



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 283 017**

51 Int. Cl.:

C07K 5/08 (2006.01)

C07D 285/38 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

C07C 323/60 (2006.01)

C07D 339/00 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **97926849 .7**

86 Fecha de presentación : **29.05.1997**

87 Número de publicación de la solicitud: **1015439**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **05.07.2000**

54 Título: **Inhibidores de prenil transferasa.**

30 Prioridad: **28.06.1996 US 675439**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

73 Titular/es: **SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE
RECHERCHES ET D'APPLICATIONS
SCIENTIFIQUES S.A.S.**
51-53 rue du Docteur Blanche
75016 Paris, FR

72 Inventor/es: **Kim, Sun, H.**

74 Agente: **Polo Flores, Carlos**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de prenil transferasa.

5 Antecedentes de la invención

La familia Ras de proteínas es importante en la ruta de transducción de señal que modula el crecimiento celular. La proteína es producida en el ribosoma, liberada en el citosol y modificada post-traslacionalmente. La primera etapa en la serie de modificaciones post-traslacionales es la alquilación de Cys¹⁶⁸ con pirofosfato de farnesilo o geranilgeranilo (Hancock, JF, y col., Cell 57:1167 a 1177 (1989)). Subsiguientemente, se escinden los tres aminoácidos C-terminales (Gutiérrez, L., y col., EMBO J. 8:1093 a 1098 (1989)), y el Cys terminal se transforma en un éster metílico (Clark, S., y col., Proc. Nat'l Acad. Sci. (EEUU) 85:4643 a 4647 (1988)). Algunas formas de Ras están también palmitoiladas de forma reversible en restos cisteína inmediatamente N-terminales respecto a Cys¹⁶⁸ (Buss, JE, y col., Mol. Cell. Biol. 6:116 a 122 (1986)). Se cree que estas modificaciones aumentan la hidrofobicidad de la región C-terminal de Ras, provocando que esta se localice en la superficie de la membrana celular. La localización de Ras en la membrana celular es necesaria para transducción de señal (Willumsen, BM, y col., Science 310:583 a 586 (1984)).

Las formas oncogénicas de Ras se observan en un número relativamente grande de cánceres que incluyen más del 50 por ciento de cánceres de colon y más de 90 por ciento de cánceres pancreáticos (Bos, JL, Cancer Research 49:4682 a 4689 (1989)). Estas observaciones sugieren que la intervención en la función de transducción de señal mediada por Ras puede ser útil en el tratamiento de cáncer.

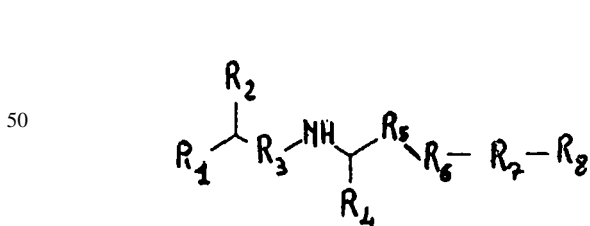
Previamente, se ha mostrado que el tetrapéptido C-terminal de Ras tiene el motivo "CAAX" (en el que C es cisteína, A es un aminoácido alifático y X es cualquier aminoácido). Se ha demostrado que los tetrapéptidos que tienen esta estructura son inhibidores de prenil transferasas (Reiss y col., Cell 62:81 a 88 (1990)). La pobre potencia de estos primeros inhibidores de farnesil transferasa ha impulsado la búsqueda de nuevos inhibidores con comportamiento farmacocinética más favorable (James, GL, y col., Science 260:1937 a 1942 (1993); Kohl, NE, y col., Proc. Nat'l Acad. Sci. EEUU 91:9141 a 9145 (1994); deSolms, SJ, y col., J. Med. Chem. 38:3967 a 3971 (1995); Nagasu, T, y col., Cancer Research 55:5310 a 5314 (1995); Lerner, EC, y col., J. Biol. Chem. 270:26802 a 26806 (1995); Lerner, EC, y col., J. Biol. Chem. 270:26770 (1995); y James, y col., Proc. Ntl. Acad. Sci. EEUU 93:4454 (1996)).

Recientemente, se ha demostrado que un inhibidor de prenil transferasa puede bloquear el crecimiento de tumores dependientes de Ras en ratones desnudos (Kohl, NE, y col., Proc. Nat'l. Acad. Sci. EEUU 91:9141 a 9145 (1994)). Además, se ha demostrado que más del 70 por ciento de un gran muestreo de líneas celulares tumorales son inhibidas por inhibidores de prenil transferasa con selectividad mayor que células epiteliales transformadas (Sepp-Lorenzino, I, y col., Cancer Research, 55:5302 a 5309 (1995)).

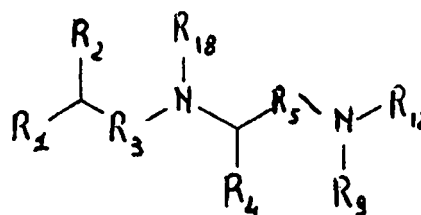
El documento US 5141851 describe inhibidores de farnesil transferasa incluyendo un tetra-péptido que tiene la fórmula CCVQ.

40 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I o fórmula II, que se definen como aspectos de la invención según la siguiente descripción general de las fórmulas químicas:



Fórmula I



Fórmula II

en las que

R₁ es N(R₁₀)(R₁₁);

R₂ es tioalquilo inferior;

cada uno de R₃ y R₅, independientemente, es CH₂ o C(O);

R₄ es tioalquilo inferior sustituido o no sustituido, en el que dicho sustituyente es CH₂NHC(O)R₁₃ y dicho sustituyente está unido a dicho grupo tio;

R₆ es un resto de un α -aminoácido natural o sintético;

R₇ es un resto de un α -aminoácido natural o sintético;

5 R₈ es OH o alcoxi inferior, o, junto con R₇, forma homoserinalactona;

cada uno de R₉, R₁₀ y R₁₁, independientemente, es H o alquilo inferior;

10 R₁₂ es cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, arilo, arilalquilo inferior, heterociclo o heterocicloalquilo inferior sustituidos o no sustituidos, en los que dicho sustituyente es alquilo inferior, arilo, halo, alcoxi inferior, o C(O)-R₇-R₈;

R₁₃ es alquilo inferior, arilo o arilalquilo inferior; R₁₈ es H o, junto con R₉, forma CH₂CH₂;

