

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1998-4178**
(22) Přihlášeno: **29.05.1997**
(30) Právo přednosti: **28.06.1996 US 1996/675439**
(40) Zveřejněno: **12.05.1999**
(**Věstník č. 5/1999**)
(47) Uděleno: **21.12.2005**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **15.02.2006**
(**Věstník č. 2/2006**)
(86) PCT číslo: **PCT/US1997/009413**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/000411**

(11) Číslo dokumentu:

296 248

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 417/06 (2006.01)
C07D 285/38 (2006.01)
C07D 217/16 (2006.01)
C07K 5/06 (2006.01)
C07C 323/39 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(73) Majitel patentu:

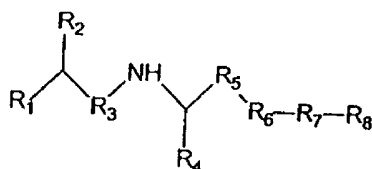
SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET
D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES, S.A.S., Paris,
FR

(72) Původce:

Kim Sun H., Needham, MA, US

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000



(I)

(54) Název vynálezu:

**Inhibitor prenyltransferázy a farmaceutický
prostředek s jeho obsahem**

(57) Anotace:

Inhibitor prenyltransferázy obecného vzorce I, kde

R_1 je $N(R_{10})$ (R_{11}), přičemž každý R_{10} a R_{11} je nezávisle H
nebo (C_{1-6}) alkyl;

R_2 je thio(C_{1-6})alkyl;

každý R_3 a R_5 je nezávisle CH_2 nebo $C(O)$;

R_4 je substituovaný nebo nesubstituovaný thio(C_{1-6})alkyl,
přičemž substituent je vázán k thioskupině a znamená skupinu
 $CH_2NHC(O)R_{13}$, kde R_{13} je (C_{1-6}) alkyl, nebo monocyklický,
bicyklický nebo tricyklický karbocyklický systém s až 7 členy
v každém kruhu, kde alespoň jeden kruh je aromatický, nebo
 (C_{1-6}) alkyl substituovaný monocyklickým, bicyklickým nebo
tricyklickým karbocyklickým systémem s až 7 členy v každém
kruhu, kde alespoň jeden kruh je aromatický;

R_6 je zbytek 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové
kyseliny;

R_7 je zbytek přírodní nebo syntetické α -aminokyseliny;

R_8 je OH nebo (C_{1-6}) alkoxyskupina nebo společně s R_7 tvoří
homoserinlaktón;

s výhradou, že když R_4 je nesubstituovaný thio(C_{1-6})alkyl, pak
volná thioskupina substituentu R_2 a volná thioskupina
substituentu R_4 mohou tvořit disulfidovou vazbu; nebo jeho
farmaceuticky přijatelná sůl, a farmaceutický prostředek s jeho
obsahem pro léčbu nádorů nebo restenózy.

CZ 296248 B6

Inhibitor prenyltransferázy a farmaceutický prostředek s jeho obsahemOblast techniky

5

Vynález se týká inhibitorů prenyltransferázy a farmaceutických prostředků jej obsahujících.

Dosavadní stav techniky

10

Proteiny rodiny Ras jsou důležité v cestě přenosu signálu při modulaci buněčného růstu. Protein je produkován v ribosomu, uvolňován do cytosolu a posttranslačně modifikován. První stupeň v těchto sériích posttranslačních modifikací je alkylace Cys¹⁶⁸ s farnesyl nebo geranylgeranylpyrofosfátem v reakci katalyzované prenyltransferázovými enzymy, jako je farnesyltransferáza a geranylgeranyltransferáza (Hancock, J. F., a kol., Cell 57:1167–1177 (1989)). Potom se tři C-terminální aminokyseliny štěpí (Gutierrez, L. a kol., EMBO J. 8:1093–1098 (1989) a terminální Cys se převede na methylester (Clark, S. a kol., Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA) 85:4643–4647 (1988)). Některé formy Ras jsou také zpětně palmitoylovány na cysteinové zbytky bezprostředně koncovým N k Cys¹⁶⁸ (Buss, J. E., a kol., Mol. Cell, Biol. 6:116–122 (1986)). Má se za to, že tyto modifikace zvyšují hydrofobnost C-terminálové oblasti Ras, její lokalizaci na povrchová místa buněčné membrány. Lokalizace Ras na buněčné membrány je nezbytná pro přenos signálu (Willumsen, B. M. a kol., Science 310:583–586 (1984)).

Onkogenní formy Ras jsou pozorovány u relativně velkého množství rakovin, zahrnující přes 50 % rakovin tlustého střeva a více než 90 % rakovin slinivky (Bos, J.L., Cancer Research 49:4682–4689 (1989)). Tato pozorování uvádějí, že intervence ve funkci přenosu signálu vyvolaného Ras může být užitečná při léčbě rakoviny.

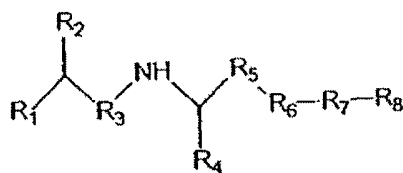
Dříve bylo ukázáno, že C-terminálový tetrapeptid Ras je motiv „CAAX“ (kde C je cystein, A je alifatická aminokyselina a X je jakákoliv aminokyselina). O tetrapeptidech mající tuto strukturu se uvádí, že jsou inhibitory prenyltransferázy (Reiss a kol., Cell 62:81–88 (1990)). Slabá síla těchto dřívějších inhibitorů farnesyltransferázy urychluje výzkum pro nové inhibitory s příznivějším farmakokinetickým chováním. (James, G.L., a kol., Science 260: 1937–1942 (1993); Kohl, N. E. a kol., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 91:9141–9145 (1994); de Solms, S.J., a kol., J. Med. Chem. 38:3967–3971 (1995); Nagasu, T. a kol., Cancer Research 55:5310–5314 (1995); Lerner, E. C., a kol., J. Biol. Chem. 270:26802–26806 (1995); Lerner, E. C., a kol., J. Biol. Chem. 270:26770 (1995); a James, a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:4454 (1996)).

