon with =N-OH;

a group of Formula -X-R¹⁵ (where X is selected from O, CO, CH₂, S, SO, SO₂ and R¹⁵ is selected from C₁₋₆alkyl, phenyl, naphthyl, a 5-10 membered monocyclic or bicyclic heteroaryl ring containing upto 5 heteroatoms selected from O, N and S and any aryl ring in

10 R¹⁵ is optionally substituted by R^a and/or R^b;

p is 0-3 in which R³ values can be the same or different;

L is a linking moiety selected from the following groups written from left to right in

Formula I:



15 (wherein the piperazine and perhydro-1,4-diazepine rings are optionally substituted);

-CO-NR¹⁶-; -CH₂-NR¹⁶-; -CH₂S-; -CH₂O-; -CH₂-CHR¹⁶; -CH=CR¹⁶-; -CH₂NR¹⁶-T-; -CH₂NR¹⁶-SO₂-; -CH₂-NR¹⁶-CO-T'-; -CO-NR¹⁶-T-; -CH₂S-T-; -CH₂O-T- (where R¹⁶ is selected from H, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylene-Z, -CO-C₁₋₄alkylene-Z, -CO-C₁₋₆alkyl, -COZ, Z and Z is selected from -O-C₁₋₄alkyl, phenyl, naphthyl, a 5-10 membered monocyclic or

20 bicyclic heteroaryl ring containing upto 5 heteroatoms selected from O, N and S and any aryl ring in R¹⁶ is optionally substituted by R^a and/or R^b as hereinabove defined;

where, T represents -(CH₂)_m- where m is 1-4 and T is optionally monosubstituted with any value of R¹⁶ other than H; and

where T' represents -(CH₂)_{m'}- wherein m' is 0-4 and T is optionally monosubstituted with

25 any value of R¹⁶ other than H);

A is selected from phenyl; naphthyl; a 5-10 membered monocyclic or bicyclic heteroaryl ring containing upto 5 heteroatoms where the heteroatoms are independently selected from O, N & S;

or a -S-S- dimer thereof when $R^2=H$; or a N-oxide thereof;

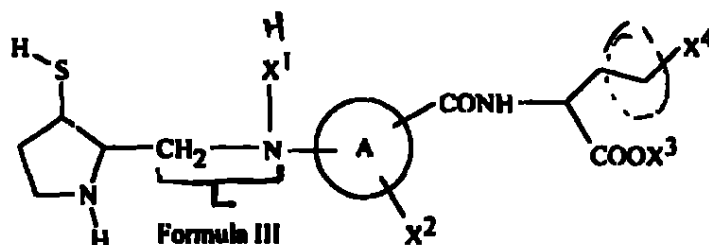
5 or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein L is $-CH_2N(R^{16})-$ or $-CH_2N(R^{16})T-$.

3. A compound according to either claim 1 or claim 2 wherein A is phenyl or naphthyl.

4. A compound according to claim 1 of the formula (III):

10



wherein:

X^1 is selected from H; C_{1-6} alkyl; hydroxy C_{1-6} alkyl; C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl; C_{1-6} alkylcarbonyl; hydroxy C_{1-6} alkylcarbonyl; C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkylcarbonyl;

15 A is selected from phenyl, naphthyl or a 5-10 membered heterocyclic ring having upto 5 heteroatoms selected from O, N and S;

X^2 is selected from H; phenyl; phenyl C_{1-6} alkyl; a 5-6 membered heteroaryl ring containing upto 3 heteroatoms selected from O, N and S optionally linked to A by C_{1-6} alkyl; and X^2 is optionally substituted on any ring by R^a and/or R^b as defined in claim 1;

20 X^3 is selected from H; C_{1-6} alkyl;

X^4 is selected from C_{1-6} alkylsulfanyl; C_{1-6} alkylsulfinyl; C_{1-6} alkylsulfonyl; carbamoyl; N-(C_{1-6} alkyl)carbamoyl; N-(di C_{1-6} alkyl)carbamoyl; and hydroxy or a C_{1-4} alkyl ether thereof; or a N-oxide pharmaceutically-acceptable salt, prodrug or solvate thereof.

