(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 268 768**

(51) Int. Cl.:
C07D 207/16 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
C12N 9/99 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **98910975 .6**
(86) Fecha de presentación : **25.03.1998**
(87) Número de publicación de la solicitud: **0979817**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **16.02.2000**

(54) Título: **Inhibidores de la leucotrieno A_4 hidrolasa.**

(30) Prioridad: **27.03.1997 JP 9-74780**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

(73) Titular/es: **Santen Pharmaceutical Co., Ltd.**
9-19, Shimoshinjo 3-chome
Higashiyodogawa-ku
Osaka-shi, Osaka 533-8651, JP

(72) Inventor/es: **Mita, Shiro;**
Horiuchi, Masato;
Ban, Masakazu;
Fujimura, Kenichi y
Suhara, Hiroshi

(74) Agente: **Ruo, Alessandro**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la leucotrieno A_4 hidrolasa.

Campo técnico

La presente invención se refiere a inhibidores de la leucotrieno A_4 hidrolasa que contienen derivados de mercaptoacilprolina como principios activos y, particularmente, proporciona fármacos útiles como agentes terapéuticos para enfermedades inflamatorias tales como enfermedades reumáticas.

Técnica anterior

La leucotrieno A_4 (en lo sucesivo abreviado como LTA_4) hidrolasa, que es una de las epóxido hidrolasas, es una enzima que contiene metal que requiere cinc en su centro activo.

La LTA_4 hidrolasa desempeña un papel de tipo catalizador en la conversión bioquímica del LTA_4 al leucotrieno B_4 (en lo sucesivo abreviado como LTB_4), que es una potente sustancia proinflamatoria.

El LTB_4 es un metabolito del ácido araquidónico que se produce en la vía de la 5-lipoxigenasa, se biosintetiza en diversas células, incluyendo mastocitos, neutrófilos, monocitos, macrófagos, etc., y desempeña un papel como mediador importante en la inflamación. La LTB_4 induce la quimiotaxis, la agregación y la desgranulación de leucocitos y la acumulación de leucocitos polimorfonucleares, y acelera la permeabilidad de los vasos sanguíneos y la formación de edema. Por esta razón, se ha informado de que se detectan niveles de LTB_4 particularmente elevados en zonas de lesión en enfermedades inflamatorias tales como enfermedades reumáticas (*J. Clin. Invest*., 66, 1166-1170 (1980)), psoriasis (*Br. J. Pharmacol*., 83, 313-317 (1984)), enfermedades inflamatorias del intestino (*Gastroenterology*, 86, 453-460 (1984)) y gota (*Lancet*, 2, 1122-1124 (1982)), y en el esputo en fibrosis quística (*Lancet*, 342, 465-469 (1993)).

Por consiguiente, los compuestos que inhiben la LTA_4 hidrolasa se espera que prevengan la producción de LTB_4 y presenten efectos terapéuticos en enfermedades inflamatorias tales como enfermedades reumáticas.

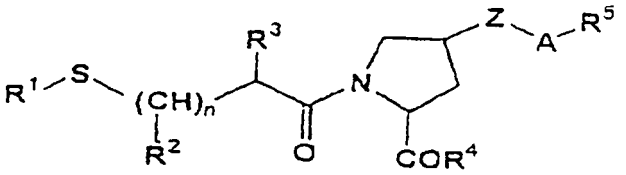
Se informa de los derivados de mercaptoacilprolina, que son los principios activos de la presente invención en la solicitud de patente de los Estados Unidos Nº 4.316.906 y en el *J. Med. Chem.*, 31, 875-885 (1988) como agentes antihipertensivos que tienen efectos inhibidores sobre la ACE. No obstante, no hay ningún informe sobre los efectos de la inhibición de la LTA_4 hidrolasa por parte de compuestos con un sustituyente en posición cuatro del esqueleto prolina de estos derivados de mercaptoacilprolina. Los compuestos que tienen un grupo (cicloalquilfenilo inferior) alquilo en posición cuatro del esqueleto prolina son nuevos compuestos que no han sido descritos en la bibliografía.