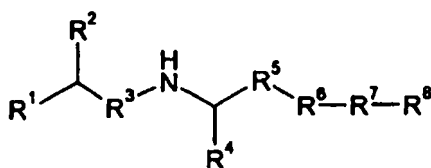
15 con la condición de que si R₄ es tioalquilo inferior no sustituido, el grupo tio libre de R₂ y el grupo tio libre de R₄ pueden formar un enlace disulfuro y con la condición de que el compuesto comprenda al menos un resto arilo o heterociclo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una descripción, el compuesto es de fórmula I en la que R₈ es -N(R₁₄)CH(R₁₅)C(O)- en la que R₁₄ es H o alquilo inferior, y R₁₅ es alquilo inferior, arilo, arilalquilo inferior, heterociclo, o heterocicloalquilo inferior sustituidos o no sustituidos, donde dicho sustituyente es alquilo inferior, halo o alcoxi inferior, o en la que R₁₅, junto con NR₁₄C unido al mismo, forma heterociclo; y R₇ es -N(R₁₆)CH(R₁₇)C(O)- en la que R₁₆ es H o alquilo inferior, y R₁₇ es (CH₂)_mS(O)_nCH₃ o alquilo inferior, tioalquilo inferior sustituidos o no sustituidos, donde dicho sustituyente es C(O)N(R₁₀)(R₁₁), m es 1 a 6, n es 0 a 2 y R₈ es OH o alcoxi inferior. En esta descripción, R₂ puede ser CH₂SH; R₄ puede ser C(CH₃)₂SH o CH₂SH en las que el grupo tio libre de R₂ y el grupo tio libre de R₄ forman un enlace disulfuro; R₁₅, junto con NR₁₄C unido al mismo, puede formar heterociclo; R₁₆ puede ser H; y R₁₇ puede ser (CH₂)₂S(O)_nCH₃; además, R₁ puede ser NH₂; R₃ puede ser CH₂; R₅ puede ser CO, y R₈ puede ser OH o OCH₃. En la misma descripción, R₂ puede ser CH₂(SH); R₄ puede ser C(CH₂)₂SCH₂NHCOCH₃ o CH₂SCH₂NHCOCH₃; R₁₅, junto con NR₁₄C unido al mismo, puede formar heterociclo; R₁₆ puede ser H, y R₁₇ puede ser (CH₂)₂S(O)_nCH₃; además, R₁ es NH₂; R₃ es CH₂; R₅ es C(O); y R₈ es OH o OCH₃.

30 En otra descripción, los compuestos de fórmula 11, en la que R₂ es CH₂SH; R₄ es C(CH₃)₂SH o CH₂SH en las que el grupo tio libre de R₂ y el grupo tio libre de R₄ forman un enlace disulfuro; R₁₂ es arilo o arilaquilo inferior sustituido o no sustituido, y R₁₈ es H. En esta descripción, R₁ puede ser NH₂; R₃ puede ser CH₂; R₅ puede ser C(O); R₉ puede ser H; y R₁₃ puede ser fenilo o bencilo sustituidos o no sustituidos, en los que dicho sustituyente es alquilo inferior o halo.

40 En una descripción adicional más, R₂ es (CH₂)SH; R₄ es C(CH₂)₂SCH₂NHCOCH₃ o CH₂SCH₂NHCOCH₃; y R₁₂ es arilo o arilalquilo inferior sustituidos o no sustituidos. En esta descripción, R₁ puede ser NH₂; R₃ puede ser CH₂; R₅ puede ser CO; R₉ puede ser H; y R₁₃ puede ser fenilo o bencilo sustituido o no sustituido, en los que dicho sustituyente es alquilo inferior o halo.

Un primer aspecto de la invención se caracteriza por un compuesto de fórmula I



Fórmula I

en la que

55 R₁ es N(R₁₀)(R₁₁);

R₂ es tioalquilo (C₁-C₆);

60 cada uno de R₃ y R₅, independientemente, es CH₂ o C(O);

R₄ es tioalquilo (C₁-C₆) sustituido o no sustituido, en el que el sustituyente es CH₂NHC(O)R₁₃ y está unido al grupo tio;

65 R₆ es -N(R₁₄)CH(R₁₅)C(O)- en la que R₁₄ es H o alquilo (C₁-C₆), y R₁₅ es un resto sustituido o no sustituido seleccionado de heterociclo, y heterocicloalquilo (C₁-C₆), en el que dicho sustituyente es alquilo (C₁-C₆), halo, o alcoxi (C₁-C₆), o R₁₅, junto con N(R₁₄)C unido al mismo, forman un heterociclo;

ES 2 283 017 T3

R_7 es $-N(R_{16})CH(R_{17})C(O)-$ en la que R_{16} es H o alquilo (C_1-C_6); y R_{17} es $(CH_2)_mS(O)_nCH_3$ en la que m es 1 a 6 y n es 0 a 2, o es un resto sustituido o no sustituido seleccionado de alquilo (C_1-C_6) y tioalquilo (C_1-C_6), donde dicho sustituyente es $C(O)N(R_{10})(R_{11})$, y

R_8 es OH o alcoxi (C_1-C_6);

cada uno de R_{10} y R_{11} , independientemente, es H o alquilo (C_1-C_6);

R_{13} es alquilo (C_1-C_6), arilo, o arilalquilo (C_1-C_6);

con la condición de que si R_4 es tioalquilo (C_1-C_6) no sustituido, los grupos tio libres de R_2 y R_4 pueden formar un enlace disulfuro; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una primera realización preferida de la invención

R_2 es CH_2SH ; y

R_4 es $C(CH_3)_2SH$ o CH_2SH ;

en las que los grupos tio libres de R_2 y R_4 forman un enlace disulfuro; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una segunda realización preferida de la invención

R_2 es CH_2SH ; y

R_4 es $C(CH_3)_2SCH_2NHC(O)CH_3$ o $CH_2SCH_2NHC(O)CH_3$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida adicional de la invención R_{15} , junto con $N(R_{14})C$ unido al mismo, forman un heterociclo; R_{16} es H; y R_{17} es $(CH_2)_2S(O)_nCH_3$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aún en una realización preferida adicional

R_1 es NH_2 ;

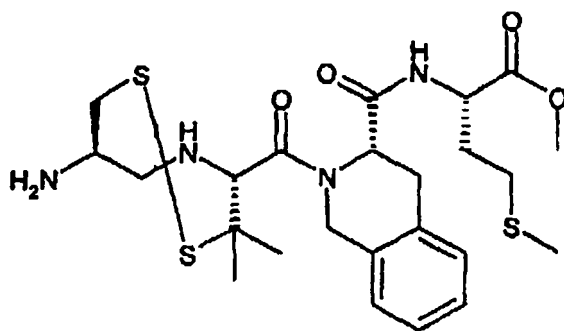
R_3 es CH_2 ;

R_5 es $C(O)$; y

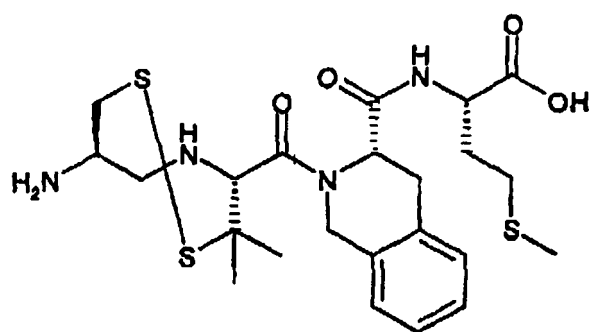
R_8 es OH o OCH_3 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

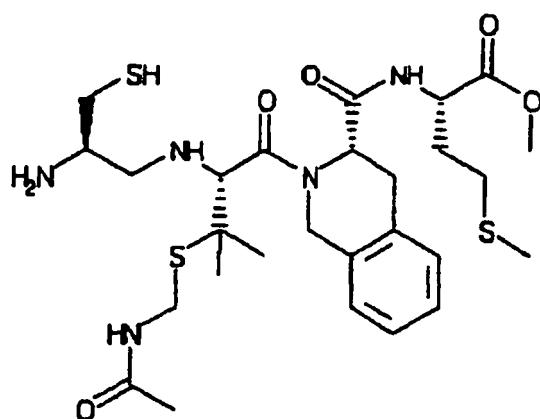
Ejemplos de este primer aspecto de la invención incluyen los siguientes:



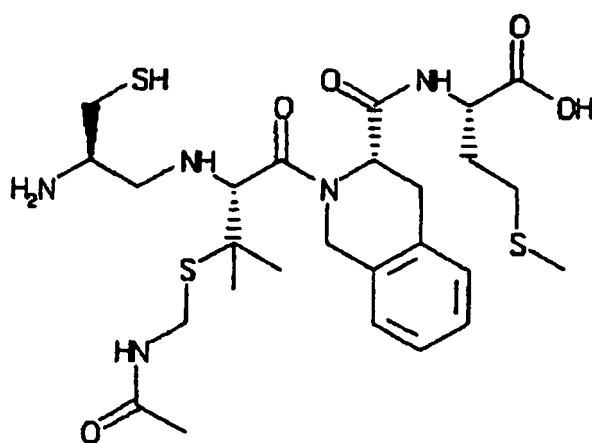
Compuesto 1;



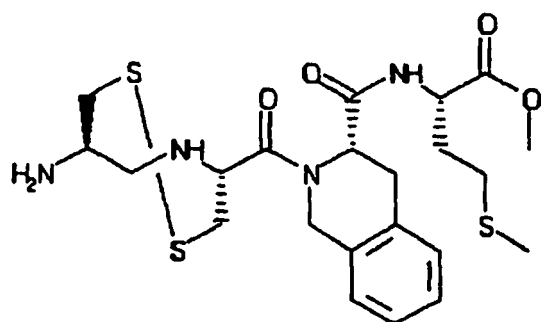
Compuesto 2;



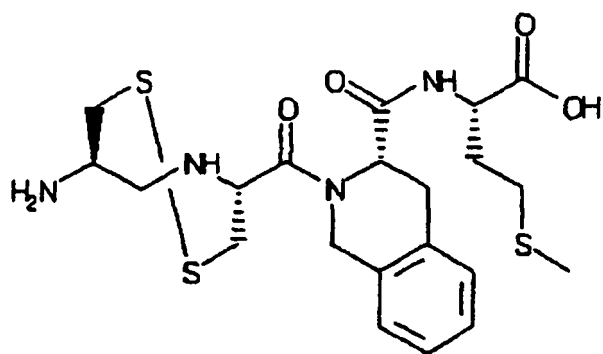
Compuesto 3;



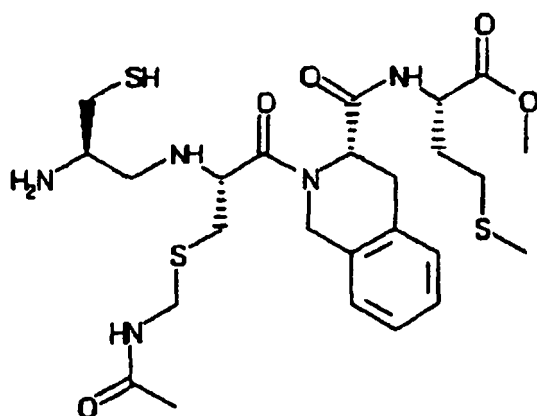
Compuesto 4;



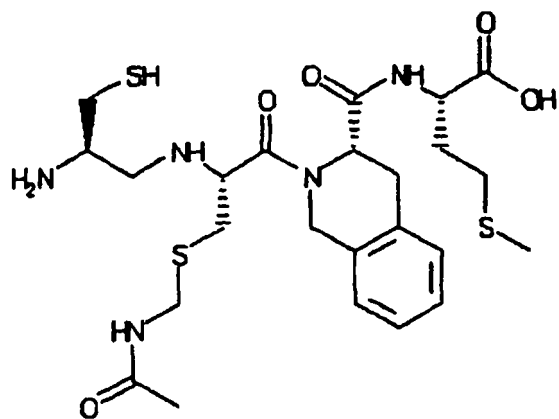
Compuesto 5;



Compuesto 6;

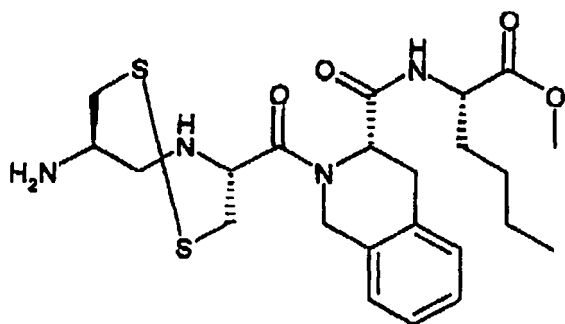


Compuesto 7;

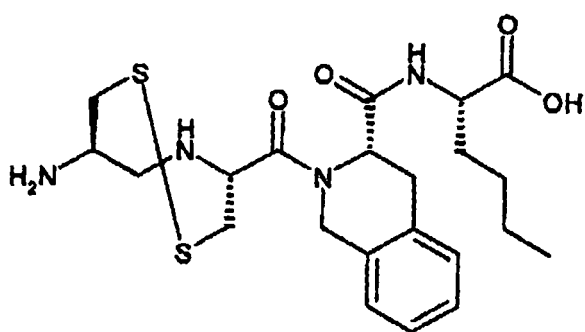


Compuesto 8;

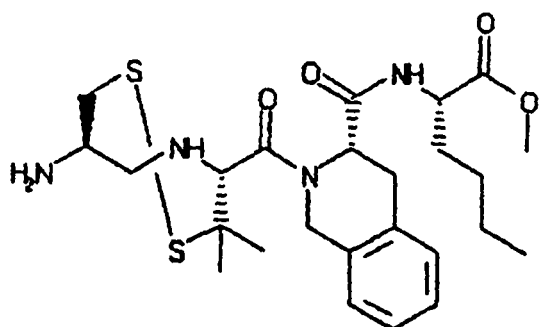
Un segundo aspecto de la invención se caracteriza por un compuesto seleccionado de:



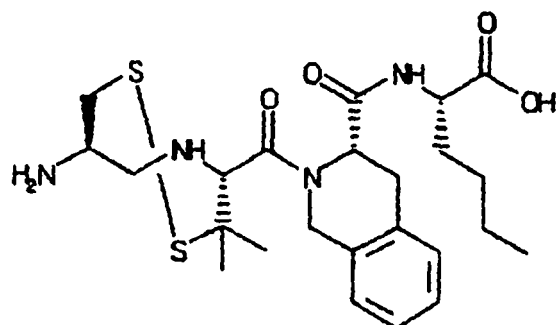
Compuesto 13;



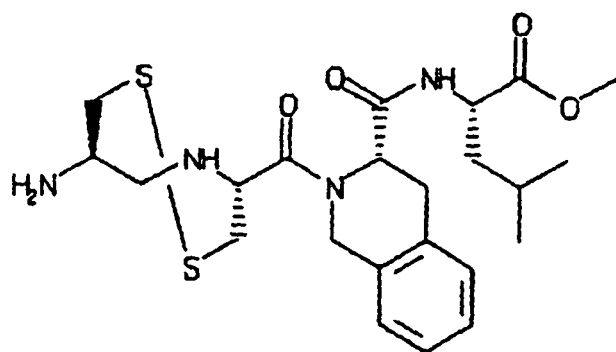
Compuesto 14;



