

AS: 04.484

REPUBLICA DE COLOMBIA



SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCION**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion: 88097282 88000000

Folios: 62

Fecha (AMD): 2000-12-22 12:10:43

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

AstraZeneca AB

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Suecia

Departamento o Estado

Ciudad

Sodertälje

Dirección

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección

Cra 7 No. 16-56 Piso 9

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

Francis Thomas Boyle, Michael James Wardelworth,

Zbigniew Matusiak

Dirección y Domicilio

Cheshire, Gran Bretaña (Respectivamente)

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

COMPUESTOS QUIMICOS

PRIORIDAD REIVINDICADA
BAJO EL CONVENIO DE PARIS

SI ☒

NO ☐

(33) País **GB**

(32) Fecha **99-12-22**

(31) No. Solicitud **9930318.2**

*ojo presentación
extemporánea*

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/40 // 31/166 // 31/21 // 31/095

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Suministrar compuestos de la 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.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica

☐

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C El documento de poder se encuentra presentado en el expediente 00 058.796 *OK*

☒

Recibo de la tasa respectiva \$608.000

☒

Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)

☐

Traducción oficial

☐

Capítulo descriptivo

☒

Dibujos, planos necesarios

☐

Capítulo reivindicatorio

☒

Tarjeta archivo propietarios según formato

☒

Tarjeta archivo temático según formato

☐

Extracto para resumen o para publicación según formato

☐

Arte final 12 x 12 cms

☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA DEL APODERADO

Diciembre 22, 2000
CPB/hsr.
CC. 170.322 de Bta TP. No. 1003 del C.SJ.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 65,589
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2000

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 80097882 80000000 Folios: 62
Fecha (REC): 2000-12-22 12:18:43
Tramite : 882 PATENTES B 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Secundaria: PAGO TUTACION DE NUEVOS CONTACTORES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
RAMIRO CASTRO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2694116	1,824,000.00
RAMIRO CASTRO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2694118	2,888,000.00

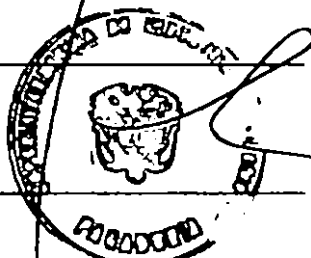
***** CONCEPTO *****

CANT. REMISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IM	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



Camara 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

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.

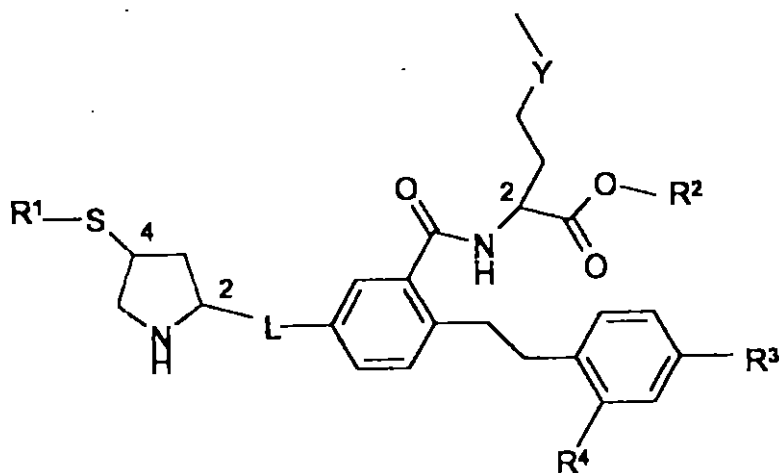
Se considera que el cáncer involucra la alteración en la expresión o función del control de genes que controlan el crecimiento y diferenciación de células. Aunque no se desea estar ligado por consideraciones teóricas la siguiente prueba establece el antecedente científico ras en cáncer. Los genes ras 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 (1)



(I)

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.

7

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, benzthiazolo, 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 pivaloiloximetil; 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.

Adicionales ejemplos de dichas prodrogas para R^2 son amidas henchidas en vivo de un compuesto de la invención. Adecuadamente R^2 conjuntamente con el grupo carboxi al cual está unido forma una amida farmacéuticamente aceptable, preferiblemente una N- C_{1-6} alquilamida y una N,N-di-(C_{1-6} alquil)amida, tal como N-metil, N-etil, N-propil, N,N-dimetil, N-etil-N-metil o N,N-dietilamida.

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.

H

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).