Como se ha mencionado anteriormente, los derivados de mercaptoacilprolina son conocidos por tener efectos inhibidores sobre la ACE y por ser útiles como agentes antihipertensivos. No obstante, es una tarea muy interesante encontrar un nuevo uso médico de estos compuestos.

Los presentes inventores estudiaron para encontrar un nuevo uso médico de los derivados de mercaptoacilprolina conocidos y de los derivados de mercaptoacilprolina sintetizados recientemente. Como resultado, se descubrió que estos compuestos presentan unas actividades inhibidoras excelentes sobre la LTA_4 hidrolasa.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere al uso de los compuestos representados mediante la siguiente fórmula general [I] o sales de los mismos como principios activos en la fabricación de un agente terapéutico para enfermedades inflamatorias o un agente terapéutico para enfermedades reumáticas:



[I]

en la que

R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo fenilalquilo inferior, un grupo alcanoilo inferior o un grupo benzoilo. Cada anillo fenilo del grupo fenilalquilo inferior y del grupo benzoilo puede estar sustituido por un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un átomo de halógeno.

R^2 y R^3 cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior.

R^4 representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilalcoxi inferior, un grupo amino, un grupo alquilamino inferior o un grupo fenilalquilamino inferior.

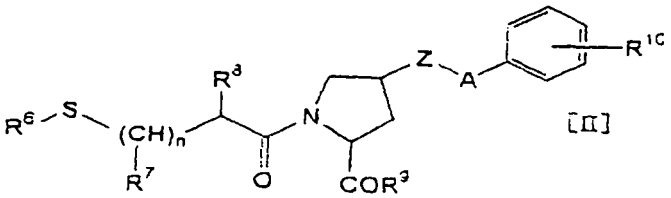
R^5 representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, y el grupo fenilo y el grupo naftilo pueden estar sustituidos por un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior o un átomo de halógeno:

"Z" representa un átomo de azufre o un átomo de oxígeno;

"A" representa un grupo alquileno inferior; y

"n" representa 0, 1 ó 2.

La invención también se refiere a los compuestos de fórmula [II]



[II]

en la que

R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo fenilalquilo inferior, un grupo alcanoilo inferior o un grupo benzoilo, y cada anillo fenilo del grupo fenilalquilo inferior y del grupo benzoilo puede estar sustituido por un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un átomo de halógeno.

R^7 y R^8 cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior.

R^9 representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilalcoxi inferior, un grupo amino, un grupo alquilamino inferior o un grupo fenilalquilamino inferior.

R^{10} representa un grupo cicloalquilo inferior.

"Z" representa un átomo de azufre o un átomo de oxígeno;

"A" representa un grupo alquileno inferior; y

"n" representa 0, 1 ó 2. En lo sucesivo se aplican las mismas definiciones.

Los grupos definidos anteriormente se describirán ahora con más detalle. El alquilo inferior significa alquilo inferior lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, hexilo o isobutilo. El alcanoilo inferior significa alcanoilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tal como acetilo, propionilo, butirilo, hexanoilo, isobutirilo o pivaloilo. El alcoxi inferior significa alcoxi inferior lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o hexiloxi. El cicloalquilo inferior significa cicloalquilo inferior cíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. El átomo de halógeno significa flúor, cloro, bromo y yodo. El alquileno inferior significa alquileno inferior lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metileno, etileno, propileno o butileno.

Los ejemplos preferidos de los compuestos anteriormente mencionados incluyen los siguientes.

- Compuestos de la fórmula general [I] anterior en la que R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcanoilo inferior o un grupo benzoilo, particularmente de manera preferible un átomo de hidrógeno, y sales de los mismos.

- Compuestos de la fórmula general [I] anterior en la que R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, particularmente de manera preferible un átomo de hidrógeno, y sales de los mismos.

- Compuestos de la fórmula general [I] anterior en la que R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, particularmente de manera preferible un grupo metilo, y sales de los mismos.

- Compuestos de la fórmula general [I] anterior en la que R^4 representa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior, particularmente de manera preferible un grupo hidroxilo, y sales de los mismos.