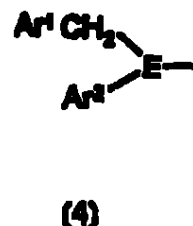
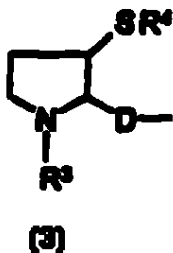
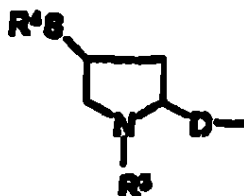
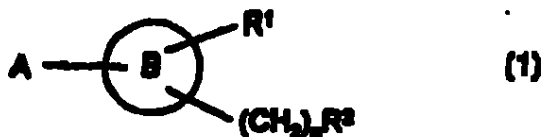
5. A compound according to claim 1 of the formula (IV):

25

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6: C07D 207/12, A61K 31/395, C07D 403/12, 231/12, 417/06, 401/12, 417/12	A1	(11) International Publication Number: WO 99/41235 (43) International Publication Date: 19 August 1999 (19.08.99)
(21) International Application Number: PCT/GB99/00369 (22) International Filing Date: 4 February 1999 (04.02.99) (30) Priority Data: 98400294.9 10 February 1998 (10.02.98) HP (71) Applicants (for all designated States except US): ZENECA LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London W1Y 6LN (GB). ZENECA PHARMA S.A. [FR/FR]; "Le Gallien", 1, rue des Chauffours, Boite postale 127, F-95022 Cergy Cedex (FR). (72) Inventors; and (73) Inventors/Applicants (for US only): DRAKE, David, John [GB/GB]; Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). WARDLEWORTH, James, Michael [GB/GB]; Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). (74) Agent: TINSLEY, Rachel, Maria; Zeneca Pharmaceuticals, Intellectual Property Dept., Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), European patent (AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i>

(54) Title: FARNESYL TRANSFERASE INHIBITORS



(57) Abstract

The present invention relates to a compound of formula (1) wherein A is of formula (2), (3), (4), B is phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidyl, pyrazinyl, thienyl, thiazolyl, furyl or coumaryl, the ring being substituted on ring-carbon atoms by R^1 and $-(CH_2)_n R^2$; or B is pyrrolyl, pyrazolyl or imidazolyl, and when A is of formula (2) or (3), B can also be naphthyl substituted by R^1 and $-(CH_2)_n R^2$; R^1 is of the formula $-\text{CONHCH}(R^{10})R^{11}$ wherein R^{10} is of the formula $-\text{CH}_2\text{OR}^{13}$, $-\text{COR}^{14}$ or $-\text{CH}_2\text{COR}^{14}$ or R^{11} is morpholine- C_1 -alkyl, pyrrolidin-1-yl- C_1 -alkyl or piperidin-1-yl- C_1 -alkyl; or R^{11} is phenyl-1-hydroxy- C_1 -alkyl; or heteroaryl-1-hydroxy- C_1 -alkyl; R^2 is phenyl or heteroaryl; and n is 0, 1 or 2; or a prodrug, solvate or pharmaceutically-acceptable salt thereof. Processes for their preparation, their use as therapeutic agents and pharmaceutical compositions containing them. A particular use is in cancer therapy.

Example 7 to give (3S)-3-{2-[2-(thiazol-2-yl)ethyl]-5-((2S,4S)-1-tert-butoxycarbonyl-4-tritylsulfanylpyrrolidin-2-ylmethylamino)benzamido}-1-phenylpentan-2-one, (1.33g, 71%) as a yellow oil.

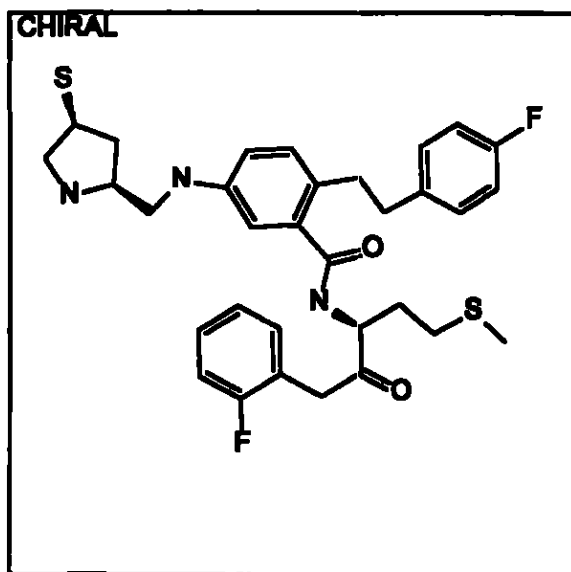
MS (ES+) m/z 911 (MH+).