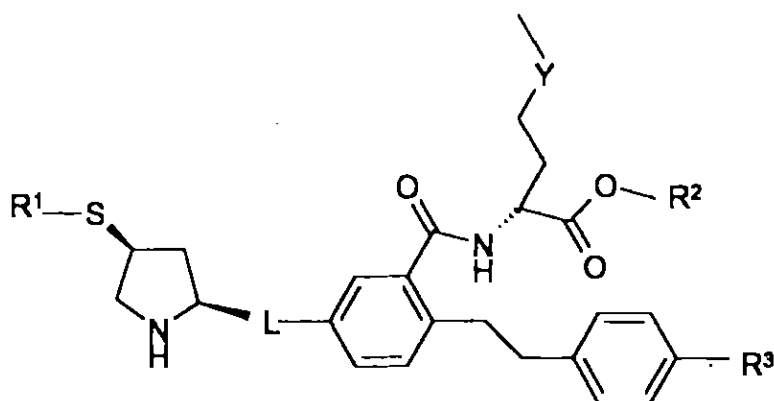
Los compuestos de la Fórmula I pueden formar sales que están dentro del ámbito de la invención. Las sales farmacéuticamente aceptables

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-hidroxiethyl)amina. Sales particulares de compuestos de la invención son los acetatos, alquil sulfonatos tales como sulfonato de metil o etil, fumaratos, formatos, succinatos y gluconatos.

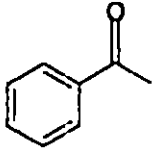
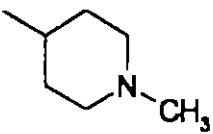
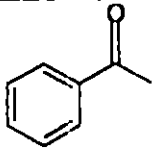
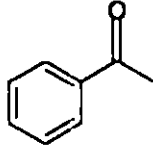
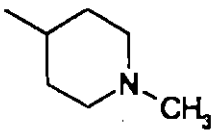
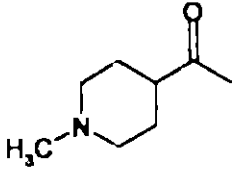
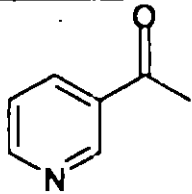
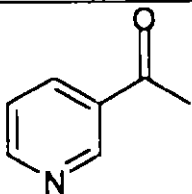
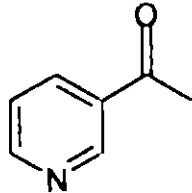
Los solvatos, por ejemplo hidratos, están también dentro del ámbito de la invención y pueden prepararse mediante métodos generalmente conocidos.

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



13

Tabla I

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

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 Burkett;
- tumores hematopoiéticos de línea mieloide, incluyendo leucemias mielogéneas 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.

ZK

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

23

(por ejemplo anastrozole, letrozole, vorazole, exemestane), antiprogesteronos, antiandrogenos (por ejemplo flutamide, nilutamide, bicalutamide, 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 metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función receptora de activador de urokinase plasminogeno) 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/antineoplásticas 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 cisplatino, carboplatino); agentes de alquilación (por ejemplo mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucil, busulfan, 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.

24

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-metoxihencil, 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 alquénil inferior (por ejemplo alil); grupos de alcanoil inferior (por ejemplo acetil); grupos de alcóxicarbonil inferior (por ejemplo t-butoxicarbonil); grupos de alquénilalcóxicarbonil inferior (por ejemplo alilalcóxicarbonil); grupos de arilo inferior alcóxicarbonil (por ejemplo benzoilalcóxicarbonil, p-metoxibencilalcóxicarbonil, o-nitrobencilalcóxicarbonil, p-nitrobencilalcóxicarbonil); 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); alquénilalcóxicarbonil inferior (por ejemplo alilalcóxicarbonil); grupos arilo inferior alcóxicarbonil (por ejemplo bencilalcóxicarbonil, p-metoxibencilalcóxicarbonil, o-nitrobencilalcóxicarbonil, p-nitrobencilalcóxicarbonil); trialquilsilil (por ejemplo trimetilsilil y t-butildimetilsilil); alquilideno (por ejemplo metilideno); grupos bencilideno y bencilideno sustituido.

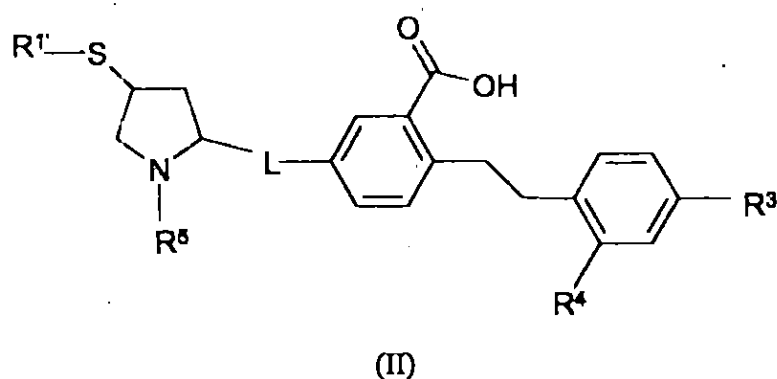
Métodos apropiados para el retiro de grupos de protección hidroxil y amino incluyen, por ejemplo, hidrólisis ácida, base, metal o