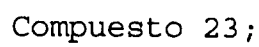
Compuesto 15;

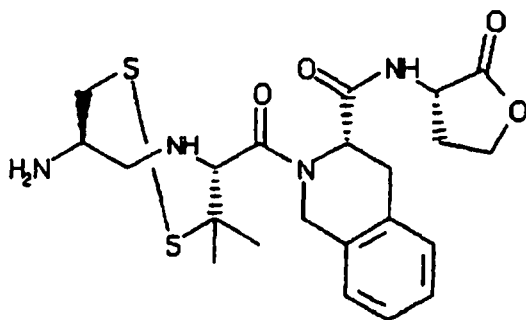


Compuesto 16;



Compuesto 17;





Compuesto 24;

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y existir como racematos, mezclas racémicas, y como diastereómeros individuales, estando incluidos en la presente invención todos los isómeros posibles, incluyendo isómeros ópticos. Por simplicidad, cuando no se ilustra configuración específica en las fórmulas estructurales, se entiende que todas las formas enantioméricas y mezclas de las mismas se encuentran representadas.

Tal como se usa en esta invención, “alquilo inferior” pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo inferior incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, y similares. Grupos “alcoxi inferior” incluyen aquellos grupos que tienen de 1 a 6 carbonos. Ejemplos de grupos alcoxi inferior incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y similares. Todos los grupos alquilo y alcoxi puede ser de cadena ramificada o lineal, pero son no cíclicos. El término “cicloalquilo” significa un anillo de 3 a 7 carbonos. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloseptilo. El término “halo” significa cloro, bromo, yodo o flúor. Los términos “heterocicloalquilo inferior”, “tioalquilo inferior”, “cicloalquilalquilo inferior” y “arilalquilo inferior” están sustituidos, respectivamente con uno a tres grupos heterociclo, tio, cicloalquilo y arilo.

Tal como se usa en esta invención, “arilo” pretende incluir cualquier anillo(s) monocíclico, bicíclico o tricíclico estable de hasta 7 miembros en cada anillo, en los que al menos un anillo es aromático. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antraceno, bifenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantrenilo y similares.

El término heterociclo, tal como se usa en esta invención, representa un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros estable o bicíclico de 8 a 11 miembros estable o tricíclico de 11 a 15 miembros estable que está saturado o insaturado, y que está constituido por átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, O y S, e incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de lugar a la creación de una estructura estable. Ejemplos de tales elementos heterocíclicos incluyen, pero sin limitarse a estos, azepinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzofurazanilo, benzopirranilo, benzotiazopirranilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromanilo, cinolinilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dehidrobenzotiazopirranilo, dihidroprenzotio-piranilsulfona, furilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, piridilo, N-óxido de piridilo, quinoxalinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tienofurilo, tienotienilo, tienilo y similares.

Cuando un grupo está sustituido, este puede estar sustituido de una a cuatro veces. Los diversos sustituyentes pueden estar unidos a átomos de carbono o a heteroátomos (por ejemplo, S, N u O).

Como se usa en esta invención, el término “resto de un α -aminoácido” significa un resto de α -aminoácido que es bien un α -aminoácido natural que se encuentra en la naturaleza (por ejemplo, cisteinilo, metionilo, fenilalaninilo, leucinilo, etc.) o bien un α -aminoácido sintético que no se encuentra en la naturaleza (por ejemplo, neurleucilo o el resto de ácido 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxílico o penicilamina, etc.)

Los compuestos de esta se pueden proporcionar en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sales aceptables incluyen, pero sin limitarse a estas, sales de adición de ácido de ácidos inorgánicos tales como acetato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, pamoato, salicilato, oxalato, y es-tearato. También dentro del alcance de la presente invención, cuando sea aplicable, se encuentran sales formadas por bases tales como hidróxido de sodio o de potasio. Para ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables véase, “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 66:1 (1977).

Los compuestos de la invención se caracterizan por ser útiles para la inhibición de prenil transferasas (por ejemplo, farnesil transferasa o geranilgeranil transferasa) en un sujeto, por ejemplo, un mamífero tal como un humano, mediante administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o fórmula II. De forma particular, estos son útiles para el tratamiento de la restenosis o enfermedades proliferativas en tejidos (es decir, tumores) en un sujeto mediante administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto

o su sal. Ejemplos de una enfermedad proliferativa en tejido incluyen tanto las asociadas con proliferación celular benigna (por ejemplo, no maligna) tales como fibrosis, hiperplasia prostática benigna, aterosclerosis, y restenosis, y las asociadas con proliferación celular maligna, tales como cáncer (por ejemplo, tumores de ras-mutante). Ejemplos de tumores que se pueden tratar incluyen cánceres de mama, colon, páncreas, próstata, pulmón, ovarios, epidérmico y hematopoyético (Sepp-Lorenzino, I, y col., Cancer Research 55:5302 (1995)).

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención y una sustancia vehículo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, carbonato de magnesio, lactosa, o un fosfolípido con el que el compuesto terapéutico puede formar una micela) forman juntos una composición farmacéutica (por ejemplo, una píldora, comprimido, cápsulas o líquido) para administración (por ejemplo, por vía oral, intravenosa, transdérmica o subcutánea) a un sujeto en necesidad del compuesto. La píldora, comprimido o cápsula pueden estar recubiertas con una sustancia capaz de proteger la composición del ácido gástrico o de las enzimas intestinales en el estómago del sujeto durante un periodo de tiempo suficiente para permitir que la composición pase sin digerir al intestino delgado del sujeto.

La dosis de un compuesto de la presente invención para tratamiento de las enfermedades o trastornos anteriormente citados varía en función de la forma de administración, la edad y el peso corporal del sujeto, y la afección del sujeto que se va a tratar, y en última instancia será decidida por el facultativo o veterinario que atiende. Tal cantidad de un compuesto según determina el facultativo o veterinario que atiende se designa en esta invención a una "cantidad terapéuticamente efectiva".

Descripción detallada de la invención

Se cree que un experto en la materia puede, basándose en la descripción de esta invención, usar la presente invención en toda su extensión. Por tanto, las siguientes realizaciones específicas están planteadas meramente a título ilustrativo, y no limitativas del resto de la descripción en modo alguno.

A menos que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en esta invención tienen el mismo significado como se entiende habitualmente por un experto en la materia a la que pertenece esta invención.

Sigue una descripción de la síntesis de los compuestos 1, 4 y 9. Otros compuestos de la invención se pueden preparar de una forma análoga por un experto en la materia.

Los compuestos de la invención se prepararon usando metodologías de fase en solución convencionales, por ejemplo, como se describe en Greenstein, y col., Chemistry of the Amino Acids, volúmenes 1 a 3 (J. Wiley, Nueva York (1961)); y M. Bodanszky, y col., The Practice of Peptide Synthesis (editorial Springer, 1984)). Se llevaron a cabo las reacciones de condensación en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, dimetilformida, diclorometano, tetrahydrofurano, benceno o acetonitrilo, usando un agente de condensación suave adecuado, por ejemplo, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, hexafluorofosfato de 0-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), y de forma opcional un catalizador, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). Se mantuvo la temperatura de reacción por debajo de la temperatura ambiente (de -15°C a temperatura ambiente) con el fin de minimizar las reacciones laterales. Se llevó a cabo la formación de disulfuro cíclico en condición altamente diluida usando yodo en diversos disolventes (por ejemplo, metanol, tetrahydrofurano (THF), ácido acético, agua, etc.). B. Kamber, y col., Helv. Chim. Acta, 63 (96):899 (1980). Los productos intermedios y finales se aislaron y purificaron mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, cromatografía en columna o HPLC (cromatografía líquida de alta resolución). Se pueden preparar compuestos en los que R₈, junto con R₉, forma CH₂CH₂ de acuerdo con los procedimientos de Williams, y col., J. Med. Chem. 39(7):1346 (1996), por ejemplo, partiendo de cisteína protegida.