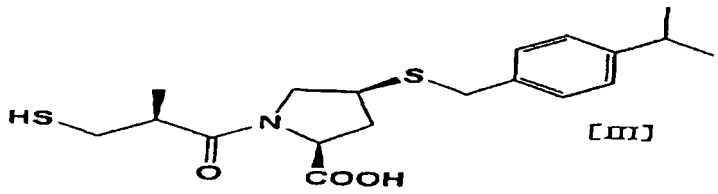
- Compuestos de la fórmula general [I] anterior en la que R^5 representa un grupo fenilo o un grupo naftilo que puede estar sustituido por un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo alquiltio inferior, más preferentemente un grupo fenilo que puede estar sustituido por un grupo alquilo inferior o un grupo cicloalquilo inferior, particularmente de manera preferible un grupo fenilo que puede estar sustituido por un grupo isopropilo, un grupo *t*-butilo o un grupo ciclohexilo, y sales de los mismos.

- Compuestos de la fórmula general [I] anterior en la que "Z" representa un átomo de azufre o un átomo de oxígeno, particularmente de manera preferible un átomo de azufre, y sales de los mismos.

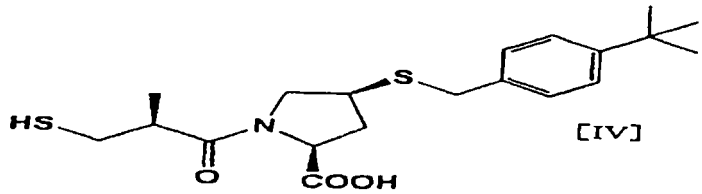
- Compuestos de la fórmula general [I] anterior en la que "A" representa un grupo alquileno inferior, particularmente de manera preferible un grupo metileno, y sales de los mismos.

- Compuestos de la fórmula general [I] anterior en la que "n" representa 0, 1 ó 2, particularmente de manera preferible 1, y sales de los mismos.

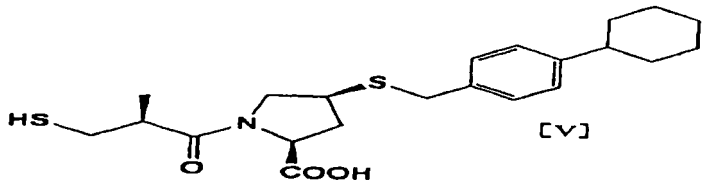
Ejemplos específicos de compuestos particularmente preferidos son (4S)-4-(4-isopropilbenciltio)-1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina, (4S)-4-(4-*t*-butilbenciltio)-1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina y (4S)-4-(4-ciclohexilbenciltio-1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina, que están representados por las siguientes fórmulas [III], [IV] y [V], respectivamente, y sales de los mismos.



[III]



[IV]



[V]

Entre los nuevos compuestos representados por la fórmula general [II] anterior, los siguientes compuestos se ejemplifican como compuestos preferidos.

- Compuestos de la fórmula general [II] anterior en la que R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcanoilo inferior o un grupo benzoilo, particularmente de manera preferible un átomo de hidrógeno, y sales de los mismos.

- Compuestos de la fórmula general [II] anterior en la que R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, particularmente de manera preferible un átomo de hidrógeno, y sales de los mismos.

- Compuestos de la fórmula general [II] anterior en la que R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, particularmente de manera preferible un grupo metilo, y sales de los mismos.

- Compuestos de la fórmula general [II] anterior en la que R^9 representa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior, particularmente de manera preferible un grupo hidroxilo, y sales de los mismos.

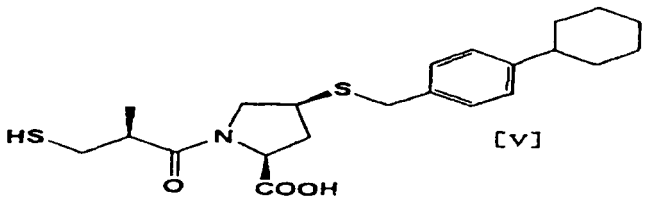
- Compuestos de la fórmula general [II] anterior en la que R^{10} representa un grupo cicloalquilo inferior, particularmente de manera preferible un grupo ciclohexilo, y sales de los mismos.