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

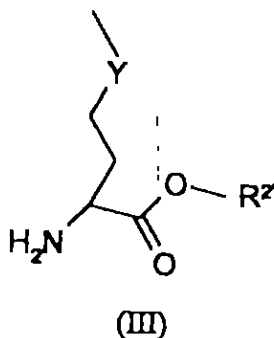
Ejemplos de grupos de protección para grupos amida incluyen aralcoximetil (por ejemplo benciloximetil y benciloximetil sustituido); alcoximetil (por ejemplo metoximetil y trimetilsililetoximetil); tri alquil/arilosilil (por ejemplo trimetilsilil, t-butildimetilsilil, t-butildifenilsilil); tri alquil/arilosililoximetil (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-1-enil (por ejemplo alil, but-1-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-1-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)



donde L, R^3 y R^4 son como se definen en relación con la fórmula (I), $R^{1'}$ es un grupo R^1 como se define en relación con la fórmula (I) o un precursor de él, y R^5 es un grupo de protección tal como BOC, con un compuesto de fórmula (III)



donde Y es como se define en relación con la fórmula (I) y $R^{2'}$ es un grupo R^2 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:

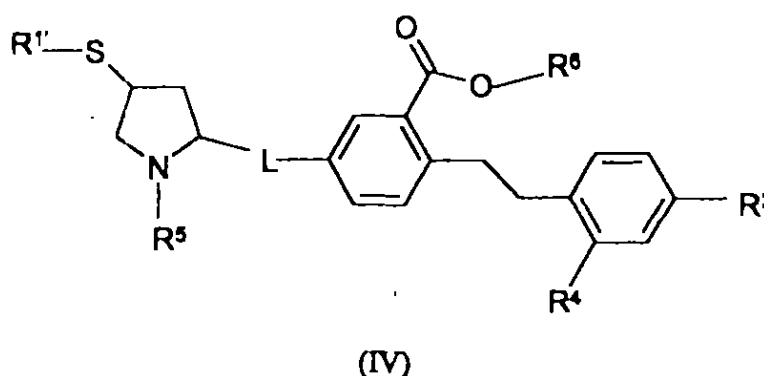
- retirar los grupos de protección R^5 ;
- convertir cualesquiera grupos precursores $R^{1'}$ y $R^{2'}$ a grupos R^1 y R^2 ; y
- cambiar dichos grupos a grupos diferentes R^1 , R^2 .

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-hidroxibenzotriazolo. 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.

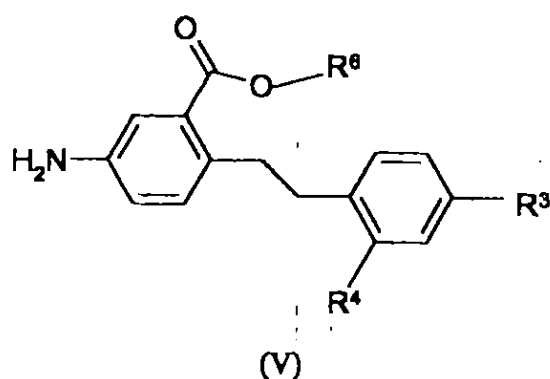
Los compuestos de fórmula (II) se preparan adecuadamente mediante desprotección de un compuesto de fórmula (IV)



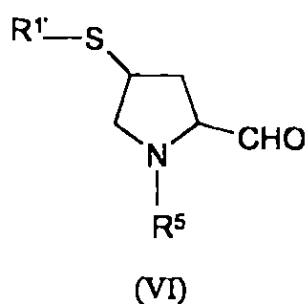
donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 y L son tal como se definió en relación con la fórmula (II) y R^6 es un grupo de protección, en particular un grupo alquil tal como metil. La desprotección se efectúa adecuadamente utilizando una

base fuerte tal como un hidróxido de metal alcalino, 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)

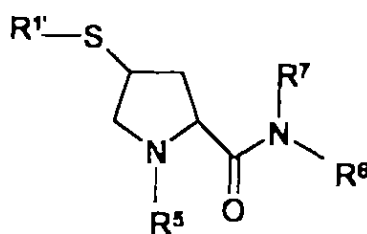


donde $\text{R}^{1'}$ y R^5 son como se definieron arriba.

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-aluminiohidrido, 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)

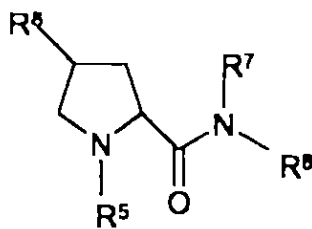


(VII)

donde R¹ y R⁵ son como se definieron arriba y R⁶ es alquil tal como metil y R⁷ es alcoxi tal como metoxi.

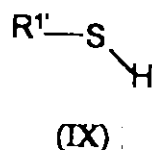
Agentes de reducción adecuadamente poderosos tales como hídrido de litio aluminio o DIBAL se emplean. La reacción se lleva a cabo en un solvente tal como tetrahidrofurano a bajas temperaturas, por ejemplo desde -50 a 0°C, en particular a alrededor de -40°C.