Ejemplo I

Disulfuro cíclico del éster metílico de N-[2-(R)-amino-3-mercaptopropil]-L-penicilaminil-1,2,3,4-tetrahidro-3(s)-isoquinolincarbonilmetionina (compuesto 1)

a) N-t-butoxicarbonil-S-tritil-L-cisteinil-N,O-dimetilamida

Se añadió a una solución enfriada con hielo de N-t-butoxicarbonil-L-cisteína (8,0 g) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (7,1 g) en 80 ml de dimetilformamida, 4,2 ml de dietilcianofosfonato y 14,7 ml de diisopropiletilamina, y después de agitar a 0°C durante 1 horas, se deja la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron a vacío las sustancias volátiles hasta sequedad, y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase de acetato de etilo con NaHCO₃ acuoso, agua, y se secó (MgSO₄). Se evaporó el disolvente a vacío hasta sequedad, y se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice (165 g) usando CHCl₃ como un eluyente. Se reunieron las fracciones apropiadas y se eliminó el disolvente a vacío hasta sequedad. Espuma blanca 8,08 g por TLC (gel de sílice: CHCl₃/acetona = 9:1 R_f = 0,58).

b) 2(R)-t-butoxicarbonilamino-3-trifenilmetilmercapto-propanal

Se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo de N-t-butoxicarbonil s-tritil-L-cisteinil-N,O-dimetilamida (0,85 g) en 20 ml de tetrahydrofurano (THF), 3 ml de LiAlH₄ 1,0 ml en THF en atmósfera de nitrógeno. Después se agitó la mezcla durante 30 minutos a 0°C, se añadió lentamente KHSO₄ 1 M, y se filtró la emulsión resultante a través

de lecho de celite y se lavó adicionalmente con acetato de etilo. Después de secar sobre MgSO_4 anhidro, se eliminó el disolvente a vacío hasta sequedad dando como resultado 0,7 g del compuesto del título anterior por TLC (gel de sílice; $\text{CHCl}_3/\text{acetona} = 4:1$; $R_f = 0,88$).

5 c) *Éster metílico de N-t-butoxicarbonil-S-acetamidometilpenicilaminil-1,2,3,4-tetrahidro-3(S)-isoquinolincarbonil-metionina*

Se añadió a una solución enfriada con hielo de N-t-butoxicarbonil-L-1,2,3,4-tetrahidro-3(S)-isoquinolina (2,77 g) y clorhidrato de éster metílico de L-metionina (2,0 g), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (1,37 g) y hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (3,87 g) en 30 ml de dimetilformida, 4,9 ml de diisopropiletilamina (DIEA). Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, se dejó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante la noche. Se evaporaron las sustancias volátiles a vacío hasta sequedad, y se repartió el residuo entre EtOAc y agua. Se lavó la fase de EtOAc con NaHCO_3 acuoso, agua y se secó (MgSO_4). Se evaporó el disolvente a vacío hasta sequedad. Este se trató con ácido trifluoroacético al 50% en cloroformo (40 ml) que contiene 4,8 ml de trietilsilano durante 1 hora, y se eliminaron las sustancias volátiles a vacío hasta sequedad. Se evaporó además las trazas de ácido trifluoroacético (TFA) con tolueno. A la anterior sal de TFA de éster metílico de L-1,2,3,4-tetrahidro-3(S)-isoquinolincarbonilmetionina (2,2 g) en diclorometano (20 ml) enfriada hasta 0°C se añadió 1,2 ml de DIEA seguido de una solución de HOBT (0,7 g), N-t-butoxicarbonil-S-acetamidometilpenicilina (1,6 g) en DMF (3 ml) y EDC (1,2 g). Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos y luego se dejó hasta temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron las sustancias volátiles a vacío hasta sequedad. Se repartió el residuo entre EtOAc y agua. Se lavó la fase de acetato de etilo con NaHCO_3 acuoso, agua, y luego se secó (MgSO_4). Se evaporó el disolvente a vacío hasta sequedad dando 3,3 g de sólido naranja.

25 d) *Éster metílico del L-[S-acetamidometilpenicilaminil-1,2,3,4-tetrahidro-3(S)-isoquinolincarbonilmetionina y su sal de TFA*

Se trató éster metílico de N-t-butoxicarbonil-S-acetamidometil-penicilaminil-1,2,3,4-tetrahidro-3(S)-isoquinolincarbonilmetionina (3,3 g) con TFA al 50% en CH_2Cl_2 (20 ml) que contiene 1 ml de trietilsilano durante 30 minutos. Se eliminaron las sustancias volátiles a vacío hasta sequedad. Se eliminaron trazas de TFA mediante co-evaporación con tolueno varias veces. Se disolvió la sal de TFA en CHCl_3 (30 ml), se trató con trietilamina en exceso, se lavó con agua, se secó (MgSO_4) y se evaporó el disolvente a vacío dando la base libre.

35 e) *Éster metílico de N-[2(R)-(t-butoxicarbonil)amino-3-trifenilmetilmercapto-propil]-L-[S-acetamidometil-penicilaminil]-1,2,3,4-tetrahidro-3(S)-isoquinolincarbonilmetionina*

Se añadió de una vez a una solución de 2(R)-t-butoxicarbonilamino-3-trifenilmetil-mercapto-propanal (0,7 g) y éster metílico de L-[S-acetamidometilpenicilaminil-1,2,3,4-tetrahidro-3(s)-isoquinolincarbonilmetionina (0,43 g) en CH_2Cl_2 (20 ml) que contiene ácido acético al 1%, borohidruro de triacetoxisodio $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (360 mg). Después de agitar durante 2 horas se lavó la mezcla con agua, NaHCO_3 acuoso al 5%, agua, y luego se secó (MgSO_4). Se evaporó el disolvente a vacío hasta sequedad, y se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice (50 g) usando $\text{CHCl}_3/\text{acetona}$ (19:1 a 9:1) como eluyentes. Se reunieron las fracciones apropiadas y se eliminaron los disolventes a vacío hasta sequedad dando lugar a una espuma blanca (390 mg) del anterior compuesto del título. TLC (gel de sílice; $\text{CHCl}_3/\text{acetona} = 4:1$; $R_f = 0,4$).