- Compuestos de la fórmula general [II] anterior en la que "Z" representa un átomo de azufre o un átomo de oxígeno, particularmente de manera preferible un átomo de azufre, y sales de los mismos.

- Compuestos de la fórmula general [II] anterior en la que "A" representa un grupo alquileno inferior, particularmente de manera preferible un grupo metileno, y sales de los mismos.

- Compuestos de la fórmula general [II] anterior en la que "n" representa 0, 1 o 2, particularmente de manera preferible 1, y sales de los mismos.

Ejemplos específicos de compuestos particularmente preferidos son (4S)-4-(4-ciclohexilbenciltio)-1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina, que está representado por la siguiente fórmula [V], y sales del mismo.



[V]

Las sales anteriormente mencionadas pueden ser cualquier sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de las mismas son clorhidratos, sulfatos, fosfatos, lactatos, maleatos, fumaratos, oxalatos, metanosulfonatos, *para*-toluensulfonatos, etc. Además, en los compuestos anteriormente mencionados están presentes diasteroisómeros e isómeros ópticos, y todos ellos están incluidos en la presente invención. Adicionalmente, los compuestos anteriormente mencionados pueden estar en forma de solvatos, por ejemplo, hidratos, aductos con etanol, etc.

Para examinar la utilidad de los derivados de mercaptoacilprolina representados por la fórmula general [I] (en lo sucesivo denominados el presente compuesto), se realizaron estudios sobre los efectos de los presentes compuestos sobre la LTA_4 hidrolasa. Los detalles se mostrarán en la prueba farmacológica descrita a continuación. Como resultado de los estudios de los presentes compuestos usando LTA_4 como sustrato y midiendo la cantidad de LTA_4 formado por una reacción enzimática como indicador, los presentes compuestos presentaron actividades inhibidoras elevadas sobre la LTA_4 hidrolasa. Por consiguiente, se espera que los presentes compuestos sean útiles para el tratamiento de diversas enfermedades en las cuales participa el LTA, particularmente enfermedades inflamatorias tales como enfermedades reumáticas, psoriasis, enfermedades inflamatorias del intestino, gota y fibrosis quística.

Los resultados de la prueba farmacológica solamente se refieren a los compuestos en los que R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^4 representa un grupo hidroxilo, denominados compuestos activos, entre los compuestos representados por la fórmula general [I]. No obstante, estos compuestos, naturalmente, se pueden administrar en forma de profármacos. Por consiguiente, es evidente que también están incluidos en la presente invención los compuestos en los que R^1 es un grupo usado ampliamente como grupo protector del grupo mercapto, esto es, un grupo alquilo inferior, un grupo fenilalquilo inferior, un grupo alcanoilo inferior o un grupo benzoilo. Además, también se usa de manera generalizada una técnica para convertir un grupo carboxilo en un éster o una amida para formar profármacos. Los compuestos en los que R^4 representa un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilalcoxi inferior, un grupo amino, un grupo alquilamino inferior o un grupo fenilalquilamino inferior, naturalmente, también están incluidos en la presente invención.

EI presente compuesto se puede administrar por vía oral o parenteral. Ejemplos de formas de dosificación son comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, inyecciones, etc. El presente compuesto se puede formular en preparaciones mediante los procedimientos convencionales. Por ejemplo, las preparaciones orales, tales como comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos, se pueden producir añadiendo opcionalmente diluyentes tales como lactosa, celulosa cristalina, almidón y aceite vegetal; lubricantes tales como estearato de magnesio y talco; agentes aglutinantes tales como hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona; agentes desagregantes tales como carboximetilcelulosa de calcio o hidroxipropilmetilcelulosa poco sustituida; agentes de recubrimiento tales como hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol o resina de silicona; o un agente formador de película de gelatina.