Nedávno bylo ukázáno, že inhibitor prenyltransferázy může blokovat růst Ras závislých nádorů u holých myší (Kohl, N. E. a kol., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 91:9141–9145 (1994)). Dále bylo zjištěno, že přes 70 % z velkého vzorku nádorových buněčných linií je inhibováno inhibitory prenyltransferázy se selektivitou převyšující netransformované epiteliální buňky (Sepp-Lorenzo, I a kol., Cancer Research, 55:5302–5309 (1995)).

45

Podstata vynálezu

Inhibitor prenyltransferázy podle vynálezu má obecný vzorec I



(I),

5 kde

R_1 je $N(R_{10})(R_{11})$, přičemž každý R_{10} a R_{11} je nezávisle H nebo (C_{1-6}) alkyl;

R_2 je thio (C_{1-6}) alkyl;

10

každý R_3 a R_5 je nezávisle CH_2 nebo $C(O)$;

R_4 je substituovaný nebo nesubstituovaný thio (C_{1-6}) alkyl, přičemž substituent je vázán k thio-
skupině a znamená skupinu $CH_2NHC(O)R_{13}$, kde R_{13} (C_{1-6}) alkyl, nebo monocyklický, bicyklický
15 nebo tricyklický karbocyklický systém s až 7 členy v každém kruhu, kde alespoň jeden kruh je
aromatický, nebo (C_{1-6}) alkyl substituovaný monocyklickým, bicyklickým nebo tricyklickým kar-
bocyklickým systémem s až 7 členy v každém kruhu, kde alespoň jeden kruh je aromatický;

R_6 je zbytek 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové kyseliny;

20

R_7 je zbytek přírodní nebo syntetické α -aminokyseliny;

R_8 je OH nebo (C_{1-6}) alkoxyskupina nebo společně s R_7 tvoří homoserinlaktón;

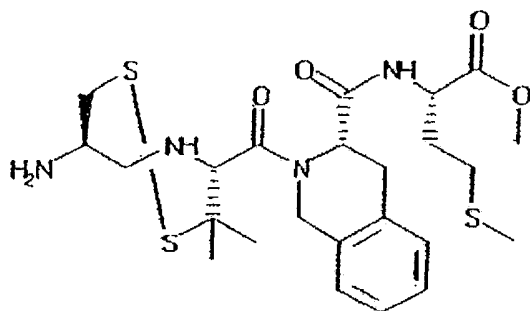
25 s výhradou, že když R_4 je nesubstituovaný thio (C_{1-6}) alkyl, pak volná thioskupina substituentu R_2
a volná thioskupina substituentu R_4 mohou tvořit disulfidovou vazbu;

nebo je farmaceuticky přijatelná sůl.

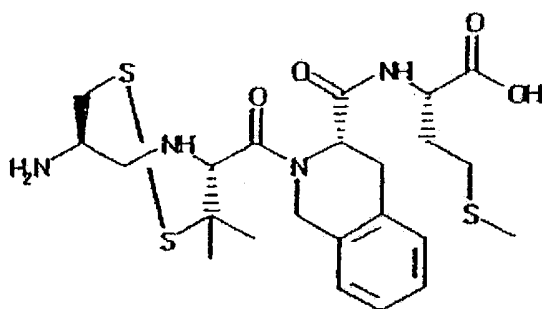
30 Ve výhodném provedení vynálezu je poskytnuta sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_7 je
- $N(R_{16})CH(R_{17})C(O)-$, kde R_{16} je H nebo (C_{1-6}) alkyl, a R_{17} je $(CH_2)_mS(O)_nCH_3$, kde m je 1 až 6
a n je 0 až 2, nebo substituovaný nebo nesubstituovaný (C_{1-6}) alkyl, thio (C_{1-6}) alkyl, kde uvedený
substituent je $C(O)N(R_{10})(R_{11})$, a R_8 je OH nebo (C_{1-6}) alkoxyskupina. V tomto provedení R_2 je
 CH_2SH ; R_4 je $C(CH_3)_2SH$ nebo CH_2SH , přičemž volné thioskupiny substituentu R_2 a R_4 tvoří
35 disulfidovou vazbu; R_{16} je H; a R_{17} je $(CH_2)_2S(O)_nCH_3$; dále R_1 je NH_2 ; R_3 je CH_2 ; R_5 je $C(O)$;
a R_8 je OH nebo OCH_3 . Ve stejném provedení R_2 je CH_2SH ; a R_4 je $C(CH_3)_2SCH_2NHC(O)CH_3$
nebo $CH_2SCH_2NHC(O)CH_3$; R_{16} je H a R_{17} je $(CH_2)_2S(O)_nCH_3$; dále R_1 je NH_2 ; R_3 je CH_2 ; R_5 je
 $C(O)$; a R_8 je OH nebo OCH_3 .