45 f) *Disulfuro cíclico de éster metílico de N-[2(R)-(t-butoxicarbonil)amino-3-mercaptopropil]-L-penicilaminil]-1,2,3,4-tetrahidro-3(S)-isoquinolincarbonilmetionina*

Se añadió gota a gota a una solución de éster metílico de N-[2(R)-(t-butoxicarbonil)amino-3-trifenilmetilmercapto-propil]-L-[S-acetamidometilpenicilaminil]-1,2,3,4-tetrahidro-3(S)-isoquinolincarbonilmetionina (500 mg) en 50 ml de MeOH acuoso al 90% una solución de yodo (250 mg) en metanol (MeOH) (10 ml). Después de agitar durante 1 hora, se eliminó la mayor parte del metanol a vacío hasta un volumen pequeño, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con agua, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso, agua, y luego se secó (MgSO_4). Se evaporó el disolvente a vacío hasta sequedad dando lugar a 400 mg del anterior compuesto del título.

55 g) *Disulfuro cíclico de éster metílico de N-[2(R)-amino-3-mercaptopropil]-L-penicilaminil-1,2,3,4-tetrahidro-3(S)-isoquinolincarbonilmetionina*

Se trató disulfuro cíclico de éster metílico de N-[2(R)-(t-butoxicarbonil)amino-3-mercaptopropil]-L-penicilaminil-1,2,3,4-tetrahidro-3(S)-isoquinolincarbonilmetionina (400 mg) con ácido trifluoroacético al 90% (TFA) en agua TFA/ H_2O (9:1) (10 ml) durante 30 minutos. Se eliminaron las sustancias volátiles a vacío hasta sequedad, y se evaporó una traza de TFA con tolueno varias veces y se trituró con hexano, se decantó, y luego se secó. Se sometió el producto en bruto a cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) preparativa usando columna C_{18} y TFA al 0,1% y CH_3CN como fase móvil. Se reunieron las fracciones apropiadas y se eliminaron los disolventes dando el anterior compuesto del título como un sólido blanco (78 mg). $M/e = 541,1$.

Ejemplo 2

N-[2-(R)-amino-3-mercaptopropil]-L-[s-acetamidometil-penicilaminil]-1,2,3,4-tetrahidro-3(S)-isoquinolincarbonilmetionina (compuesto 4)

Se añadió a una solución de éster metílico de N-[2(R)-(t-butoxicarbonil)-amino-3-trifenilmetilmercaptopropil]-L-[s-acetamidometilpenicilaminil]-1,2,3,4-tetrahidro-3(S)-isoquinolincarbonilmetionina (ejemplo 1e) (500 mg) en MeOH 10 (50 ml), 2 ml de NaOH 2 N. Después de 30 minutos se eliminó la mayor parte de MeOH a vacío hasta un pequeño volumen, se diluyó con agua, se acidificó con ácido cítrico acuoso al 5% y se extrajo con acetato de etilo. Se secó luego el extracto de acetato de etilo (MgSO₄). Se evaporó el disolvente a vacío hasta sequedad. Se trató el residuo con TFA al 50% en CH₂Cl₂ que contiene trietilsilano (Et₃SiH) (0,5 ml) durante 40 minutos. Se eliminaron las sustancias volátiles en sequedad, y se evaporó una traza de TFA con tolueno y luego se secó. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa dando el anterior compuesto del título (100 mg) como un sólido blanco. M/e = 600,2.

Ejemplo 3

Disulfuro cíclico de N-[2-(R)-amino-3-mercaptopropil]-L-penicilaminil]-2,3-dimetilanilida (compuesto 9)

a) *[N-t-Butoxicarbonil-S-acetamidometil]penicilaminil-2,3-dimetilanilida*

Se añadió a una solución enfriada con hielo de N-[t-butoxicarbonil]-S-acetamidometilpenicilamina (Bachem California, Torrance, CA) (0,64 g), 2,3-dimetilanilina (0,25 g), hidroxibenzotriazol (0,41 g) en dimetilformida (DMF)/CH₂Cl₂ (1:1, 20 ml), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (0,57 g). Se agitó la mezcla de 0 a 5°C durante 30 minutos y luego se dejó lentamente la temperatura hasta temperatura ambiente durante la noche. Después de la evaporación de los disolventes, se repartió el residuo entre acetato de etilo (EtOAc) y agua. Se lavó el extracto de EtOAc con NaHCO₃ acuoso, agua, y luego se secó (MgSO₄). Se evaporó el disolvente a vacío hasta sequedad. Se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice (40 g) usando CHCl₃/acetona = 19:1 como eluyentes, se reunieron las fracciones apropiadas, y se eliminaron los disolventes a vacío hasta sequedad dando 350 mg del anterior compuesto del título. TLC (gel de sílice: CHCl₃/acetona = 4:1, R_f = 0,77).

b) *Sal de TFA de L-[S-acetamidometilpenicilaminil-2,3-dimetilanilida*

Se trató [N-t-butoxicarbonil-S-acetamidometil]-penicilaminil-2,3-dimetilanilida con TFA al 50% en CH₂Cl₂ (20 ml) durante 30 minutos. Se eliminaron las sustancias volátiles a vacío hasta sequedad. Se eliminó la traza de TFA mediante co-evaporación con tolueno varias veces. Se disolvió la sal de TFA en CHCl₃ (30 ml), se trató con trietilamina en exceso, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó el disolvente a vacío dando la base libre.

c) *N-[2(R)-(t-butoxicarbonil)amino-3-trifenilmetilmercaptopropil]-L-[S-acetamidometilpenicilaminil-2,3-dimetilanilida*

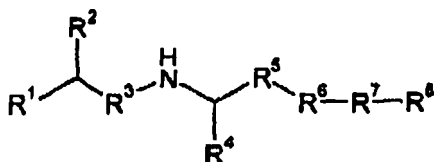
Se añadió en porciones a una solución agitada de 2(R)-t-butoxicarbonilamino-3-trifenilmetilmercaptopropanal (0,5 g; ejemplo 1b) y sal de TFA de L-[S-acetamidometilpenicilaminil-2,3-dimetilanilida (0,3 g) en MeOH que contiene ácido acético al 1% (HOAc) (10 ml), NaCNBH₃ (100 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La mayor parte del disolvente se evaporó a vacío hasta un pequeño volumen, que se repartió entre EtOAc y agua. Se lavó además la fase de EtOAc con NaHCO₃ acuoso, agua, y luego se secó (MgSO₄). Después de la evaporación del disolvente, se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice (30 g) usando CHCl₃-acetona (19:1 a 9:1) como eluyentes. Se reunieron las fracciones apropiadas y se evaporaron los disolventes a vacío hasta sequedad dando 360 mg del anterior compuesto del título. TLC (gel de sílice: CHCl₃/acetona = 9:1, R_f = 0,13).

d) *Disulfuro cíclico de N-[2-(R)-amino-3-mercaptopropil]-L-penicilaminil]-2,3-dimetilanilida*

Se añadió a una solución agitada de N-[2(R)-(t-butoxicarbonil)amino-3-trifenilmetilmercaptopropil]-L-[S-acetamidometilpenicilaminil]-2,3-dimetilanilida (350 mg) en 50 ml de MeOH al 90% en agua, una solución de yodo (250 mg) en MeOH (5 ml). Después de 1 hora se evaporó la mayor parte del disolvente a vacío hasta un pequeño volumen, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase de EtOAc con Na₂S₂O₃ acuoso, agua, luego se secó (MgSO₄). Se eliminó el disolvente a vacío hasta sequedad (220 mg), se trató con TFA acuoso al 90% (ml) durante 30 minutos, y se eliminaron las sustancias volátiles a vacío hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa dando 62 mg del anterior compuesto del título como un sólido blanco. M/e = 340,2.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