La dosificación del presente compuesto se puede seleccionar adecuadamente según los síntomas, edad, forma de dosificación y similares. En el caso de la preparación oral, el presente compuesto se puede administrar de una a varias veces al día con una dosificación diaria de 0,1 a 5000 mg, preferentemente de 1 a 1000 mg.

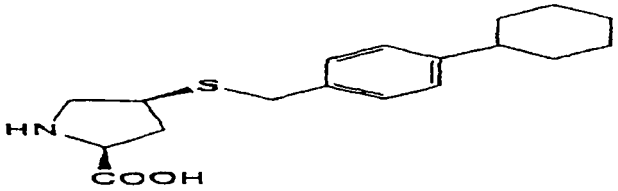
Mejor forma de llevar a cabo la invención

A continuación se muestran ejemplos de preparaciones y resultados de la prueba farmacológica de la presente invención. Estos ejemplos no limitan el alcance de la invención, sino que está previsto que hagan la invención más claramente comprensible.

Preparación de compuestos

Ejemplo de referencia 1

(4S)-4-(4-ciclohexilbenciltio)-L-prolina (compuesto de referencia Nº 1)

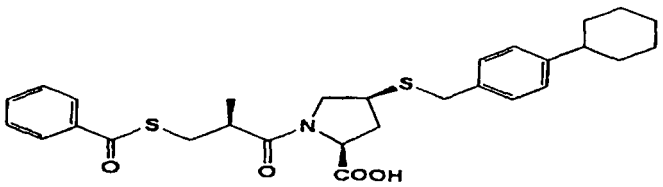


Al clorhidrato de (4S)-4-mercapto-L-prolina (300 mg) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N (1,6 ml), y la mezcla se agitó a 0ºC. A esto se le añadió una disolución de cloruro de 4-ciclohexilbencilo (340 mg) en una mezcla disolvente de etanol (5 ml)/cloroformo (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales depositados se filtraron. Los cristales se lavaron sucesivamente con agua, etanol y éter dietílico para dar 470 mg (91%) del compuesto del título.

p.f: 208,9-210,3ºC.

Ejemplo 1

1-[(2S)-3-benzoiltio-2-metilpropionil]-(4S)-4-(4-ciclohexilbenciltio)-L-prolina (compuesto Nº 1)



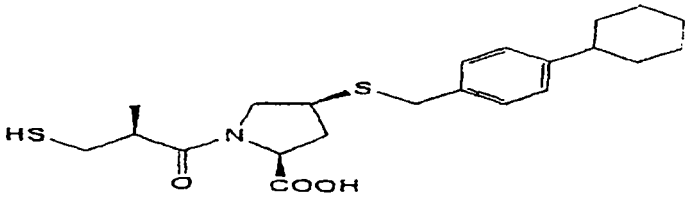
Se añadió dimetilformamida (4,5 ml) a (4S)-4-(4-hexilbenciltio)-L-prolina (430 mg), y la mezcla se enfrió a 0ºC. A la mezcla se le añadió sucesivamente trietilamina (0,21 ml) y (2S)-3-(benzoiltio)-2-metilpropionato de 4-nitrofenilo, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido cítrico al 10%, y todo ello se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. El residuo obtenido por concentración a presión reducida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 580 mg (81%) del compuesto del título como una sustancia amorfa.

$[\alpha]_D^{30}$ -73,4º (c = 0,5, metanol)

IR (film, cm^{-1}) 2924, 1744, 1659, 1447, 1207, 915, 755, 689.

Ejemplo 2

(4S)-4-(4-ciclohexilbenciltio)-1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina (compuesto Nº 2)



En atmósfera de nitrógeno, se añadió amoniaco acuoso al 28% (9 ml) a 1-[(2S)-3-benzoiltio-2-metilpropionil]-(4S)-4-(4-ciclohexilbenciltio)-L-prolina (500 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y todo ello se extrajo con agua. La fase acuosa se enfrió hasta 0ºC, se le añadió ácido clorhídrico 6 N para ajustar el pH a 2, y todo ello se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido por concentración a presión reducida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 340 mg (87%) del compuesto del título como una sustancia amorfa.