5 MS (ES-) m/z 909 (M-H).

Example 16a

(3S)-3-[2-(4-Fluorophenethyl)-5-((2S,4S)-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethylamino)benzamido]-1-(2-fluorophenyl)-5-methylsulfanylpentan-2-one

10



(3S)-3-[2-(4-Fluorophenethyl)-5-((2S,4S)-1-tert-butoxycarbonyl-4-tritylsulfanylpyrrolidin-2-ylmethylamino)benzamido]-1-(2-fluorophenyl)-5-methylsulfanylpentan-2-one was deprotected (500mg, 0.55mmol), using a similar method to the equivalent step in Example 15) to give the title compound (306 mg, 86%).

¹H NMR (DMSO-D₆) δ 1.84-2.20(2H, m); 2.02 (3H, s); 2.40-2.62 (2H, m); 2.68-2.88 (4H, m); 4.60-4.72 (1H, m); 6.60-6.70 (2H, m); 6.95-7.05 (3H, m); 7.10-7.35 (6H, m); 8.72-8.78 (1H, d).

MS (ES+) m/z 598 (MH+).

20 MS (ES-) m/z 596 (M-H).

Anal calc'd for $C_{22}H_{37}N_3O_2S_2F_2 \cdot 2.0HCl$

C:57.2 ; H:5.8 ; N:6.3 ; S : 9.5

Found

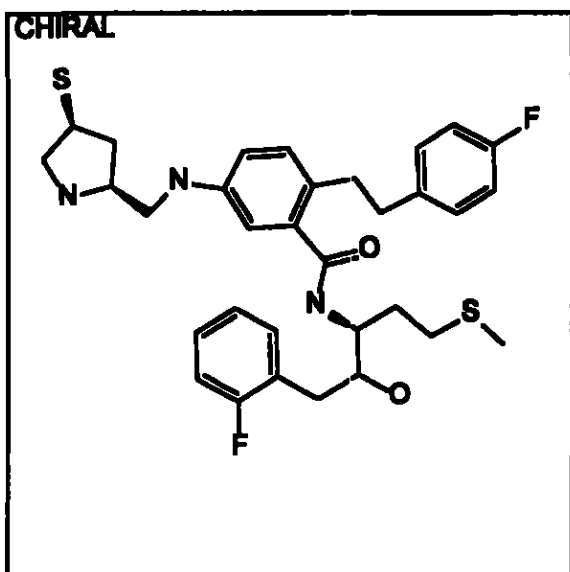
C:56.9 ; H:6.2 ; N:6.2 ; S :9.5 .

The starting material was prepared as follows:

- 5 (2S) - N-Methoxy-N-methyl-2-tert-butoxycarbonylamino-4-methylsulfanylbutyramide (8.76g ,30.0 mmol) was treated with 2-fluorobenzyl magnesium chloride (100 mmol solution in THF) using a similar method to the equivalent step in Example 7 to give (3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-1-(2-fluorophenyl)-5-methylsulfanylpentan-2-one as a colourless crystalline solid ,10.0g (98%).
- 10 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.45 (9H, s) ; 1.80-1.92 (1H , m) ; 2.10-2.28 (1H , m) ; 2.08 (3H , s) ; 2.48-2.60 (2H , m) ; 3.80-3.96 (2H , q) ; 4.48-4.60 (1H , m) ; 5.18-5.26 (1H , m) ; 7.00-7.32 (4H , m) .
- MS (ES+) m/z 342 (MH+).
- 15 (3S)-3-tert-Butoxycarbonylamino-1-(2-fluorophenyl)-5-methylsulfanylpentan-2-one (5.10g , 15.0mmol) was deprotected using a similar method to the equivalent step in Example 12, to give (3S)-3-amino-1-(2-fluorophenyl)-5-methylsulfanylpentan-2-one, which was used without further purification assuming quantitative yield.
- 20 2-(4-Fluorophenethyl)-5-((2S,4S)-1-tert-butoxycarbonyl-4-tritylsulfanylpyrrolidin-2-ylmethylamino)benzoic acid (3.22g , 4.25mmol) was coupled with (3S)-3-amino-1-(2-fluorophenyl)-5-methylsulfanylpentan-2-one (estd. 5.32mmol) using a similar method to the equivalent step in Example 7, to give (3S)-3-[2-(4-fluorophenethyl)-5-((2S,4S)-1-tert-butoxycarbonyl-4-tritylsulfanylpyrrolidin-2-ylmethylamino)benzamido]-1-(2-fluorophenyl)-
- 25 5-methylsulfanylpentan-2-one as a yellow oil (3.1g, 77%).
- MS (ES+) m/z 940 (MH+).