Příklady předkládaného vynálezu zahrnují následující sloučeniny

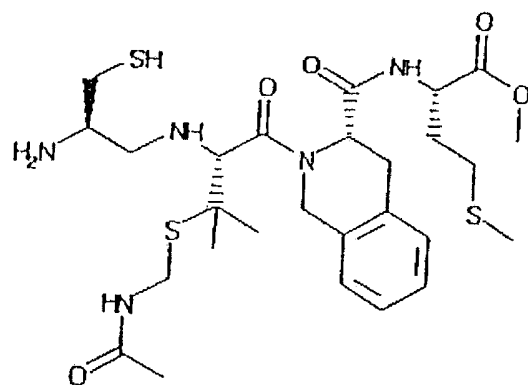
Sloučenina 1



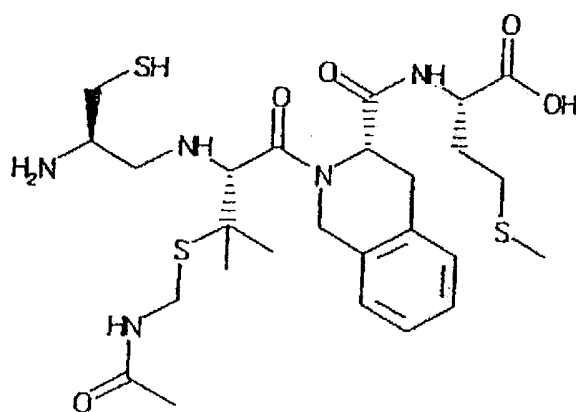
Sloučenina 2



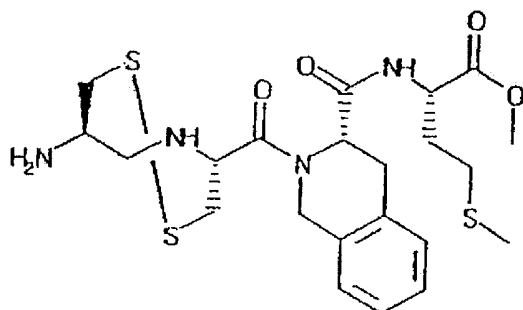
Sloučenina 3



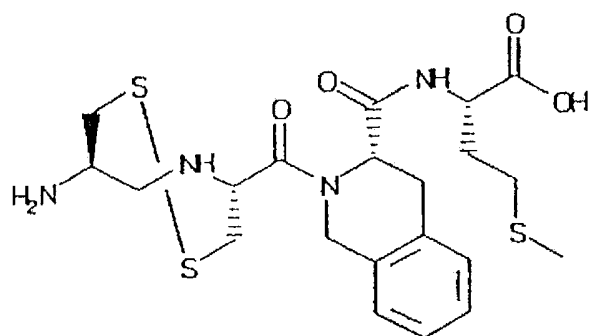
Sloučenina 4



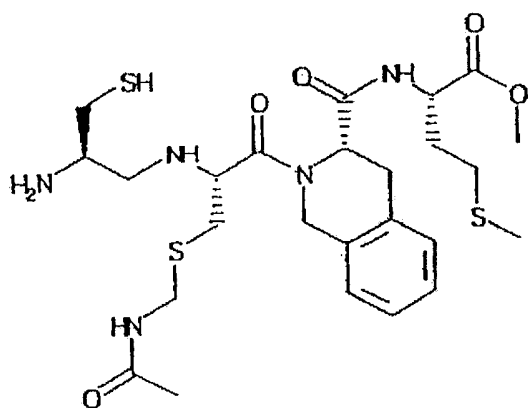
Sloučenina 5



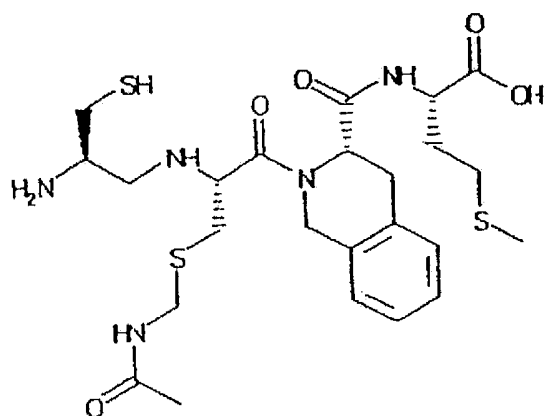
Sloučenina 6

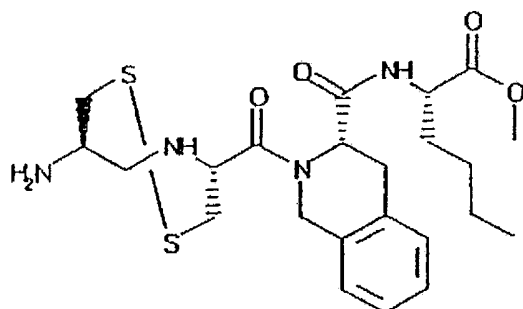


Sloučenina 7

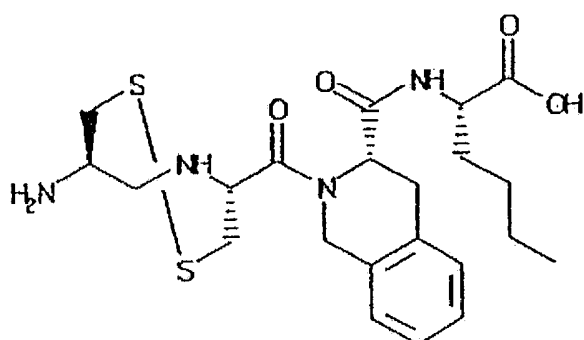


Sloučenina 8

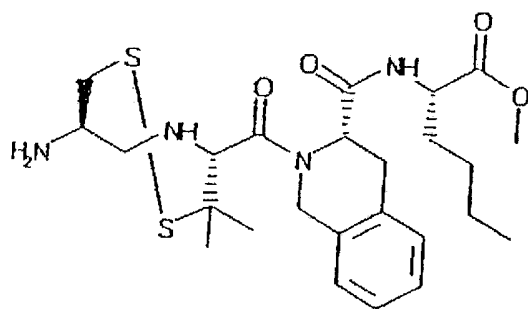




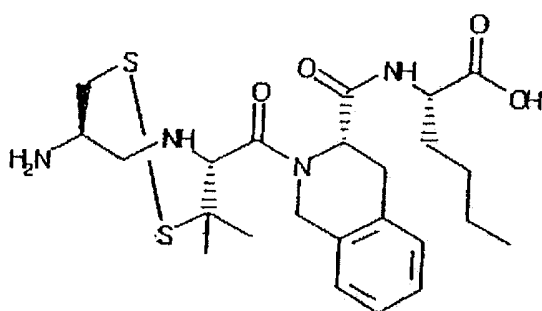
Sloučenina 9



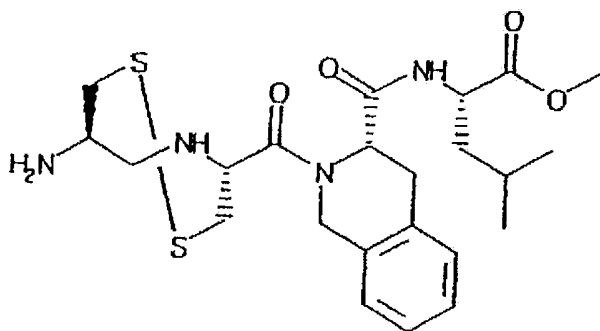
Sloučenina 10



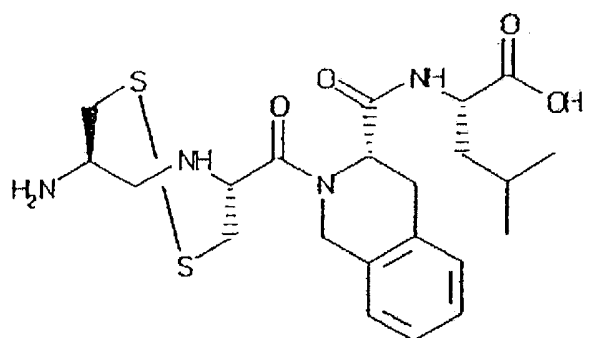
Sloučenina 11



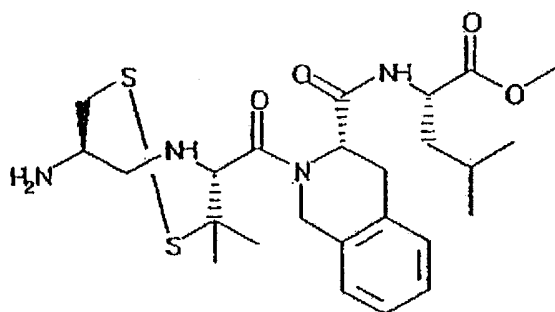