$[\alpha]_D^{20}$ -50,4º (c = 0,5, metanol)

IR (film, cm^{-1}) 2924, 1736, 1641, 1612, 1463, 1446, 756.

El clorhidrato de (4S)-4-mercapto-L-prolina y el (2S)-3-(benzoiltio)-2-metilpropionato de 4-nitrofenilo, que se usaron como materiales en bruto en la Preparación de compuestos anteriormente mencionada, se describen en *J. Org. Chem.*, 46, 4182-4187 (1981) y en la publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público 301840/1996, respectivamente.

Prueba farmacológica

Izumi y col. han informado sobre un procedimiento para medir la actividad de la LTA_4 hidrolasa midiendo la cantidad de LTB_4 producido por una reacción enzimática usando LTA_4 como sustrato (*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 135, 139-145 (1986)). Los efectos de los presentes compuestos sobre la LTA_4 hidrolasa se examinaron según el procedimiento descrito en la bibliografía.

Procedimiento experimental

La preparación enzimática usada en esta prueba farmacológica se preparó por extracción de pulmón de cobaya sin purificación según el procedimiento de Izumi y col. (*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 135, 139-145 (1986)) y el procedimiento de Evans y col. (*Biochem. Biophys. Acta*, 840, 43-50 (1985)). El procedimiento experimental es como sigue:

Se extirparon los pulmones de una cobaya Hartley (peso corporal: 330 g). Los pulmones se homogeneizaron en tampón ácido fosfórico (50 mM, pH 7,4, que contenía ácido etilendiamintetraacético (EDTA) 1 mM y ditiotreitol (DTT) 1 mM) que tenía tres veces el peso de los pulmones con enfriamiento en hielo. El homogeneizado se centrifugó a baja velocidad (800 x g) durante 20 minutos, se centrifugó a velocidad elevada (10.000 x g) durante 20 minutos y se ultracentrifugó (100.000 x g) durante 60 minutos para dar un sobrenadante. El sobrenadante se llevó a una saturación del 40% añadiendo gota a gota una disolución acuosa saturada de sulfato amónico (pH 7,0-7,2, que contenía DTT 1 mM) con enfriamiento en hielo y se centrifugó a velocidad elevada (10.000 x g) durante 20 minutos. El sobrenadante resultante se llevó a una saturación del 70% añadiendo gota a gota una disolución acuosa saturada de sulfato amónico (pH 7,0-7,2, que contenía DTT 1 mM) y se centrifugó a velocidad elevada (10.000 x g) durante 20 minutos. El sedimento obtenido se disolvió en 2 ml de tampón Tris-ácido acético (20 mM, pH 7,8, que contenía DTT 1 mM) y se sometió a diálisis en 2 litros de la disolución para dar la preparación enzimática. El LTA_4 usado, que es el sustrato, se preparó hidrolizando el éster metílico de LTA_4 y se disolvió en etanol.

Para examinar los efectos de los compuestos de prueba sobre la preparación enzimática, las reacciones se realizaron en las siguientes condiciones usando disoluciones mixtas constituidas por la composición mostrada en la Tabla 1.

TABLA 1

Tampón HEPES	50 mM, pH 7,8
Preparación enzimática	0,4-0,6 mg de proteína
LTA_4	63 μM
Disolución acuosa de DTT	3 mM
Compuestos de prueba	10^{-8} -10^{-3} M

La disolución anteriormente mencionada (50 μl) se incubó a 37ºC durante un minuto. A la mezcla de reacción se le añadió 100 μl de un líquido mixto acetonitrilo-etanol-ácido acético (150:50:3, relación en volumen) enfriando en hielo. La mezcla se dejó en reposo a -20ºC durante 30 minutos y se centrifugó a velocidad elevada (10.000 x g) durante cinco minutos para dar un sobrenadante. La cantidad de LTB_4 producida en el sobrenadante se midió por cromatografía líquida de alta velocidad.