Example 16b

- 30 (3S)-3-[2-(4-Fluorophenethyl)-5-((2S,4S)-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethylamino)benzamido]-1-(2-fluorophenyl)-5-methylsulfanylpentan-2-ol



(3S)-3-[2-(4-Fluorophenethyl)-5-((2S,4S)-1-tert-butoxycarbonyl-4-tritylsulfanylpyrrolidin-2-yl)methylamino)benzamido]-1-(2-fluorophenyl)-5-methylsulfanylpentan-2-ol (450mg, 0.48mmol) was deprotected using a similar method to the equivalent step in Example 15 to give the title compound (185mg, 55%).

¹H NMR (DMSO-D₆) δ 2.00 (3H, s); 2.40-2.62 (4H, m); 2.70-2.88 (4H, m); 2.90-3.10 (1H, m); 3.20-3.80 (7H, m); 3.92-4.02 (1H, m); 6.60 (1H, d); 6.92-7.38, (11H, m).

MS (ES+) m/z 600 (MH⁺).

Anal calc'd for C₄₂H₃₉N₃O₂S₂F₂, 3.0HCl

C: 54.5; H: 6.0; N: 6.0; S: 9.1

Found

C: 54.9; H: 6.0; N: 5.9; S: 9.2.

The starting materials was prepared as follows :

A solution of (3S)-3-[2-(4-fluorophenethyl)-5-((2S,4S)-1-tert-butoxycarbonyl-4-tritylsulfanylpyrrolidin-2-yl)methylamino)benzamido]-1-(2-fluorophenyl)-5-methylsulfanylpentan-2-one (470mg, 0.50mmol) in methanol (25 mL) was treated with sodium borohydride (76.0mg, 2.00mmol) at 0°C under an inert atmosphere and left to stir for 1 hour. The solvent was evaporated and the residues partitioned between brine (25mL),

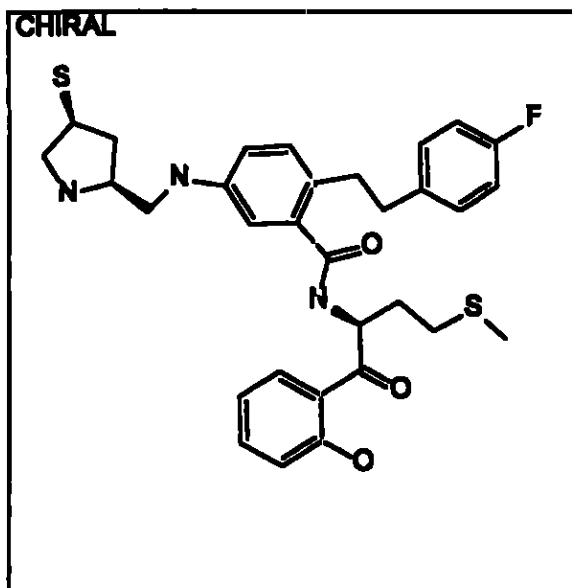
and ethyl acetate (4x30mL). The combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered, and evaporated to give (3S)-3-[2-(4-fluorophenethyl)-5-((2S,4S)-1-tert-butoxycarbonyl-4-tritylsulfanylpyrrolidin-2-ylmethylamino)benzamido]-1-(2-fluorophenyl)-5-methylsulfanylpentan-2-ol as a colourless oil (460mg, 98%).

5 MS (ES+) m/z 925 (MH+).

Example 17a

(2S)-2-[2-(4-Fluorophenethyl)-5-((2S,4S)-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethylamino)benzamido]-1-(2-hydroxyphenyl)-4-methylsulfanylbutan-1-one

10



(2S)-2-[2-(4-Fluorophenethyl)-5-((2S,4S)-1-tert-butoxycarbonyl-4-tritylsulfanylpyrrolidin-2-ylmethylamino)benzamido]-1-(2-hydroxyphenyl)-4-methylsulfanylbutan-1-one (220mg, 0.23mmol) was deprotected using a similar method to the equivalent step in Example 15 to give the title compound (150mg, 94%).

15

¹H NMR (DMSO-D₆) δ 1.50-1.70 (1H, m); 2.00 (3H, s); 1.90-2.10 (2H, m); 2.60-2.80 (6H, m); 3.00-3.05 (1H, m); 3.20-4.00 (6H, m); 5.56-5.64 (1H, m); 6.30-8.00 (11H, m).

MS (ES+) m/z 582 (MH+).