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



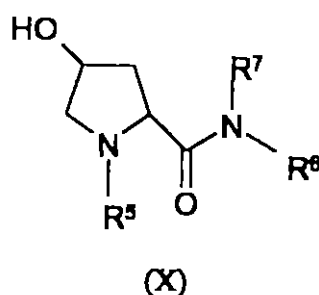
(VIII)

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)

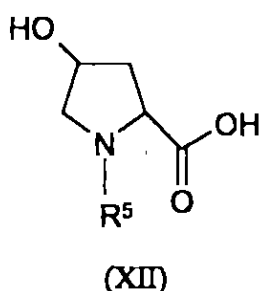


donde R^8 es tal como se definió arriba y Z es un grupo libre tal como halógeno, en particular cloro. La reacción se efectúa adecuadamente en un solvente orgánico tal como diclorometano en presencia de una base débil

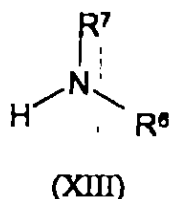
33

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)



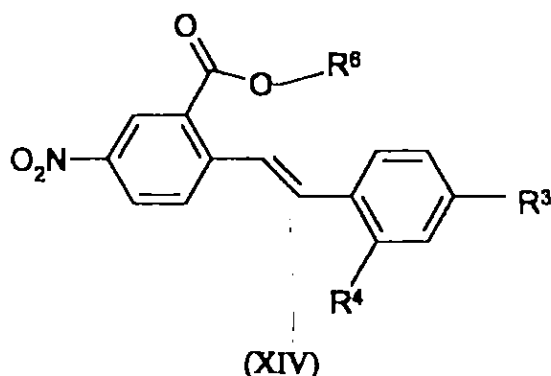
donde R⁵ es como se definió arriba, con un compuesto de fórmula (XIII)



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.

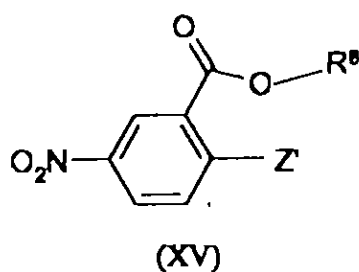
Los compuestos de la fórmula (XII) pueden prepararse mediante la N-protección de l correspondiente derivado hidroxil prolina utilizando métodos conocidos.

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

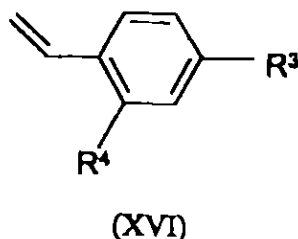


donde R^3 , R^4 y R^6 son como se definieron arriba. la hidrogenación se efectúa adecuadamente en presencia de un catalizador tal como un catalizador de paladio.

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

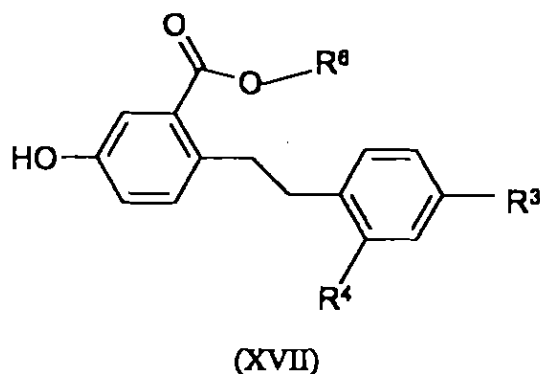


donde R^6 es como se definió arriba y Z' es un grupo libre tal como halógeno tal como bromo o cloro, preferiblemente cloro, con un compuesto de la fórmula (XVI)

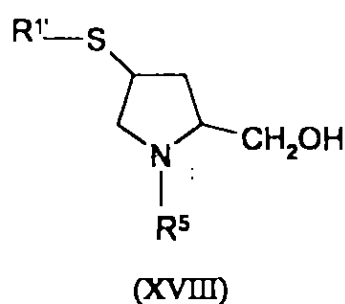


donde R^3 y R^4 son como se definieron arriba. la reacción se efectúa adecuadamente en presencia de una base tal como tributilamina, preferiblemente bromuro tetrabutilamonio carbonato de sodio, y un catalizador tal como un catalizador de paladio tal como. bis-(trifenil-fosfina)cloruro de paladio(II)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

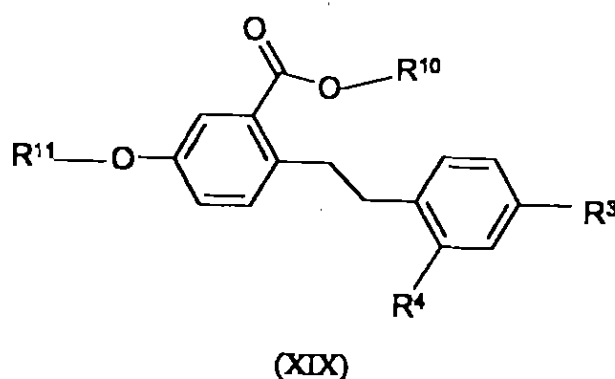


donde R^1 y R^5 son como se definieron arriba. La reacción se efectúa adecuadamente bajo condiciones similares a aquellas descritas arriba para la reacción entre los compuestos de las fórmulas (V) y (VI).