EI grado del efecto inhibidor de cada uno de los compuestos de prueba sobre la LTA_4 hidrolasa se expresa mediante la tasa de inhibición calculada por la siguiente ecuación.

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

A: cantidad de LTB_4 formada en ausencia del compuesto de prueba

B: cantidad de LTB_4 formada en presencia del compuesto de prueba.

Resultados

Los resultados experimentales obtenidos usando los siguientes compuestos como ejemplos representativos del compuesto de prueba se muestran en la Tabla 2.

Compuesto a: 1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-(4S)-4-(2-metilbenciltio)-L-prolina

Compuesto b: (4S)-4-(4-isopropilbenciltio)-1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina

Compuesto c: (4S)-4-(4-isopropilfenetiltio)-1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina

Compuesto d: (4R)-4-(4-isopropilbenciltio)-1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina

Compuesto e:(4R)-4-(4-isopropilbenciloxi)-1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina

Compuesto f: (4S)-4-(4-*t*-butilbenciltio)-1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina

Compuesto g: 1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-(4S)-4-[4-(metiltio)benciltio]-L-prolina

Compuesto h: (4S)-4-(4-ciclohexilbenciltio)-1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina.

Los resultados están representados en las concentraciones necesarias de los compuestos para inhibir la actividad de la LTA_4 hidrolasa un 50%, es decir, CI_{50}.

TABLA 2

	CI_{50} (M)
Compuesto a	$8{,}4 \times 10^{-7}$
Compuesto b	$5{,}2 \times 10^{-8}$
Compuesto c	$7{,}9 \times 10^{-7}$
Compuesto d	$2{,}9 \times 10^{-7}$
Compuesto e	$8{,}0 \times 10^{-7}$
Compuesto f	$3{,}1 \times 10^{-8}$
Compuesto g	$1{,}2 \times 10^{-7}$
Compuesto h	$3{,}4 \times 10^{-8}$

Como se muestra en la Tabla 2, se descubrió que los presentes compuestos inhiben extraordinariamente la actividad de la LTA_4 hidrolasa a bajas concentraciones.

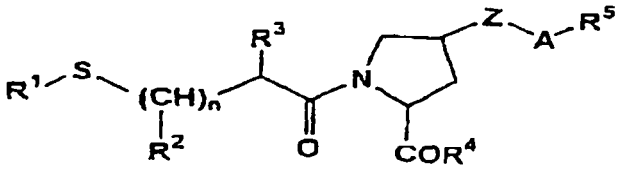
Puesto que la prueba farmacológica mencionada anteriormente demuestra que los presentes compuestos tienen unos excelentes efectos inhibidores sobre la LTA_4 hidrolasa, se espera que los compuestos sean, en particular, agentes terapéuticos para enfermedades inflamatorias tales como enfermedades reumáticas, psoriasis, enfermedades inflamatorias del intestino, gota y fibrosis quística, en las cuales afecta el LTB_4.

Aplicabilidad industrial

La presente invención se refiere a inhibidores de la leucotrieno A_4 hidrolasa que contienen derivados de mercaptoacilprolina como principios activos y, particularmente, proporciona agentes terapéuticos para enfermedades inflamatorias tales como enfermedades reumáticas, psoriasis, enfermedades inflamatorias del intestino, gota y fibrosis quística, en las cuales afecta el LTB_4.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto representado mediante la siguiente fórmula general [I] o una sal del mismo como principio activo:



[I]

en la que

R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior lineal o ramificado que tiene 1-6 C, un grupo fenilalquilo inferior en el que dicho grupo alquilo inferior es como se ha definido anteriormente, un grupo alcanoilo inferior lineal o ramificado que tiene 2-6 C o un grupo benzoilo, y cada anillo fenilo del grupo fenilalquilo inferior y del grupo benzoilo puede estar sustituido por un grupo alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente, un grupo alcoxi inferior lineal o ramificado que tiene 1-6 C o un átomo de halógeno;

R^2 y R^3 cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente;

R^4 representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilalcoxi inferior, y un grupo amino, un grupo alquilamino inferior o un grupo fenilalquilamino inferior; en el que el grupo alquilo o alcoxi inferior es tal como se ha definido anteriormente;