20

Anal calc'd for C₃₁H₃₀N₃O₃S₂F₂·2.0HCl, 1.0H₂O

C:55.4; H:5.9; N:6.2; S:9.5.

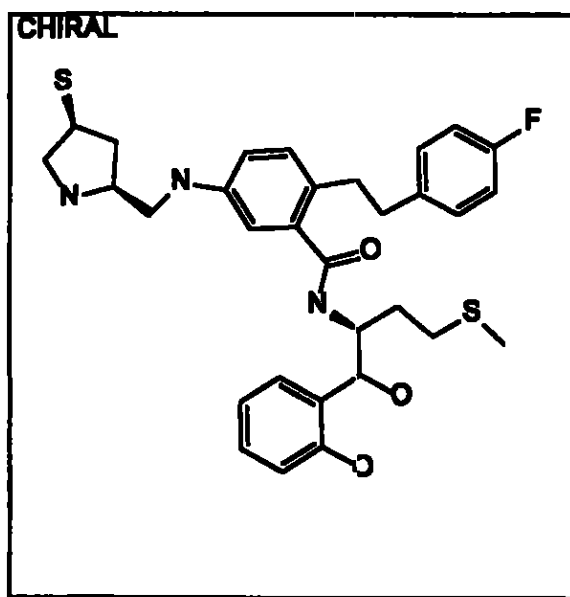
methylsulfanylbutan-1-one as an orange solid (1.00g) which was used directly without further purification.

- 2-(4-Fluorophenethyl)-5-((2S,4S)-1-tert-butoxycarbonyl-4-tritylsulfanylpyrrolidin-2-ylmethylamino)benzoic acid (1.43g, 2.00mmol) was coupled with (2S)-2-amino-1-[2-hydroxyphenyl]-4-methylsulfanylbutan-1-one (1.00g estd. 2.64mmol) using a similar method to the equivalent step in Example 7 to give (2S)-2-[2-(4-fluorophenethyl)-5-((2S,4S)-1-tert-butoxycarbonyl-4-tritylsulfanylpyrrolidin-2-ylmethylamino)benzamido]-1-(2-hydroxyphenyl)-4-methylsulfanylbutan-1-one as a yellow oil. (1.10g, 59%).
- 10 MS (ES+) m/z 924 (MH+).

Example 17b

(2S)-2-[2-(4-Fluorophenethyl)-5-((2S,4S)-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethylamino)benzamido]-1-(2-hydroxyphenyl)-4-methylsulfanylbutan-1-ol

15



- (2S)-2-[2-(4-Fluorophenethyl)-5-((2S,4S)-1-tert-butoxycarbonyl-4-tritylsulfanylpyrrolidin-2-ylmethylamino)benzamido]-1-(2-hydroxyphenyl)-4-methylsulfanylbutan-1-ol (800mg, 0.86mmol), was deprotected using a similar method to the equivalent step in Example 15 to give the title compound as a white solid (500mg, 82%).
- 20

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	00097282	
	Trámite	002	
	Evento	001	
	Actuación	.430	
	Oficio		4268
	Folios	014	

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 153 a 204) y las reivindicaciones 1 a 16 (Folios: 205 a 209).

La presente solicitud reivindica prioridad británica N° GB9930318.2 de 22 de diciembre de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de Invención:

La presente solicitud se titula: "Compuestos químicos".

El objeto de la presente solicitud se refiere a compuestos que inhiben la farnesilación de productos de genes a través de la inhibición de la enzima transferasa de proteína farnesil (FPTase). También se relaciona con métodos de fabricar los compuestos, composición farmacéutica y métodos de tratar enfermedades, especialmente cáncer, que son mediadas a través de farnesilación.

Según la descripción, se considera que el cáncer involucra la alteración en la expresión o función del control de genes que controlan el crecimiento y diferenciación de células. Aunque no se desea estar ligado por consideraciones teóricas la siguiente prueba establece el antecedente científico ras en cáncer. Los genes ras mutan frecuentemente en tumores. Los genes ras codifican proteínas de enlace trifosfato guanosine (GTP) las cuales se consideran como involucradas en la traducción de señal, proliferación y transformación maligna. Los genes H-, K-, N-ras se han identificado como formas mutantes de ras. La modificación post-translacional de proteína ras catalizada por FPTase se considera un paso esencial en el procesamiento ras. Ocurre mediante transferencia del grupo farnesil de pirofosfato farnesil (FPP) a una cisteína en el tetrapéptido C terminal de ras en un motivo estructural llamado la caja CAAX. Después de adicionales modificaciones post-translacionales, incluyendo hendidura proteolítica el residuo cisteína de la caja CAAX