Sloučenina 12



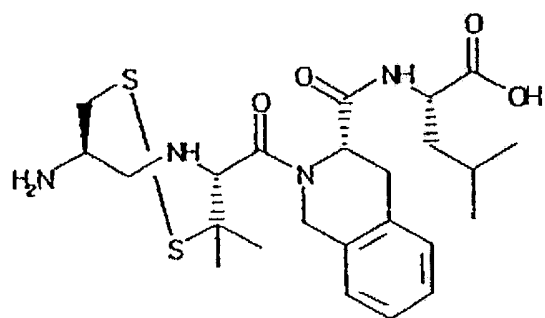
Sloučenina 13



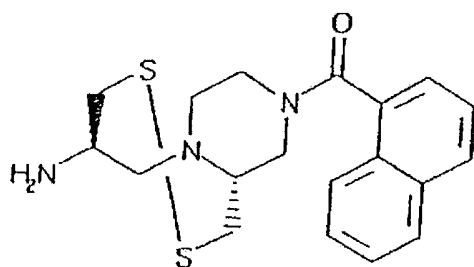
Sloučenina 14



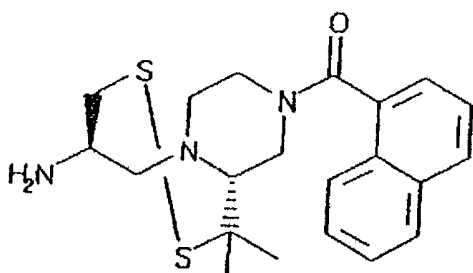
Sloučenina 15



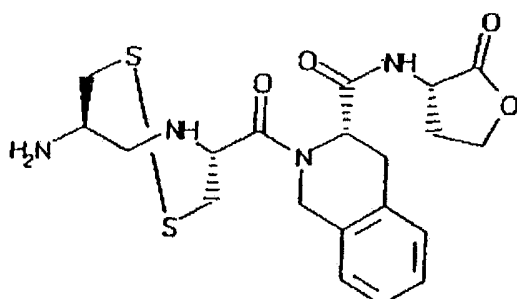
Sloučenina 16



Sloučenina 17

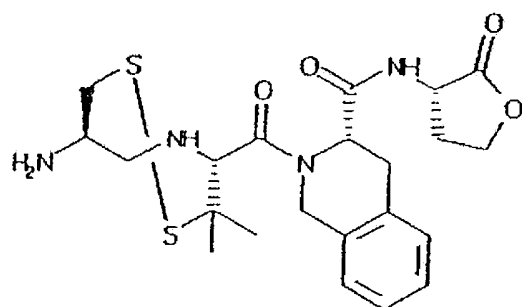


Sloučenina 18



Sloučenina 19

a



Sloučenina 20

5 Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou mít asymetrická centra a vyskytují se jako racemáty, racemické směsi a jako individuální diastereomery, se všemi možnými izomery, včetně optických izomerů. Pro zjednodušení, kde není ve strukturním vzorci zobrazena žádná specifická konfigurace, je třeba vzít v úvahu, že představuje všechny enantiomerní formy a jejich směsi.