Fórmula I

en la que

R_1 es $N(R_{10})(R_{11})$;

R_2 es tioalquilo (C_1-C_6);

cada uno de R_3 y R_5 , independientemente, es CH_2 o $C(O)$;

R_4 es tioalquilo (C_1-C_6) sustituido o no sustituido, en el que el sustituyente es $CH_2NHC(O)R_{13}$ y está unido al grupo tio;

R_6 es $-N(R_{14})CH(R_{15})C(O)-$ en la que R_{14} es H o alquilo (C_1-C_6), y R_{15} es un resto sustituido o no sustituido seleccionado de heterociclo, y heterocicloalquilo (C_1-C_6), en el que dicho sustituyente es alquilo (C_1-C_6), halo, o alcoxi (C_1-C_6), o R_{15} , junto con $N(R_{14})C$ unido al mismo, forman un heterociclo;

R_7 es $-N(R_{16})CH(R_{17})C(O)-$ en la que R_{16} es H o alquilo (C_1-C_6); y R_{17} es $(CH_2)_mS(O)_nCH_3$ en la que m es 1 a 6 y n es 0 a 2, o es un resto sustituido o no sustituido seleccionado de alquilo (C_1-C_6) y tioalquilo (C_1-C_6), donde dicho sustituyente es $C(O)N(R_{10})(R_{11})$; y

R_8 es OH o alcoxi (C_1-C_6);

cada uno de R_{10} y R_{11} , independientemente, es H o alquilo (C_1-C_6);

R_{13} es alquilo (C_1-C_6), arilo, o arilalquilo (C_1-C_6);

con la condición de que si R_4 es tioalquilo (C_1-C_6) no sustituido, los grupos tio libres de R_2 y R_4 pueden formar un enlace disulfuro; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que

R_2 es CH_2SH ; y

R_4 es $C(CH_3)_2SH$ o CH_2SH ;

en los que los grupos tio libres de R_2 y R_4 forman un enlace disulfuro; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que

R_2 es CH_2SH ; y

R_4 es $C(CH_3)_2SCH_2NHC(O)CH_3$ o $CH_2SCH_2NHC(O)CH_3$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de la reivindicación 2 ó 3, en el que R_{15} , junto con $N(R_{14})C$ unido al mismo, forman un heterociclo; R_{16} es H; y R_{17} es $(CH_2)_2S(O)_nCH_3$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de la reivindicación 4, en el que

R_1 es NH_2 ;

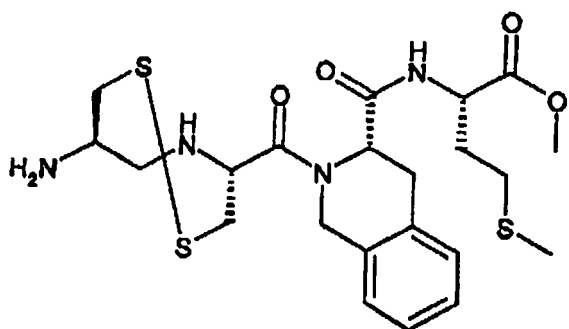
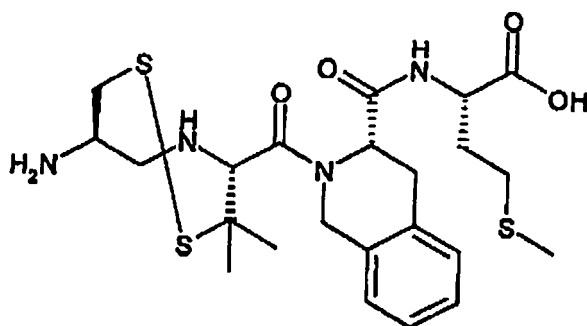
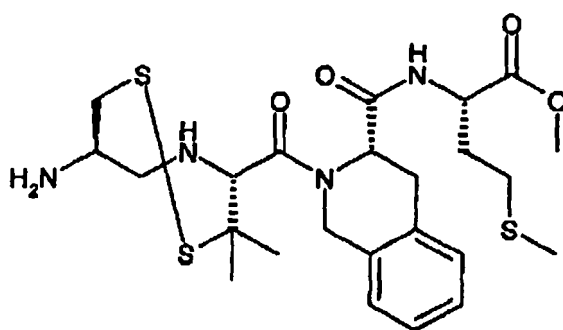
R₃ es CH₂;

R₅ es C(O); y

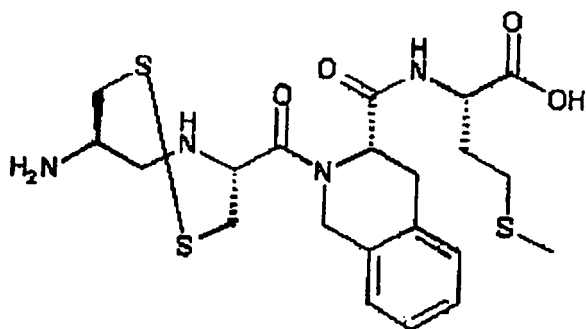
5 R₈ es OH o CCH₃;

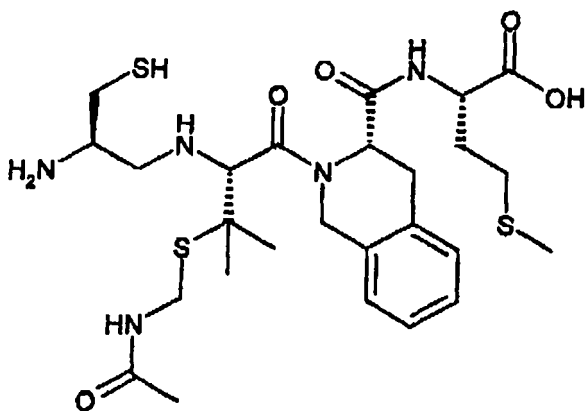
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, dicho compuesto de fórmula

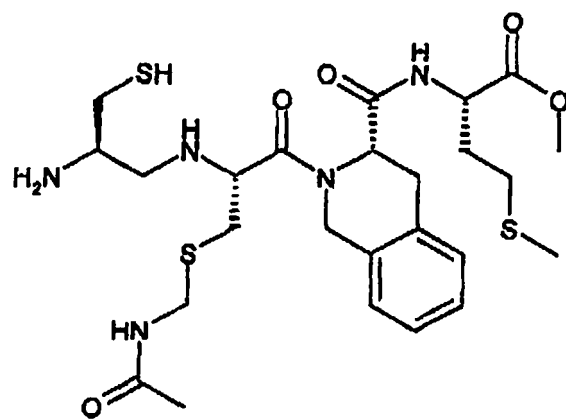


;

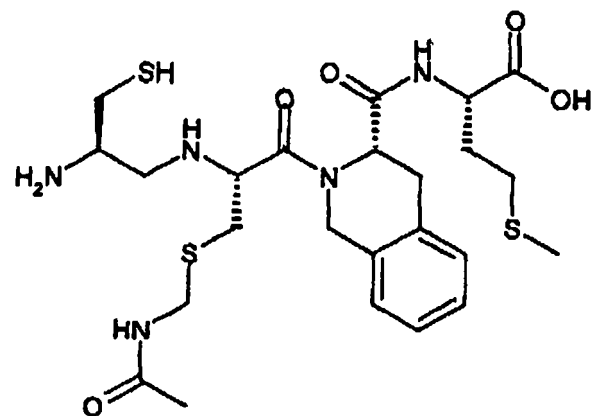




;



i

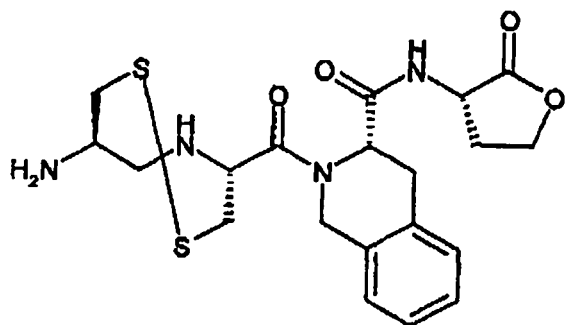


7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1.