R^5 representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, y el grupo fenilo y el grupo naftilo pueden estar sustituidos por un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo inferior que tiene 3-8 C, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior o un átomo de halógeno, en el que el grupo alquilo o alcoxi inferior es tal como se ha definido anteriormente, y

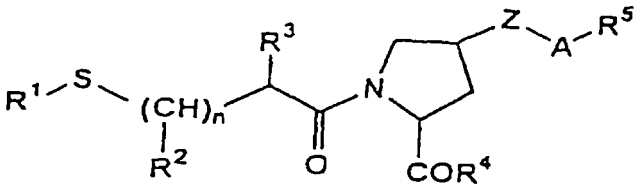
"Z" representa un átomo de azufre o un átomo de oxígeno;

"A" representa un grupo alquileno inferior lineal o ramificado que tiene 1-6 C; y

"n" representa 0, 1 ó 2,

en la fabricación de un agente terapéutico para enfermedades inflamatorias o un agente terapéutico para enfermedades reumáticas.

2. Uso según la reivindicación 1 de un compuesto representado mediante la siguiente fórmula general [I] o una sal del mismo como principio activo:



[I]

en la que

R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcanoilo inferior lineal o ramificado que tiene 2-6 C o un grupo benzoilo;

R^2 y R^3 cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado que tiene 1-6 C;

R^4 representa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior lineal o ramificado que tiene 1-6 C;

R^5 representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, y el grupo fenilo puede estar sustituido por un grupo alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente, un grupo cicloalquilo inferior que tiene 3-8 C, un

grupo alcoxi inferior lineal o ramificado que tiene 1-6 C o un grupo alquiltio inferior, en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente, y

"Z" representa un átomo de azufre o un átomo de oxígeno;

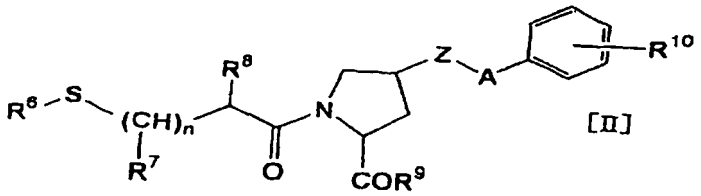
"A" representa un grupo alquileno inferior; y

"n" representa 1

en la fabricación de un agente terapéutico para enfermedades inflamatorias o un agente terapéutico para enfermedades reumáticas.

3. Un inhibidor de la leucotrieno A_4 hidrolasa que contiene (4S)-4-(4-isopropilbenciltio)-1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina, (4S)-4-(4-*t*-butilbenciltio)-1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina, (4S)-4-(4-ciclohexilbenciltio)-1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina o sales del mismo como principio activo.

4. Un compuesto representado mediante la siguiente fórmula general [II] o una sal del mismo:



[II]

en la que

R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior lineal o ramificado que tiene 1-6 C, un grupo fenilalquilo inferior en el que dicho grupo alquilo inferior es como se ha definido anteriormente, un grupo alcanoilo inferior lineal o ramificado que tiene 2-6 C o un grupo benzoilo, y cada anillo fenilo del grupo fenilalquilo inferior y del grupo benzoilo puede estar sustituido por un grupo alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente, un grupo alcoxi inferior lineal o ramificado que tiene 1-6 C o un átomo de halógeno;

R^7 y R^8 cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente;

R^9 representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilalcoxi inferior, y un grupo amino, un grupo alquilamino inferior o un grupo fenilalquilamino inferior, en el que el grupo alquilo o alcoxi inferior es tal como se ha definido anteriormente;

R^{10} representa un grupo cicloalquilo inferior C_3-C_8;

"Z" representa un átomo de azufre o un átomo de oxígeno;

"A" representa un grupo alquileno inferior lineal o ramificado que tiene 1-6 C; y

"n" representa 0, 1 ó 2.

5. (4S)-4-(4-ciclohexilbenciltio)-1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina o una sal de la misma.