10 Příklady alkylových skupin obsahujících 1 až 6 atomů uhlíku zahrnují methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *tert*-butyl a podobně. Příklady výrazu (C₁₋₆)alkoxyskupina zahrnují methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy a podobně. Všechny alkylové a alkoxylové skupiny mohou být přímé nebo rozvětvené, ale jsou necyklické.

Jestliže je skupina substituována, může být substituována jednou až čtyřikrát. K atomům uhlíku nebo heteroatomům mohou být vázány různé substituenty.

15 Sloučeniny podle vynálezu mohou být připraveny ve formě farmaceuticky přijatelných solí. Příklady solí zahrnují, nikoliv však s omezením, adiční soli organických kyselin, jako je acetát, maleát, fumarát, tartarát, sukcinát, citrát, laktát, methansulfonát, *p*-toluensulfonát, pamoát, salicylát, oxalát a stearát. Rovněž do rozsahu vynálezu spadají soli s bázi, jako je hydroxid sodný nebo draselný. Další příklady farmaceuticky přijatelných solí jsou uvedeny v „Pharmaceutical Salts“, J. Pharm. Sci. 66:1 (1977).

25 Ještě dalším aspektem vynálezu je sloučenina obecného vzorce I pro použití při inhibici prenyltransferázy (například farnesyltransferázy nebo geranylgeranyltransferázy) v subjektu, například savci, jako je člověk, podáním uvedenému subjektu terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I. Zejména předkládaný vynález také sloučeniny obecného vzorce I pro použití při léčení restenózy nebo nemoci tkáňové proliferace (například nádoru) u subjektu podáním subjektu terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli. Příklady nemoci tkáňové proliferace zahrnují jak nemoci spojené s benigní (například nemaligní) buněčnou proliferací, jako je fibróza, benigní prostatická hyperplasie, ateroskleróza a restenóza tak ty nemoci, které jsou spojeny s maligní buněčnou proliferací, jako je rakovina (například nádory přenosné Ras). Příklady léčitelných nádorů zahrnují rakovinu prsu, tlustého střeva, pankreatu, prostaty, plic, vaječníků, pokožky a hematopoetní rakoviny (Sepp-Lorenzo, I., a kol., Cancer Research 55:5302 (1995)).

35 Terapeuticky účinné množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu a farmaceuticky přijatelná nosičová látka (například uhličitán hořečnatý, laktóza nebo fosfolipid, se kterým může terapeutická sloučenina tvořit micelu) společně tvoří farmaceutický prostředek (například pilulku, tabletu, kapsli nebo kapalinu) pro podání (například orálně, intravenózně, transdermálně nebo subkutánně) subjektu v případě potřeby takové sloučeniny. Pilulka, tableta nebo kapsle mohou 40 být potaženy látkou schopnou chránit prostředek před žaludečními kyselinami nebo střevními enzymy v žaludku subjektu po dobu dostatečnou k umožnění průchodu nestráveného prostředku do tenkého střeva subjektu.

45 Dávka sloučeniny podle předkládaného vynálezu pro léčbu shora uvedených nemocí nebo chorob se liší v závislosti na způsobu podání, věku a tělesné hmotnosti subjektu a stavu subjektu který má být léčen a konečná dávka bude stanovena lékařem nebo veterinářem. Takové množství sloučeniny stanovené lékařem nebo veterinářem se pak nazývá „terapeuticky účinné množství“.

50 Do rozsahu vynálezu rovněž spadají farmaceutické prostředky sloučenin obecného vzorce I, způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce I a nové chemické meziprodukty používané k syntézám zde popisovaným.

Ostatní rysy a výhody předkládaného vynálezu budou zřejmé z podrobného popisu vynálezu a z nároků.

Má se za to, že odborník může využívat předkládaný vynález v plném rozsahu. Následující specifická provedení mají pouze ilustrativní charakter a v žádném případě neomezují rozsah vynálezu.

- 5 Pokud není uvedeno jinak, všechny technické a vědecké termíny mají význam jak se obvykle používá v boru, do kterého vynález patří. Rovněž všechny publikace, patentové přihlášky, patenty a ostatní odkazy zde uváděné jsou začleněny jako odkaz.

10 Následuje popis přípravy sloučenin 1 a 4. Ostatní sloučeniny mohou být připraveny odborníkem analogickým způsobem.

Sloučeniny podle vynálezu byly připraveny za použití standardních metodologií v tekuté fázi, například jak popsal Grenstein a kol., Chemistry of the Amino Acids, díl 1–3 (J. Wiley, New York (1961)); a M. Bodanzsky, a kol., The Practice of Peptide Synthesis (Springer-Verlag, 15 1984)). Kondenzační reakce se prováděly v inertním organickém rozpouštědle, například dimethylformamidu, dichlormethanu, tetrahydrofuranu, benzenu nebo acetonitrilu, za použití mírných kondenzačních činidel, jako je například 1–(3–dimethylaminopropyl)–3–ethylkarbodiimid–HCl (EDC), O–benzotriazol–1–yl–N,N,N',N'–tetramethyluronium hexafluorofosfát (HBTU) a případně katalyzátoru, například 1–hydroxybenzotriazolu (HOBT). Reakční teplota se udržovala pod teplotou místnosti (–15 °C až teplota místnosti), aby se minimalizovaly vedlejší reakce. Tvoření cyklického disulfidu se provádělo při podmínkách vysokého zředění za použití jodu v různých rozpouštědlech (například methanol, tetrahydrofuran (THF), kyselina octová, voda, atd.). Bl Kamber a kol., Helv. Chim. Acta, 63(96):899 (1980). Meziprodukt a konečné produkty se izolovaly a čistily za použití standardních metod, například sloupcovou chromatografií nebo HPLC. 20 Sloučeniny, kde R₈, společně s R₉ tvoří CH₂CH₂ se mohou připravit podle metody, kterou popsal Williams a kol., J. Med. Chem. 39(7):1346 (1996), například vycházejí z chráněného cysteinu. 25