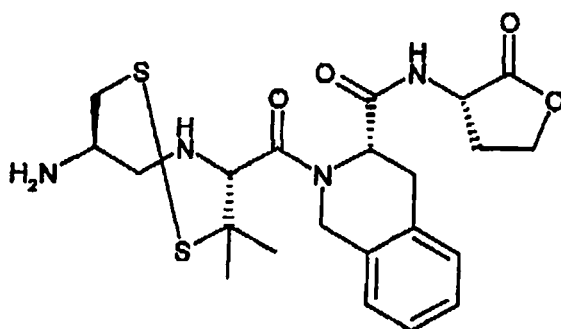
8. Uso de un compuesto o sal como se reivindica en la reivindicación 1, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de tumores o restenosis.

9. Uso como se reivindica en la reivindicación 8, en la que dicho compuesto o sal es la de la reivindicación 6.

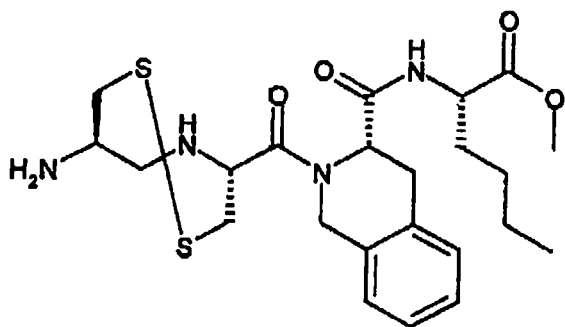
10. Un compuesto de fórmula



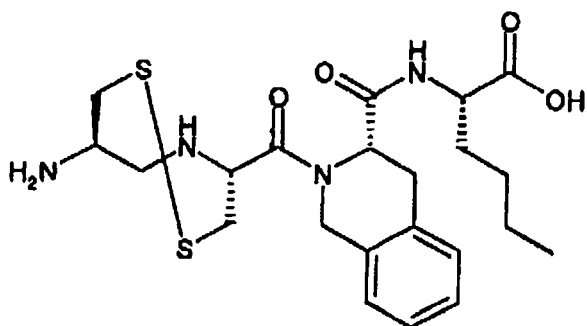
;



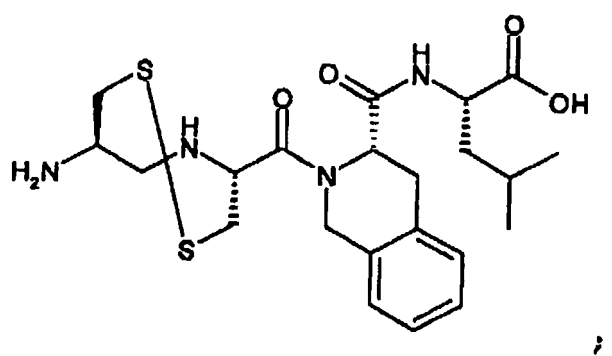
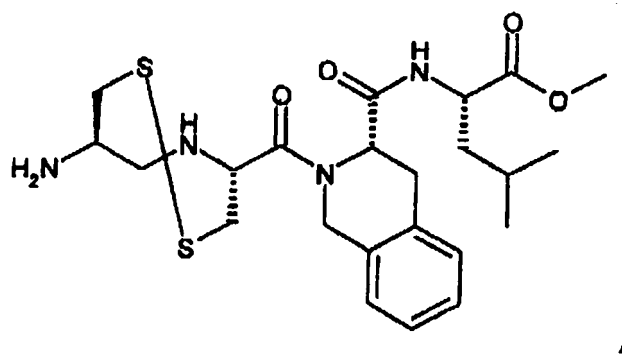
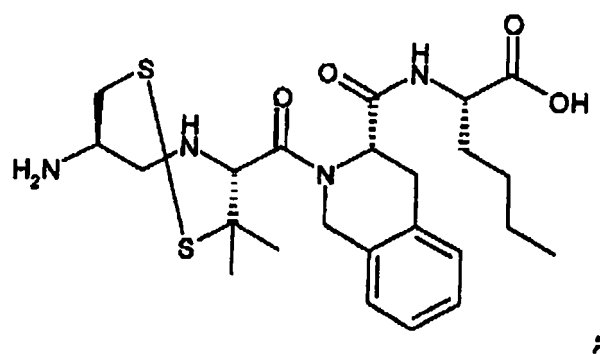
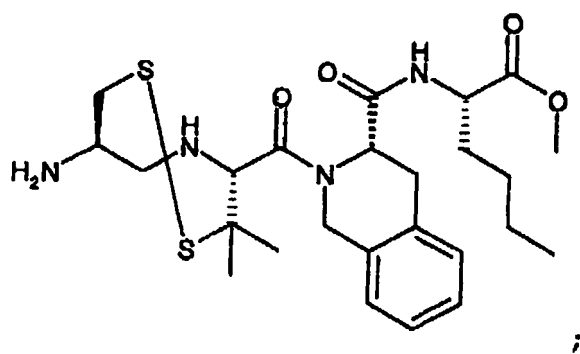
;

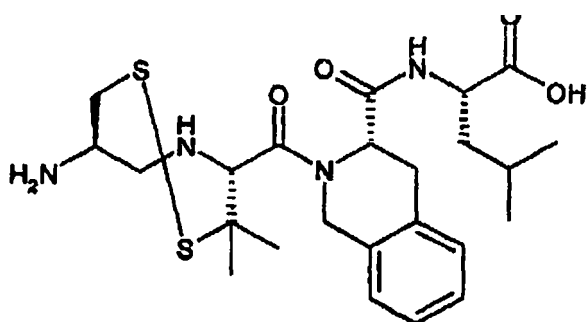
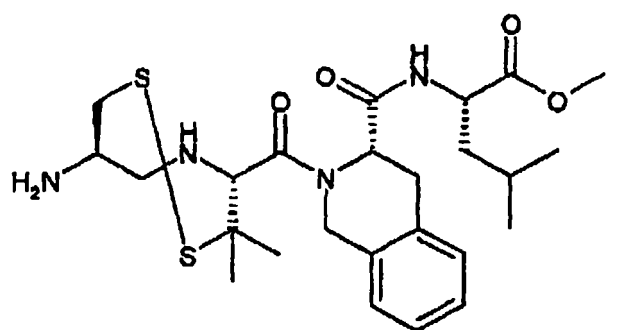


;



;





11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.