y metilación de cisteína carboxil, ras es capaz de unirse a la membrana de células para retraso de señales de crecimiento al interior de las células. En células normales activadas se considera que ras actúa en conjunción con factores de crecimiento para estimular el crecimiento de células. En células de tumores se considera que las mutaciones en ras causan que estimule la división de células aún en la ausencia de factores de crecimiento, posiblemente a través de estar permanentemente en forma activada GTP más que ciclada en retroceso a forma inactivada GDP. La inhibición de farnesilación de productos de genes ras mutantes pararán o reducirán la activación.

De acuerdo con la presente solicitud, una clase de inhibidores conocidos de transferasa farnesil se basa en análogos de pirofosfato farnesil; se han reportado inhibidores de transferasa farnesil basados en mimicy de la caja CAAX, compuestos peptidomiméticos basados en benzodiazepina, compuestos peptidomiméticos basados en Cys como el primer residuo, inhibidores de transferasa farnesil derivados de pirrolidina, entre otros.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente: un compuesto de fórmula I (ver folio: 205), que es un derivado de ácido tetrahidropirrol-metilsulfanil-butanoico o una sal del mismo.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/40, 31/166, 31/21, 31/095.

Claridad de la solicitud:

El artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece "La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla."

De acuerdo con lo anterior, el título de la solicitud es demasiado general y debe especificarse al grupo principal de los compuestos que se reivindican y que se encuentran en la descripción.

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción."

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

De acuerdo con lo anterior, hay términos que no están correctamente escritos y/o traducidos como por ejemplo: "grupo de prodroga".

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de Patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40."

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 22-12-99, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

Se encontró como anterioridades (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	WO 98/07692	3-mercaptopyrrolidines as farnesil protein transferase inhibitors	26 de febrero de 1998
2	WO 99/41235	Farnesil transferase inhibitors	19 de agosto de 1999

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:

El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece: "Los Países Miembros otorgarán Patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de Nivel Inventivo:

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

La presente solicitud menciona compuestos derivados de ácido tetrahidropirrol-metilsulfanil-butanoico de fórmula 1 (folio: 205).

El documento WO 98/07692 (folios: 215 a 218) menciona 3-mercaptopirrolidinas como inhibidores de farnesil transferasa de fórmula III (ver folio: 218), los cuales difieren de los compuestos de la actual solicitud en que los compuestos de dicha anterioridad no tienen azufre en una de las cadenas unidas al grupo -CONH- como sí aparece en la presente solicitud.

El documento WO 99/41235 (folios: 219 a 224) menciona inhibidores de farnesil

transferasa que, mirando los ejemplos que se encuentran en la descripción, tienen el mismo núcleo de los compuestos de la presente solicitud y la diferencia estructural respecto de los compuestos reivindicados en la actual solicitud de patente está en que la anterioridad en mención carece del grupo $-COOR_2$ de la presente solicitud.

Estos dos documentos revelan compuestos que son inhibidores de farnesil transferasa y tienen el mismo grupo farmacofórico de los compuestos de la presente solicitud. Tales anterioridades le sugieren a una persona medianamente versada en la materia la estructura de los compuestos que se están reclamando en la solicitud en estudio. La respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, resulta obvia partiendo de las anterioridades citadas.

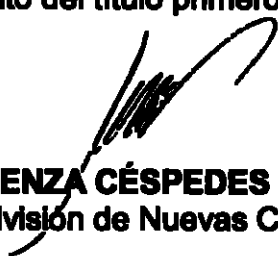
Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	WO 98/07692	1 a 16	Nivel Inventivo
2	WO 99/41235	1 a 16	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 20 ABR. 2006

CONCEPTO TÉCNICO Nº: 571	EXAMINADOR TÉCNICO Código N°: 202005	EXAMINADOR JURÍDICO Código N°:
------------------------------------	--	--

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-97282

EDICTO No. 12425

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 20517 de 31-JUL-2006. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

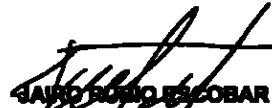
ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "COMPUESTOS QUIMICOS".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Juan Pablo Cadena Samiento, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de AstraZeneca AB., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los 31 JUL 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



JAIME ROMO ESCOBAR

Para notificar a los Interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 17-AGO-2006
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 12425

Este edicto se desflja hoy 31-AGO-2006 a las cinco (5:00 p.m.)