Příklady provedení vynálezu

30

Příklad 1

35 N–[2–(R)Amino–3–merkaptopropyl]–L–penicilaminyl–1,2,3,4–tetrahydro–3(S)–isochinolin karbonyl methionin – methylester, cyklický disulfid (sloučenina 1)

a) N–*terc*–Butoxykarbonyl–S–trityl–L–cysteiny–N,O–dimethylamin

40 K ledem chlazenému roztoku N–*terc*–butoxykarbonyl–L–cysteinu (8,0 g) a hydrochloridu N,O–dimethylhydroxylaminu (7,1 g) v 80 ml dimethylformamidu se přidá 4,2 ml diethylkyanofosfonátu a 14,7 ml diisopropylethylaminu a po 1 hodinovém míchání při teplotě 0 °C se reakční směs nechá při teplotě místnosti přes noc. Těkavé látky se odstraní odpařením do sucha ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Ethylacetátová vrstva se promyje vodným NaHCO₃, vodou a suší se (MgSO₄). Rozpouštědlo se odstraní odpařením ve vakuu do sucha a zbytek se 45 chromatografuje na silikagelu (165 g) za použití CHCl₃ jako elučního činidla. Příslušné frakce se spojí a rozpouštědlo se odstraní odpařením ve vakuu do sucha. TLC se získá 8,08 g bílé pěny (silikagel: CHCl₃/aceton = 9:1 R_f = 0,58).

50 b) 2(R)–*terc*–Butoxykarbonylamino–3–trifenylmethylmerkpto–propanal

K ledem chlazenému roztoku N–*terc*–butoxykarbonyl s–trityl–L–cysteinyl–N,O–dimethylamidu (0,85 g) v 20 ml tetrahydrofuranu (THF) se přidá po kapkách a pod atmosférou dusíku 3 ml 1,0M LiAlH₄ v THF. Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 30 minut, potom se pomalu přidá 1M KHSO₄ a vzniklá emulze se filtruje přes celitový polštářek a dále se promyje ethylacetátem.

Po sušení nad bezvodým MgSO_4 se rozpouštědlo odstraní ve vakuu odpařením do sucha a TLC (silikagel; $\text{CHCl}_3/\text{aceton} = 4:1$; $R_f = 0,88$) se získá 0,7 g sloučeniny uvedené v názvu.

- 5 c) Methylester *N-terc*-butoxykarbonyl-*S*-acetamidomethylpenicilaminyl-1,2,3,4-tetrahydro-3(S)-isochinolinkarbonyl-methioninu

K ledem chlazenému roztoku *N-terc*-butoxykarbonyl-*L*-1,2,3,4-tetrahydro-3(S)-isochinolinu (2,77 g) a hydrochloridu methylester *L*-methioninu (2,0 g), 1-hydroxybenzotriazolu (HOBt) (1,37 g) a *O*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorofosfátu (HBTU) (3,87 g) v 30 ml dimethylformamidu se přidá 4,9 ml diisopropylethylaminu (DIEA). Po míchání při teplotě 0 °C po dobu 30 minut se reakční směs nechá při teplotě místnosti přes noc. Těkavé podíly se odpaří ve vakuu do sucha a zbytek se rozdělí mezi EtOAc a vodu. Vrstva EtOAc se promyje vodným NaHCO_3 , vodou a suší se (MgSO_4). Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se zpracuje 50% kyselinou trifluoroctovou v chloroformu (40 ml) obsahující 4,8 ml triethylsilanu po dobu 1 hodiny a těkavé podíly se odstraní odpařením ve vakuu do sucha. Stopy kyseliny trifluoroctové (TFA) se dále odpaří s toluenem. Ke shora uvedené TFA soli methylesteru *L*-1,2,3,4-tetrahydro-3(S)-isochinolinkarbonylmethioninu (2,2 g) v dichlormethanu (20 ml) ochlazenému na 0 °C se přidá 1,2 ml DIEA a potom roztok HOBt (0,7 g), *N-terc*-butoxykarbonyl-*S*-acetamidomethyl penicilin (1,6 g) v DMF (3 ml) a EDC (1,2 g). Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 30 minut a potom se nechá při teplotě místnosti přes noc. Těkavé podíly se odstraní odpařením do sucha ve vakuu. Zbytek se rozdělí mezi EtOAc a vodu. Ethylacetátová vrstva se promyje vodným NaHCO_3 , vodou a potom se suší (MgSO_4). Rozpouštědlo se odstraní odpařením do sucha ve vakuu a získá se 3,3 g oranžové pevné látky.

- 25 d) Methylester *L*-[*S*-acetamidomethylpenicilaminyl-1,2,3,4-tetrahydro-3(S)-isochinolinkarbonyl methioninu a jeho TFA sůl

Methylester *N-terc*-butoxykarbonyl-*S*-acetamidomethylpenicilaminyl-1,2,3,4-tetrahydro-3(S)-isochinolinkarbonyl methioninu (3,3 g) se zpracuje 50% TFA v CH_2Cl_2 (20 ml) obsahující 1 ml triethylsilanu po dobu 30 minut. Těkavé podíly se odstraní odpařením ve vakuu do sucha. Stopy TFA se odstraní několikerým odpařením s toluenem. TFA sůl se rozpustí v CHCl_3 , zpracuje se přebytkem triethylaminu, promyje se vodou, suší (MgSO_4) a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a získá se volná báze.