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.

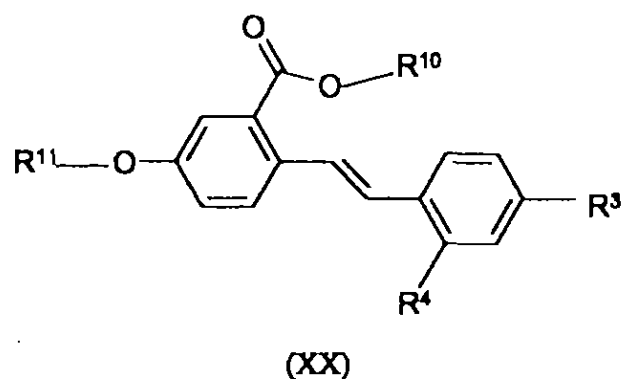
Los compuestos de la fórmula (XVII) pueden prepararse mediante la protección del correspondiente ácido carboxílico, por ejemplo esterificando el ácido utilizando un alcohol, en particular un alcohol alquil tal como metanol. La reacción se efectúa adecuadamente en presencia de cloruro sulfurilo o similar,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



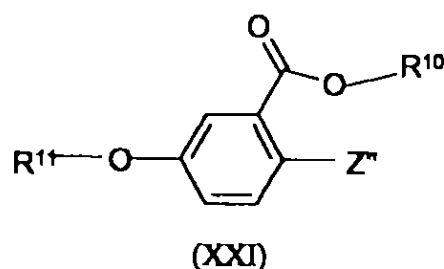
donde R^3 y R^4 son como se definieron arriba y R^{10} y R^{11} son grupos de protección tales como alquil, y en particular grupos metil. Adecuadas condiciones de desprotección incluyen el calentamiento del compuesto con un reactivo adecuado tal como piridina hidrocloreto a altas temperaturas tales como, 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)



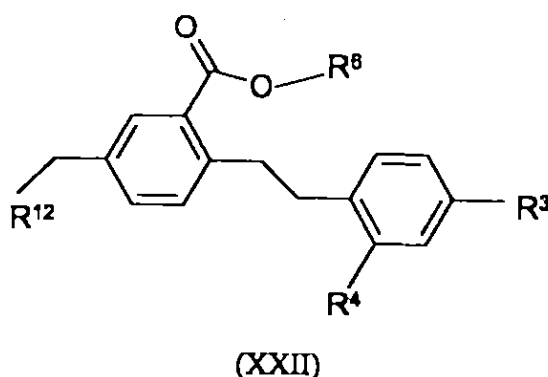
donde R^3 , R^4 , R^{10} y R^{11} son como describieron arriba. Adecuadas condiciones de hidrogenación incluyen aquellas descritas arriba para la hidrogenación del compuesto de la fórmula (XIV).

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, hidruído 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-hexaoxaciclooctadecano (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 Transacciones 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 subcloneó 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 12 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

midio 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. Consecuentemente, a modo de ejemplo, el compuesto 5{[(2S,4S),4-acetylsulfanyl-1-(4-nitro-benciloxi carbonil)-pirrolidina-2-carbonil]-amina}-3(N-metil-metoxicarbamoil) éster alil ácido benzoico (ver Ejemplo 7) tiene un IC_{50} de aproximadamente 0,5 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 hidrocloreuro (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:

43

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-metionina isopropil éster hidrocloreto (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, m), 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

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/isohexano (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 ($\text{DMSO } d_6$) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

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 (CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Compuesto 4 en la Tabla 1:

^1H NMR datos ($\text{DMSO } d_6$) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

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

^1H NMR datos (CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

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) δ 1.1-1.25 (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).

48

47

MS (ES+) m/z 786.7 (M+H)⁺

MS (ES-) m/z 784.6 (M-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/isohexano (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)	

fr

	Polietylenglicol 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	<u>(1 mg/ml, amortiguada a pH 6)</u>
	Compuesto X	0,1 % p/v
	Fosfato de sodio BP	2,26% p/v
	Ácido cítrico	0,38% w/v
	Polietylenglicol 400	3,5% w/v
	Agua para inyección a 100%	
(h)	Aerosol I	<u>mg/ml</u>
	Compuesto X	10,0
	Trioleato de sorbitan	13,5
	Triclorofluorometano	910,0
	Diclorodifluorometano	490,0
(i)	Aerosol II	<u>mg/ml</u>
	Compuesto X	0,2
	Trioleato de sorbitan	0,27
	Triclorofluorometano	70,0
	Diclorodifluorometano	280,0
	Diclorotetrafluoroetano	1 094,0

57

(j)	Aerosol III	<u>mg/ml</u>
	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 μ l
	Agua	300 μ l
	1-Dodecilazacicloheptan-2-ona	50 μ l
	Propilenglicol	a 1 ml