- 35 e) Methylester *N*-[2(R)-(terc-butoxykarbonyl)amino-3-trifenylylmerkapto-propyl]-*L*-[*S*-acetamidomethylpenicilaminyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3(S)-isochinolinkarbonyl methioninu

K roztoku 2(R)-terc-butoxykarbonylamino-3-trifenylylmerkaptoopropanolu (0,7 g) a methylesteru *L*-[*S*-acetamidomethylpenicilaminyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3(S)-isochinolinkarbonyl methioninu (0,43 g) v CH_2Cl_2 (20 ml) obsahující 1% kyselinu octovou se přidá v jedné dávce triacetoxysodiumborohydrid $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (360 mg). Směs se míchá 2 hodiny, promyje se vodou, 5% vodným NaHCO_3 , vodou a potom se suší (MgSO_4). Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu odpařením do sucha a zbytek se chromatografuje a silikagelu za použití směsi $\text{CHCl}_3/\text{aceton}$ (19:1 až 9:1) jako elučního činidla. Příslušné frakce se spojí a rozpouštědlo se odstraní odpařením ve vakuu do sucha a získá se 390 mg bílé pěny sloučeniny uvedené v názvu. TLC (silikagel; $\text{CHCl}_3/\text{aceton} = 4:1$; $R_f = 0,4$).

- 50 f) *N*-[2(R)-(terc-butoxykarbonyl)amino-3-merkaptopropyl]-*L*-penicilaminyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3(S)-isochinolinkarbonyl methionin – methylester, cyklický disulfid

K roztoku methylesteru *N*-[2(R)-(terc-butoxykarbonyl)amino-3-trifenylylmerkapto-propyl]-*L*-[*S*-acetamidomethylpenicilaminyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3(S)-isochinolinkarbonyl-methioninu (500 mg) v 50 ml 90% vodného MeOH se přidá po kapkách roztok jodu (250 mg) v methanolu (MeOH) (10 ml). Směs se míchá 1 hodinu, většina methanolu se odstraní ve vakuu

na malý objem, zředí se vodou a extrahuje se ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se promyje vodou, vodným $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, vodou a potom se suší (MgSO_4). Rozpouštědlo se odstraní odpařením ve vakuu do sucha a získá se 400 mg shora uvedené titulní sloučeniny.

- 5 g) N-[2(R)-amino-3-merkaptopropyl]-L-penicilaminyl-1,2,3,4-tetrahydro-3(S)-isochinolin karbonyl methionin-methylester, cyklický disulfid

Surový N-[2(R)-(terc-butoxykarbonyl)amino-3-merkaptopropyl]-L-penicilaminyl-1,2,3,4-tetrahydro-3(S)-isochinolin karbonyl methionin – methylester, cyklický disulfid se zpracuje 90% kyselinou trifluoroctovou (TFA) ve vodě TFA/ H_2O (9:1) (10 ml) po dobu 30 minut. Těkavé podíly se odstraní odpařením do sucha a stopy TFA se odstraní několikerým odpařením s toluenem. Zbytek se rozetře s hexanem, dekantuje se a potom se suší. Surový produkt se zpracuje preparativní vysoce účinnou kapalnou chromatografií (HPLC) za použití kolony C_{18} a 0,1% TFA a CH_3CN jako mobilní fáze. Příslušné fáze se spojí a po odpaření rozpouštědla se získá bílá pevná látka (78 mg). $M/e = 541,1$.

Příklad 2

- 20 N-[2(R)-Amino-3-merkaptopropyl]-L-[S-acetamidomethyl-penicilaminyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3(S)-isochinolin karbonyl methionin (sloučenina 4)

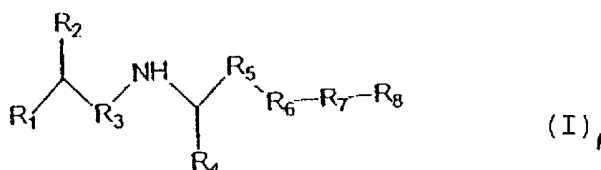
K roztoku methylesteru N-[2(R)-(terc-butoxykarbonyl)amino-3-trifenylylmethylmerkaptopropyl]-L-[S-acetamidomethylpenicilaminyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3(S)-isochinolin karbonyl methioninu (příklad I e)) (500 mg) v 10 MeOH (50 ml) se přidá 2 ml 2N-NaOH. Po 30 minutách se většina MeOH odstraní ve vakuu na malý objem, zředí se vodou, okyselí se 5% vodnou kyselinou citronovou a extrahuje se ethylacetátem.

Ethylacetátový extrakt se potom suší (MgSO_4). Rozpouštědlo se odstraní odpařením do sucha. Zbytek se zpracuje 50% TFA v CH_2Cl_2 obsahující triethylsilan (Et_3SiH) (0,5 ml) po dobu 40 minut. Těkavé podíly se odstraní odpařením do sucha a stopy TFA se odpaří s toluenem a následuje sušení. Surový produkt se čistí preparativní HPLC a získá se sloučenina uvedená v názvu (100 mg) jako bílá pevná látka. $M/e = 600,2$.

- 35 Je třeba vzít v úvahu, že zatímco vynález je popsán ve spojení s jeho detailním popisem, je třeba shora uvedený popis chápat jako ilustrativní a neomezuje rozsah vynálezu, který je dán příloženými nároky. Ostatní aspekty, výhody a modifikace jsou v nárocích.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Inhibitor prenyltransferázy obecného vzorce I



kde

R_1 je $\text{N}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})$, přičemž každý R_{10} a R_{11} je nezávisle H nebo (C_{1-6}) alkyl;

R_2 je thio (C_{1-6}) alkyl;

každý R_3 a R_5 je nezávisle CH_2 nebo $\text{C}(\text{O})$;

R_4 je substituovaný nebo nesubstituovaný thio (C_{1-6}) alkyl, přičemž substituent je vázán k thio-
skupině a znamená skupinu $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{13}$, kde R_{13} (C_{1-6}) alkyl, nebo monocyklický, bicyklický
nebo tricyklický karbocyklický systém s až 7 členy v každém kruhu, kde alespoň jeden kruh je
aromatický, nebo (C_{1-6}) alkyl substituovaný monocyklickým, bicyklickým nebo tricyklickým kar-
bocyklickým systémem s až 7 členy v každém kruhu, kde alespoň jeden kruh je aromatický;

R_6 je zbytek 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové kyseliny;

R_7 je zbytek přírodní nebo syntetické α -aminokyseliny;

R_8 je OH nebo (C_{1-6}) alkoxyskupina nebo společně s R_7 tvoří homoserinlaktón;

s výhradou, že když R_4 je nesubstituovaný thio (C_{1-6}) alkyl, pak volná thioskupina substituentu R_2
a volná thioskupina substituentu R_4 mohou tvořit disulfidovou vazbu;

nebo je farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Inhibitor prenyltransferázy podle nároku 1, obecného vzorce I, kde

R_7 je $-\text{N}(\text{R}_{16})\text{CH}(\text{R}_{17})\text{C}(\text{O})-$, kde R_{16} je H nebo (C_{1-6}) alkyl; a R_{17} je $(\text{CH}_2)_m\text{S}(\text{O})_n\text{CH}_3$, kde m je
1 až 6 a n je 0 až 2, nebo substituovaný nebo nesubstituovaný zbytek vybraný ze souboru zahr-
nujícího (C_{1-6}) alkyl a thio (C_{1-6}) alkyl, kde uvedený substituent je $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})$; a

R_8 je OH nebo (C_{1-6}) alkoxyskupina

nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

3. Inhibitor prenyltransferázy podle nároku 2, obecného vzorce I kde

R_2 je CH_2SH ;

R_4 je $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SH}$ nebo CH_2SH ;

kde volné thioskupiny substituentu R_2 a R_4 tvoří disulfidovou vazbu; nebo jeho farmaceuticky
přijatelná sůl.

4. Inhibitor prenyltransferázy podle nároku 3, obecného vzorce I, kde R_{16} je H, a R_{17} je $(CH_2)_2S(O)_nCH_3$;

5 nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

5. Inhibitor prenyltransferázy podle nároku 4, obecného vzorce I, kde

R_1 je NH_2 ;

10

R_3 je CH_2 ;

R_5 je $C(O)$; a

15

R_8 je OH nebo OCH_3 ;

nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

6. Inhibitor prenyltransferázy podle nároku 2, obecného vzorce I, kde

20

R_2 je CH_2SH ; a

R_4 je $C(CH_3)_2SCH_2NHC(O)CH_3$ nebo $CH_2SCH_2NHC(O)CH_3$;

25

nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

7. Inhibitor prenyltransferázy podle nároku 6, obecného vzorce I, kde R_{16} je H; a R_{17} je $(CH_2)_2S(O)_nCH_3$;

30

nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

8. Inhibitor prenyltransferázy podle nároku 7, obecného vzorce I, kde

R_1 je NH_2 ;

35

R_3 je CH_2 ;

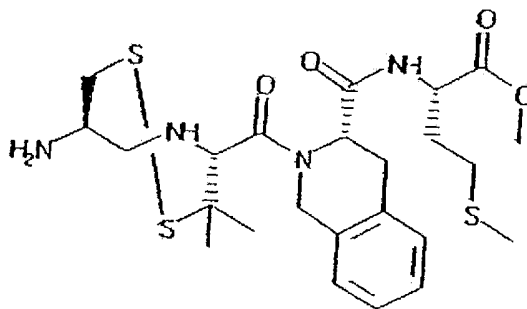
R_5 je $C(O)$; a

40

R_8 je OH nebo OCH_3 ;

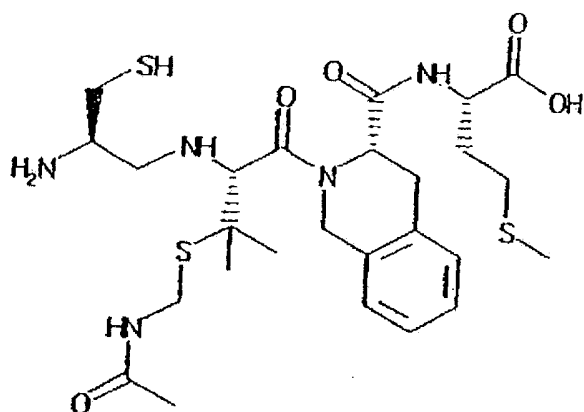
nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

9. Inhibitor prenyltransferázy podle nároku 1, kterým je sloučenina vzorce



45

a sloučenina vzorce



10. Inhibitor prenyltransferázy obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl pro použití při léčbě nádorů nebo restenózy.
11. Inhibitor prenyltransferázy podle nároku 9 nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl pro použití při léčbě nádorů nebo restenózy.
12. Farmaceutický prostředek, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje inhibitor prenyltransferázy podle nároku 1.

Konec dokumentu