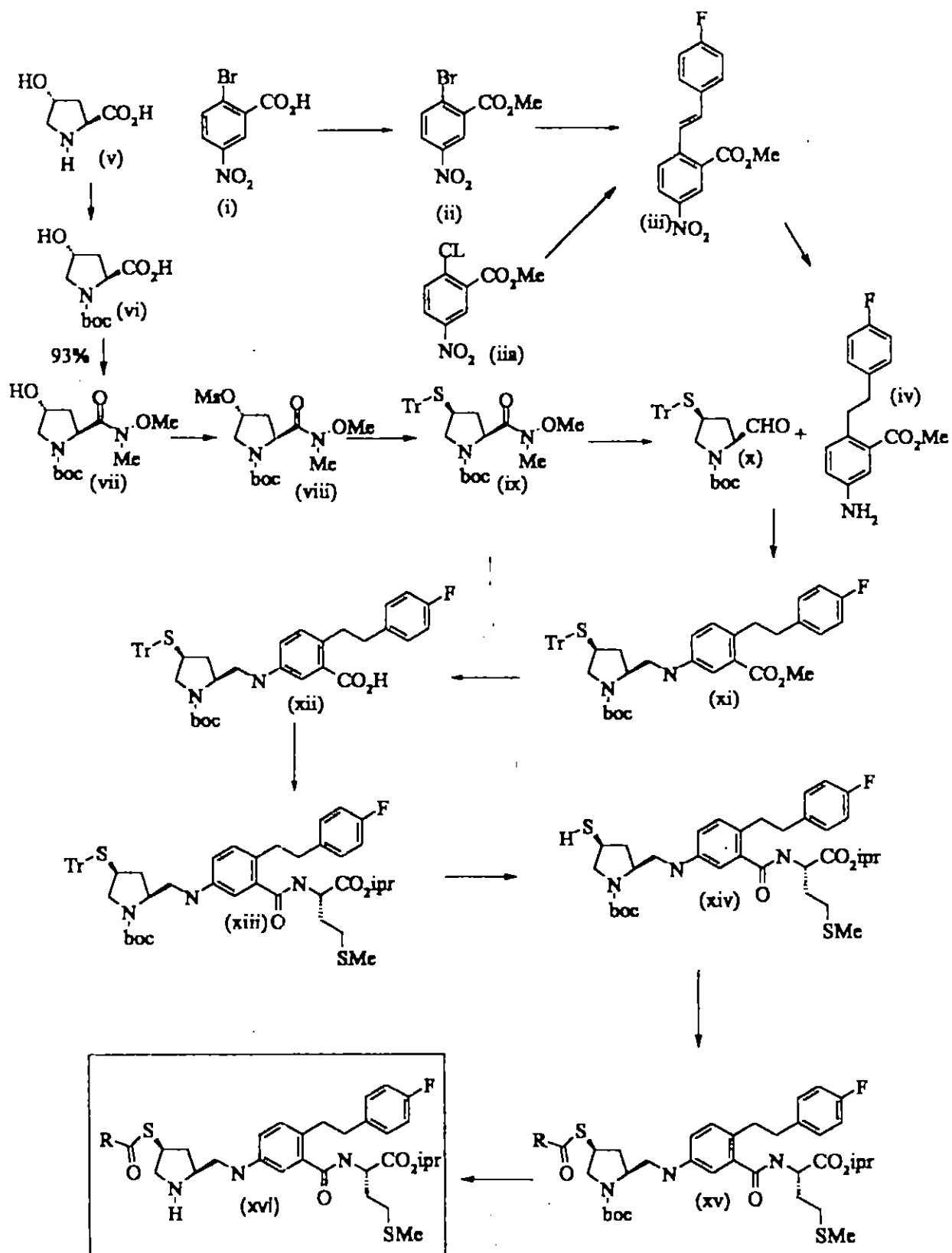
Nota

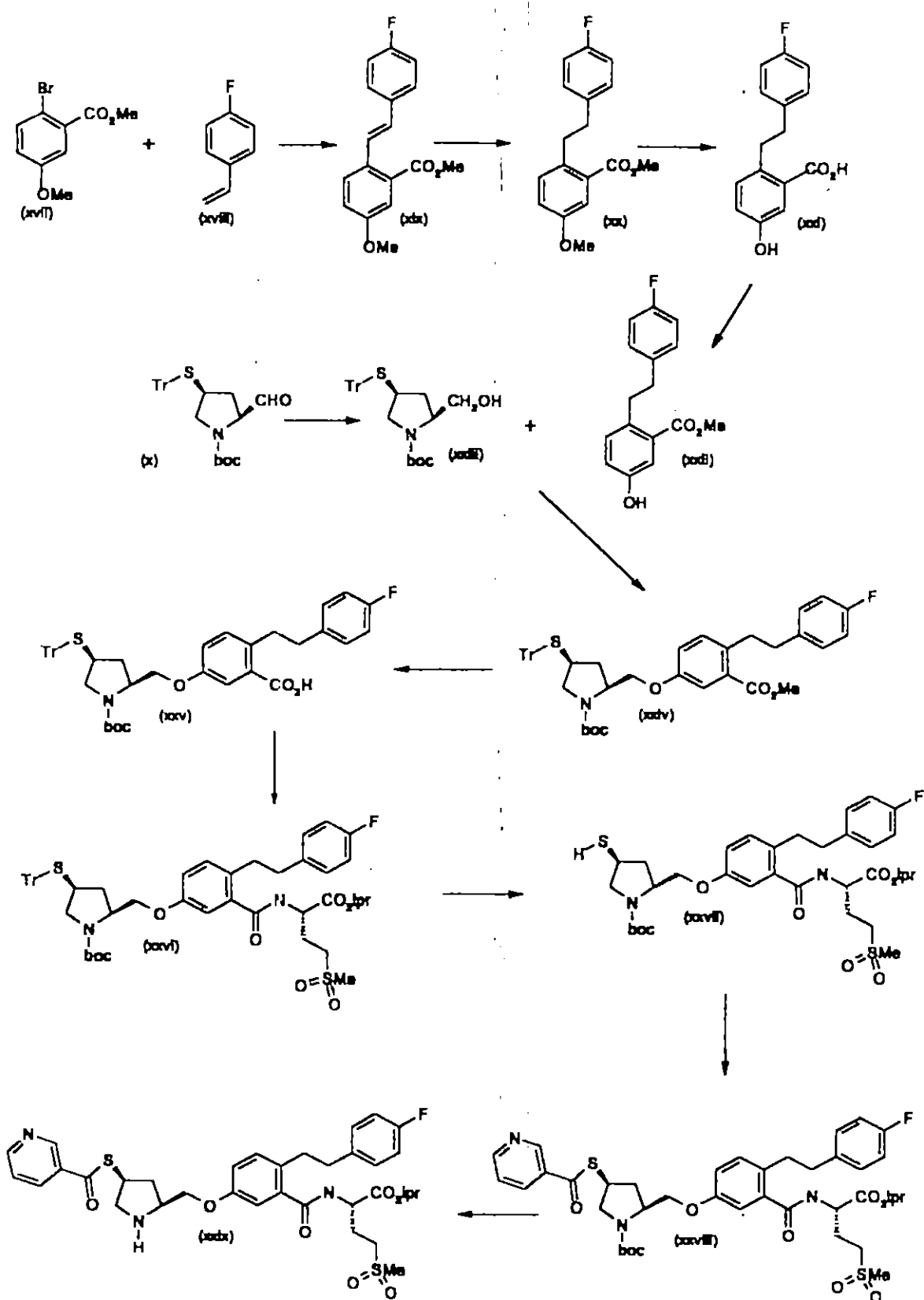
Las anteriores formulaciones pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales bien conocidos en el arte farmacéutico. Las tabletas (a)-(c) pueden recubrirse entéricamente mediante medios convencionales, por ejemplo para proporcionar un recubrimiento de ftalato acetato de celulosa. Las formulaciones en aerosol (h)-(k) pueden utilizarse en conjunción con dispensadores estándares, de dosis medida en aerosol,

SK

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.

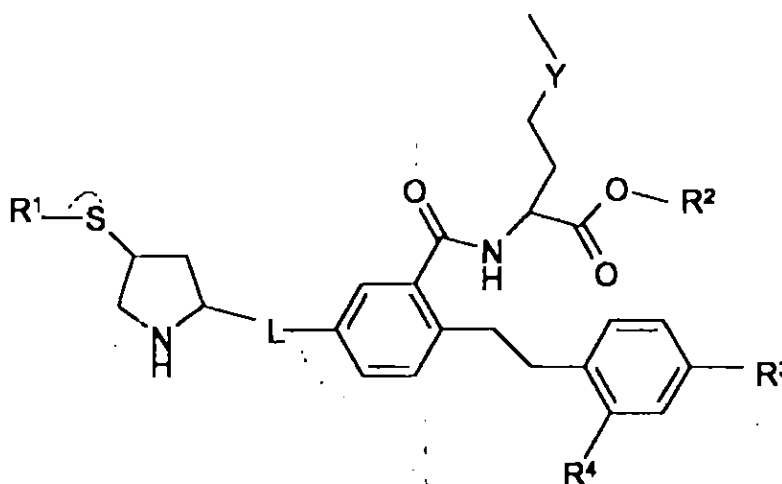
Esquema 1



Esquema 2

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I)



donde:

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

2. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1 donde el grupo R^1 es hidrógeno o un grupo de prodroga de fórmula $R^5\text{C}(\text{O})-$ donde R^5 es un arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterociclilo.

3. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en la reivindicación 2 donde R^5 es fenil opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, furilo opcionalmente sustituido, isoxazolo

opcionalmente sustituido, tetrahidropiridilo opcionalmente sustituido o tetrahidrofurilo opcionalmente sustituido.

4. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en la reivindicación 3 donde R^5 es fenil, piridilo o N-metilpiperidina.

5. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en la reivindicación 2, 3 o 4 donde R^5 es opcionalmente sustituido por alquil, haloalquil, hidroxil, alcoxi o ciano.

6. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en cualquier reivindicación de 1 a 5 donde R^2 conjuntamente con el grupo carboxi al cual está unido forma un éster o amida farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en la reivindicación 6 donde R^2 conjuntamente con el grupo carboxi al cual está unido forma un éster C_{1-6} alquil o éster C_{1-6} cicloalquil; éster C_{1-6} alcoximetil; éster C_{1-6} alcanoiloximetil; éster ftalidil; éster C_{3-8} cicloalcoxycarboniloxi C_{1-6} alquil; éster 1,3-dioxolan-2-ilmetil; éster C_{1-6} alcoxicarboniloxietil; éster aminocarbonilmetil y sus versiones mono- o di-N-(C_{1-6} alquil), o un éster farmacéuticamente aceptable de un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

8. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en la reivindicación 6 donde R^2 conjuntamente con el grupo carboxi al cual está unido forma N- C_{1-6} alquilamida o N,N-di-(C_{1-6} alquil)amida.

78

9. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en cualquier reivindicación de 1 a 5 donde R^2 se selecciona a partir de hidrógeno, un grupo C_{1-4} alquil, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

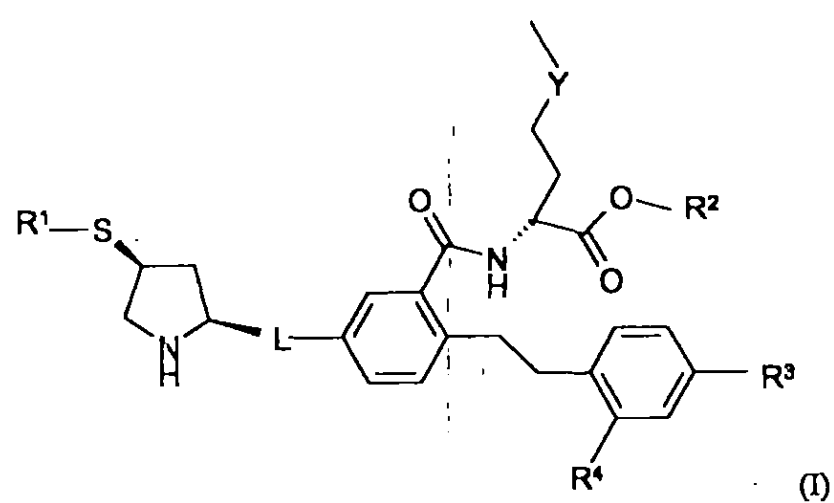
10. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en cualquier reivindicación de 5 a 9 donde R^3 es un átomo halógeno.

11. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en cualquier reivindicación de 5 a 9 donde R^4 es hidrógeno o flúor.

12. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en cualquier reivindicación de 5 a 9 donde el grupo de enlace L es CH_2-Z - donde Z es N-H o O.

13. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en cualquier reivindicación de 5 a 9 donde el Y es S o $S(O)_2$.

14. Un compuesto de fórmula (I)



donde:

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

15. 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 de él.

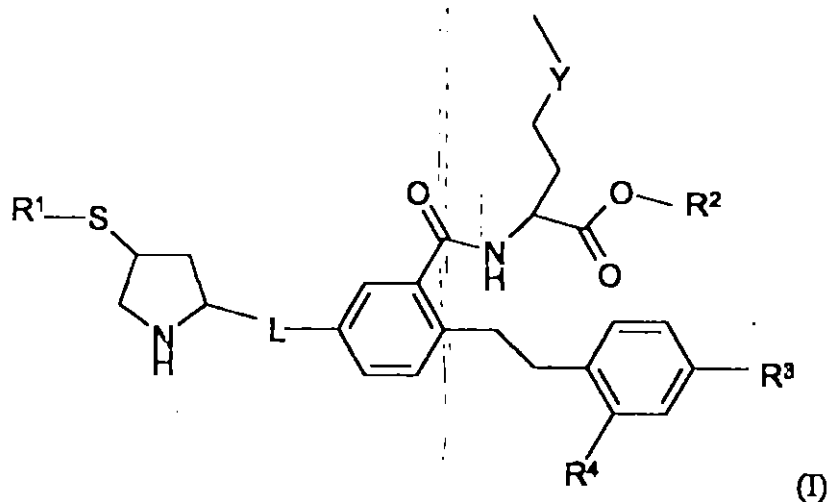
16. (2S)-2-({2-(4-fluorofenetil)-5-[(1(2S,4S)-4-(mercapto)tetrahidro-1H-pirrol-2-il}metil)amino]benzoilamino)-4-(metilsulfanil)ácido butanoico o una sal de él.

17. Un compuesto como se definió en cualquier reivindicación de 1 a 16 para uso como un medicamento.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se definió en cualquier reivindicación de 1 a 16 conjuntamente con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

EXTRACTOTÍTULO: Compuestos Químicos

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.



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- Descripción de la invención ☒
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 00097282 00000000 Folios: 62
Fecha (IMP): 2000-12-22 12:18:46
Trámite: 002 PATENTES B 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@dc.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia