(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 320 316**

(51) Int. Cl.:
C07D 211/60 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **01203872 .5**
(96) Fecha de presentación : **29.04.1997**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1184374**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **06.03.2002**

(54) Título: **Derivados carboxamida de pirrolidina, piperidina y hexahidroazepina útiles en el tratamiento de trastornos trombóticos.**

(30) Prioridad: **01.05.1996 US 16675 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.05.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.05.2009

(73) Titular/es: **Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.**
U.S. Route nº 202
Raritan, New Jersey 08869-0606, US

(72) Inventor/es: **Costanzo, Michael, J.;**
Hoekstra, William, J. y
Maryanoff, Bruce, E.

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

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

Derivados carboxamida de pirrolidina, piperidina y hexahidroazepina útiles en el tratamiento de trastornos trombóticos.

Antecedentes de la invención

La agregación plaquetaria constituye la respuesta hemostática inicial para cortar la hemorragia inducida por lesión vascular. Sin embargo, la extensión patológica de este proceso hemostático normal puede conducir a la formación de trombos. La vía frecuente final en la agregación plaquetaria es la unión de fibrinógeno a glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa expuesta activada (GPIIb/IIIa). Por lo tanto, los agentes que interrumpen la unión de fibrinógeno a GPIIb/IIIa inhiben la agregación plaquetaria. Estos agentes son, por lo tanto, útiles para tratar los trastornos trombóticos mediados por plaquetas tales como la trombosis arterial y venosa, el infarto agudo de miocardio, la angina inestable, la reoclusión después de la terapia trombolítica y de la angioplastia, la inflamación, y diversos trastornos vaso-oclusivos. El receptor de fibrinógeno (GPIIb/IIIa) se activa mediante estímulos tales como ADP, colágeno, y trombina exponiendo dominios de unión a dos diferentes regiones peptídicas de fibrinógeno: Arg-Gly-Asp (RGD) de la cadena α y His-His-Leu-Gly-Gly-Ala-Lys-Gln-Ala-Gly-Asp-Val (HHLGGAKQAGDV, γ400-411) de la cadena γ. Puesto que estos fragmentos peptídicos han demostrado ellos mismos inhibir la unión de fibrinógeno a GPIIb/IIIa, un mimético de estos fragmentos también serviría como antagonista. De hecho, antes de esta invención, se han revelado potentes antagonistas basados en RGD que inhiben la unión de fibrinógeno a GPIIb/IIIa y la agregación plaquetaria, por ejemplo, el Ro-438857 (L. Alig, J. Med. Chem. 1992, 35, 4.393) tiene un IC_{50} de 0'094 μM contra la agregación plaquetaria inducida por trombina *in vitro*. Algunos de estos agentes han demostrado también eficacia *in vivo* como agentes antitrombóticos y, en algunos casos, han sido también utilizados conjuntamente con terapia fibrinolítica, por ejemplo la t-PA o estreptoquinasa (J. A. Zablocki, Current Pharmaceutical Design 1995, 1, 533). Como se demostró por los resultados de los estudios farmacológicos descritos más abajo, los compuestos de la presente invención muestran la capacidad de bloquear la unión de fibrinógeno a GPIIb/IIIa aislada (IC_{50}'s 0'0002-1'39 μM), inhiben la agregación plaquetaria *in vitro* en presencia de diversos estímulos plaquetarios (0'019-65'0 μM frente a trombina), y además, inhiben la agregación plaquetaria *ex vivo* en modelos animales. Adicionalmente, estos agentes exhiben eficacia en modelos animales de trombosis como sus progenitores habían demostrado ("Nipecotic Acid Derivatives As Antithrombotic Compounds", solicitud nº de Serie 08/213772, registrada el 16 de marzo de 1994). Los compuestos de la presente invención muestran eficacia como agentes antitrombóticos en virtud de su capacidad para prevenir la agregación plaquetaria. Adicionalmente, debido a que los compuestos de esta invención inhiben la adherencia célula-célula o célula-matriz mediada por integrinas, también pueden ser útiles contra la inflamación, la reabsorción ósea, la metástasis de células tumorales, etc. (D. Cox, Drug News & Perspectives 1995, 8, 197).

DE 43 26 344 A1 revela inhibidores de la agregación plaquetaria. WO 95/08536 revela derivados de β-alanina como antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa, inhibidores de la agregación plaquetaria sanguínea e inhibidores de la unión de fibrinógeno a plaquetas sanguíneas. WO 95/25091 revela compuestos derivados del ácido nipecótico útiles para tratar los trastornos trombóticos mediados por plaquetas. W-J. Hoekstra y col., J. Med. Chem. 1995, 38, 1.582-1.592, revela el diseño y evaluación de antagonistas no peptídicos de la glicoproteína IIb/IIIa basados en la cadena X de fibrinógeno.

Revelación de la invención

La presente invención está dirigida a compuestos como se definen en la reivindicación 1.

Estos inhibidores de la agregación plaquetaria son útiles para tratar trastornos trombóticos mediados por plaquetas, tales como la trombosis arterial y venosa, el infarto agudo de miocardio, la reoclusión después de la terapia trombolítica y de la angioplastia, la inflamación, la angina inestable, y diversos trastornos vaso-oclusivos. Estos compuestos son también útiles como antitrombóticos utilizados conjuntamente con terapia fibrinolítica (por ejemplo, la t-PA o estreptoquinasa). Las composiciones farmacéuticas conteniendo tales compuestos son también parte de la presente invención.

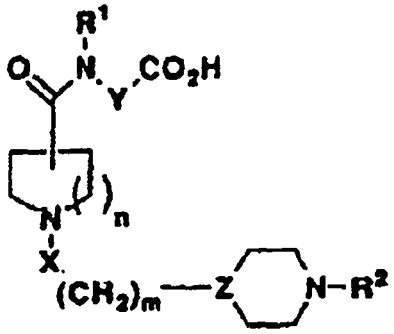
Descripción detallada de la invención

Más concretamente, la presente invención está dirigida a compuestos como se definen en la reivindicación 1.

Esta revelación también tiene que ver con sales farmacéuticamente admisibles de los compuestos de la presente invención. La sal farmacéuticamente admisible generalmente toma una forma en la que el nitrógeno en el sustituyente 1-piperidina (pirrolidina, piperazina) está protonado con un ácido orgánico o inorgánico. Los ácidos inorgánicos u orgánicos representativos incluyen clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftalensulfónico, *p*-toluensulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico o trifluoroacético.

Los compuestos de la presente invención son aquellos compuestos mostrados en la Tabla 1, donde "Subst" indica la posición de unión del grupo $C(O)N(R^1)YCO_2H$ al azaciclo central. Como estos numerales no tienen ninguna configuración especificada, esto indica que los compuestos son mezclas racémicas.

TABLA 1



Nº	Subst.	m	n	X	R^1	R^2	Y	Z
2	3	1	2	NHCO	H	H	CH_2CHMe	CH
3	3	1	2	OC(O)	H	H	(*R*)-$CH(CO_2Me)CH_2$	CH
12	3	2	2	SO_2	H	H	CH_2CH_2	CH

Los compuestos de la invención se pueden preparar utilizando la metodología ejemplificada en el Esquema AA. En este esquema, el éster alílico de ácido nipecótico (la mezcla racémica o cualquier enantiómero por separado) se puede tratar con ácido 4-piperidinopropiónico unido a resina, en presencia de DIC/HOBT y una amina terciaria. Después se retira el éster alílico vía catálisis mediada por paladio, y continuó el proceso de acoplamiento iterativo para dar el producto final en la saponificación con trimetilsilanolato potásico (por ejemplo, compuesto de síntesis 1). Por analogía, se prepararon las sustituciones, basadas en urea y uretano, para la amina terciaria (compuestos 2 y 3 de la presente invención), mediante reacción de amina (alcohol) soportada sobre sólido con cloroformiato de *p*-nitrofenilo y después nipecotato de etilo (S. M. Hutchins, Tetrahedron Lett. 1994, 35, 4.055).

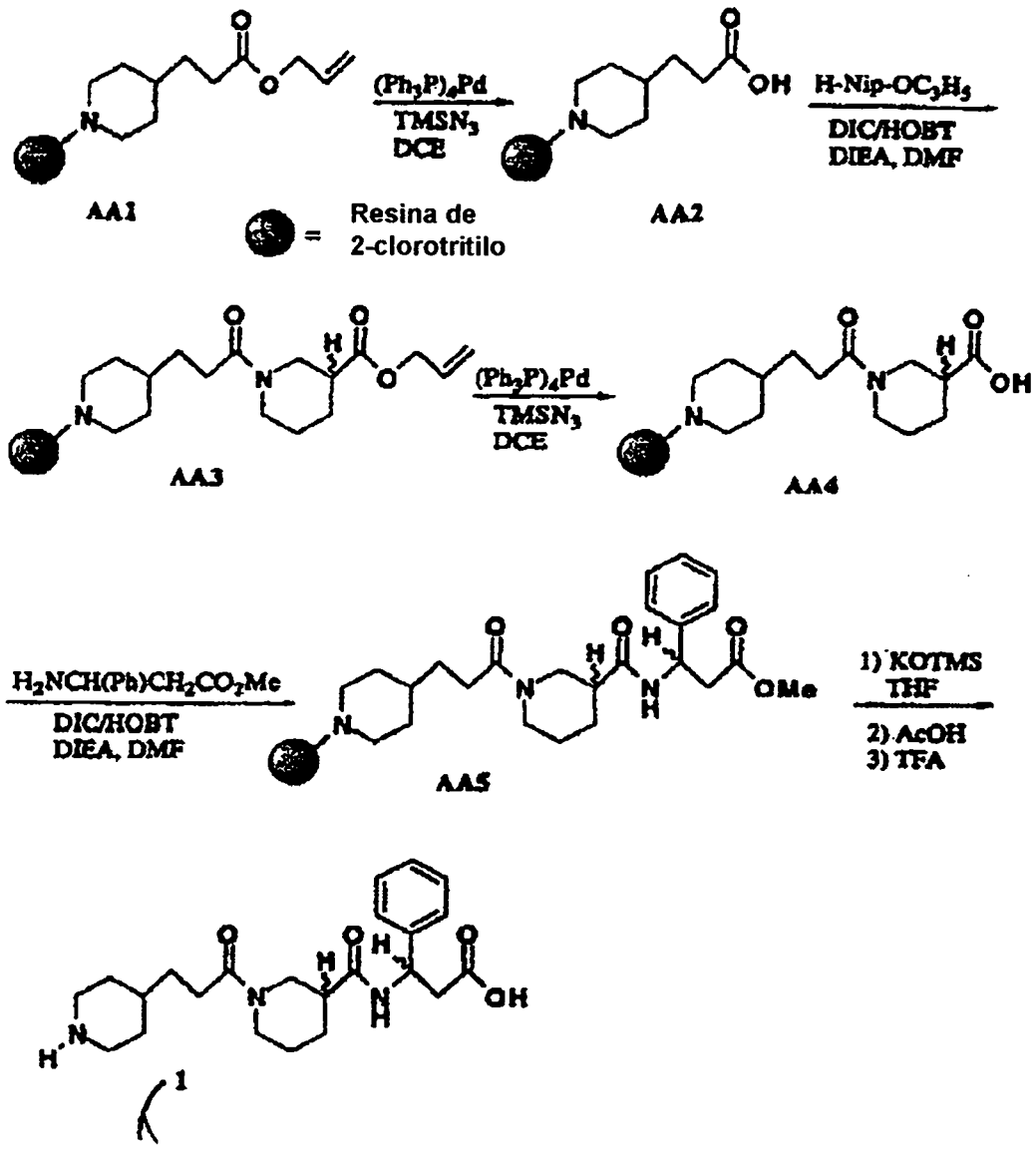
Se prepararon intermedios éster de ácido 3-aminopropiónico trisustituidos utilizando un procedimiento de Knoevenagel modificado (Esquema AG; E. Profft, J. Prakt. Chem. 1965, 30, 18) seguido por esterificación de Fischer del producto ácido carboxílico (cuando no esté disponible comercialmente). Estos intermedios fueron preparados en forma enriquecida enantioméricamente mediante resolución con penicilina amidasa de fenilacetamidas racémicas tales como el intermedio AG3 (V. A. Soloshonok, Tetrahedron: Asymmetry 1995, 6, 1.601). Aquí, el indeseado enantiómero R es hidrolizado por amidasa mientras que el deseado enantiómero S retiene el grupo fenilacetilo Las resoluciones también se pueden realizar en las sales de (-)-efedrina de ácidos 3-N-Boc-aminopropiónicos trisustituidos racémicos, como se publicó (J. A. Zablocki, J. Med. Chem. 1995, 38, 2.378). El nipecotato de etilo y el isonipecotato de etilo son intermedios disponibles comercialmente.

Las síntesis de análogos de anillo de 5 y 7 miembros de nipecotamidas (4 y 17, respectivamente) fueron preparados mediante síntesis en fase sólida utilizando intermedios pirrolidina-3-carboxilato de metilo y hexahidroazepina-3-carboxilato de metilo, para la transformación de análogos de AA2 en AA3 (Esquema AA). El pirrolidina-3-carboxilato de metilo y el hexahidroazepina-3-carboxilato de metilo se prepararon como se publicó (H. Rapoport, J. Org. Chem. 1974, 39, 893). Por ejemplo, se hizo reaccionar N-bencilhexahidroazepin-2-ona con diisopropilamida de litio/carbonato de dietilo, y este producto se redujo después con hidruro de litio y aluminio para proporcionar N-bencil-3-hidroximetilhexahidroazepina. Se eliminó el grupo bencilo por hidrogenolisis (H_2, Pd-C, MeOH), se protegió el nitrógeno (di-*t*-butildicarbonato/hidróxido sódico), y se oxidó el alcohol con trióxido de cromo para dar ácido N-Boc-hexahidroazepina-3-carboxílico. Se eliminó el grupo Boc concomitante con la esterificación a carboxilato utilizando ClH/MeOH para proporcionar hexahidroazepina-3-carboxilato de metilo.

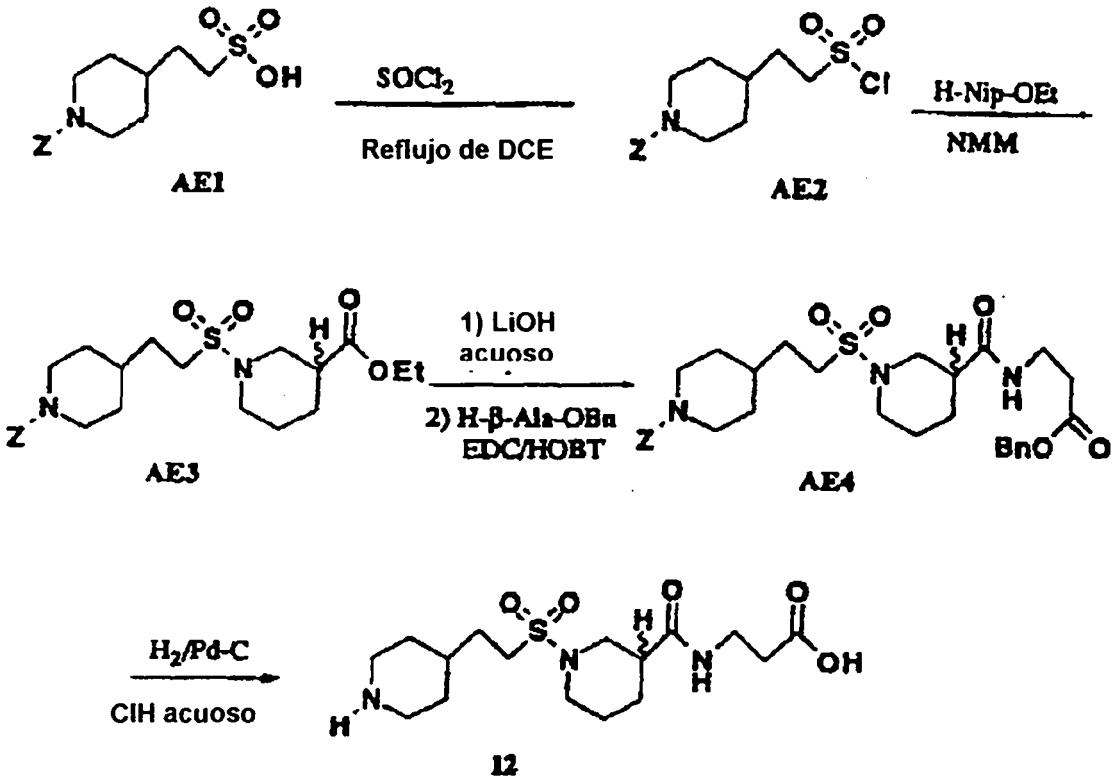
Se preparó la sulfonamida 12 como se muestra en el Esquema AE. Se aisló el intermedio AE1 en dos etapas a partir de ácido 4-piridinoetanosulfónico, por hidrogenación/protección como se describió (J. I. DeGaw, J. Heterocyclic Chem. 1966, 3, 90), y después se cloró utilizando condiciones estándar con cloruro de tionilo (P. J. Hearst, Org. Syn. 1950, 30, 58) para dar AE2. Después, el intermedio AE2 fue llevado a cabo hacia el producto final, utilizando síntesis estándar en fase solución (W. J. Hoekstra, J. Med. Chem. 1995, 38, 1.582).

El éster etílico del ácido R-(-)-nipecótico enriquecido enantioméricamente fue aislado mediante resolución quiral de la materia racémica, como su correspondiente sal de ácido D-tartárico (A. M. Akkerman, Rec Trav. Chirp. Pays-Bas, 1951, 70, 899).

Esquema AA


(Ph3P)4Pd
TMSN3
DCE
H-Nip-OC3H5
DIC/HOBT
DIEA, DMF
AA1
= Resina de 2-clorotritilo
AA2
AA3
AA4
H2NCH(Ph)CH2CO2Me
DIC/HOBT
DIEA, DMF
AA5
1) KOTMS
THF
2) AcOH
3) TFA

Esquema AE



Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una o más compuestos o sales de los mismos de la invención, como principio activo, se mezclan íntimamente con un soporte farmacéutico según técnicas de composición farmacéuticas convencionales, el cual soporte puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. Al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. De este modo, para preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los soportes y aditivos apropiados incluyen el agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y otros; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, comprimidos recubiertos con gelatina y comprimidos, los soportes y aditivos apropiados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y otros. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente soportes farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden ser recubiertos con azúcar o recubiertos entéricamente mediante técnicas estándar. Para parenterales, el soporte comprenderá agua estéril por lo general, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, con fines tales como ayudar a la solubilidad o para conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear soportes líquidos apropiados, agentes de suspensión y otros. Las composiciones farmacéuticas contendrán aquí, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y otras, una cantidad de principio activo necesaria para liberar una dosis eficaz como se describió antes. Las composiciones farmacéuticas contendrán aquí, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y otras, desde aproximadamente 0'03 mg hasta 100 mg/kg (preferido 0'1-30 mg/kg), y se pueden dar en una dosis desde aproximadamente 0'1-300 mg/kg/día (preferido 1-50 mg/kg/día). Las dosis, sin embargo, se pueden variar dependiendo de la necesidad de los pacientes, la gravedad del estado a tratar y del compuesto a emplear. Se puede emplear la utilización de administración diaria o postdosificación periódica.

Biología

Los compuestos de la presente invención interrumpen la unión a glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) y, de ese modo, inhiben la agregación plaquetaria. Tales compuestos, por lo tanto, son útiles para tratar trastornos trombóticos mediados por plaquetas tales como la trombosis arterial y venosa, el infarto agudo de miocardio, la reoclusión después de la terapia trombolítica y de la angioplastia, y diversos trastornos vaso-oclusivos. Debido a que la vía frecuente final en la agregación plaquetaria normal es la unión de fibrinógeno a GPIIb/IIIa expuesta activada, la inhibición de esta unión representa un enfoque antitrombótico factible. El receptor se activa por estímulos tales como ADP, colágeno, y trombina exponiendo dominios de unión a dos diferentes regiones peptídicas de fibrinógeno: Arg-Gly-Asp (RGD) de la cadena α y 400-411 de la cadena γ. Como se demostró por los resultados de los estudios

farmacológicos descritos más abajo, los compuestos de la presente invención muestran la capacidad de bloquear la unión de fibrinógeno a GPIIb/IIIa aislada (IC_{50}'s 0'0002-1'39 μM), inhiben la agregación plaquetaria *in vitro* en presencia de diversos estímulos plaquetarios (0'019-65'0 μM frente a trombina), y además, inhiben la agregación plaquetaria *ex vivo* en modelos animales.

Ensayo de unión de glicoproteína IIb/IIIa purificada en fase sólida in vitro

Una placa de microtitulación Inmunolon-2 de 96 pocillos (Dynatech-Immunolon) es recubierta con 50 μl/pocillo de GPIIb/IIIa purificada por afinidad a RGD (0'5-10 μg/ml de intervalo efectivo) en HEPES 10 mM, ClNa 150 mM, 1 mM a pH 7'4. La placa se tapa e incuba durante la noche a 4ºC. Se descarta la solución de GPIIb/IIIa y se añade 150 μl de BSA al 5% e incuba a temperatura ambiente durante 1-3 horas. Se lava la placa ampliamente con tampón Tyrode modificado. Se añade fibrinógeno biotinilado (25 μl/pocillo), a una concentración final x 2, a los pocillos que contienen los compuestos de ensayo (25 μl/pocillo). La placa se tapa e incuba a temperatura ambiente durante 2-4 horas. Veinte minutos antes de la terminación de la incubación, se añaden una gota de Reactivo A (kit de peroxidasa de rábano picante Vectastain ABC, Vector Laboratories Inc.) y una gota de Reactivo B, con mezclado, a 5 ml de mezcla de tampón Tyrode modificado, y se deja estar. Se descarta la solución de ligando y se lava la placa (5 x 200 μl/pocillo) con tampón Tyrode modificado. Se añade reactivo Peroxidasa-Biotina-Avidina Vectastain (50 μl/pocillo, como se preparó antes), y se incuba a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se descarta la solución de Vectastain y se lavan los pocillos (5 x 200 μl/pocillo) con tampón Tyrode modificado. Se añade tampón de desarrollo (10 ml de tampón fosfato/citrato 50 mM @ pH 5'3, 6 mg de *o*-fenilendiamina, 6 μl de H_2O_2 al 30%; 50 μl/pocillo) y se incuba a temperatura ambiente durante 3-5 minutos, y después se añade SO_4H_2 2N (50 μl/pocillo). Se lee la absorbancia a 490 nm. En las Tablas III y IV se muestran los resultados.

Inhibición in vitro del ensayo de agregación plaquetaria filtrada en gel e inducida por trombina

El porcentaje de agregación plaquetaria se calcula como un incremento en la transmisión de luz del concentrado plaquetario tratado con compuestos frente al concentrado plaquetario tratado con el control. Se obtiene sangre humana de donantes normales libres de fármacos, en tubos conteniendo citrato sódico 0'13M. Por centrifugación de la sangre entera, a 200xg durante 10 minutos y 25ºC, se recolecta plasma rico en plaquetas (PRP). El PRP (5 ml) se filtra en gel a través de Sepharosa 2B (50 ml de volumen de lecho), y el recuento de plaquetas se ajusta a 2 x 10^7 plaquetas por muestra. A la cubeta siliconada se añaden los constituyentes siguientes: filtrado plaquetario concentrado y tampón Tyrode modificado (ClNa 14M, ClK 0'0027 M, CO_3HNa 0'012M, PO_4HNa_2 0'76 mM, glucosa 0'0055M, 2 mg/ml de BSA y HEPES 5'0 mM @ pH 7'4) en una cantidad igual a 350 μl, 50 μl de calcio 20 Mm y 50 μl del compuesto de ensayo. Se monitoriza la agregación en un agregómetro BIODATA durante los 3 minutos después de la adición de agonista (50 μl de trombina de 1 unidad/ml). En la Tabla III se muestran los resultados.

TABLA III

Resultados In Vitro

Compuesto nº	Unión a Fibrinógeno		Agregación Plaquetaria*	
	% inh., (50 µM)	IC_{50} (µM)	% inh., (50 µM)	IC_{50} (µM)
2	93'0%	0'027	95'7%	54'0
3	81'0%	NE	26'2%	>100
12	97'0%	0'025	88'0%	15'5

* Agregación inducida por trombina de plaquetas filtradas en gel

Ejemplos

Se compraron aminoácidos protegidos de Aldrich Chemical o Bachem Bioscience Inc. De Novabiochem Corp. se obtuvieron resina de 2-clorotritilo y resina Wang. Se aislaron ésteres etílicos de ácido cicloalquiliden-3-carboxílico, enriquecidos enantioméricamente, mediante resolución quiral de la materia racémica como se publicó (A. M. Akkerman. Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 1951, 70, 899). Todos los otros productos químicos fueron comprados de Aldrich Chemical Company Inc. Las sales por adición de ácido producto final pueden ser transformadas en bases mediante cromatografía de intercambio iónico básico. Se registraron los espectros de RMN-^{1}H de alto campo en un espectrómetro Bruker AC-360 a 360 MHz, y las constantes de acoplamiento se dan en hercios. Se determinaron los puntos de fusión en un aparato para puntos de fusión Mel-Temp II, y no se corrigen. Se realizaron microanálisis en los Robertson Microlit Laboratories Inc., Madison, Nueva Jersey. En aquellos casos donde el producto es obtenido como sal, la base libre se obtiene por métodos conocidos por aquellos especializados en la técnica, por ejemplo, mediante purificación por intercambio iónico básico. En los Ejemplos y por toda esta solicitud, las abreviaturas siguientes tienen los significados recitados a continuación.

Bn o Bzl = Bencilo

Boc = t-Butoxicarbonilo

BOC-ON = 2-(t-Butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetonitrilo

BOP-Cl = Cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico

CP = compuesto

DCE = 1,2-Dicloroetano

DCM = Diclorometano

DIBAL-H = Hidruro de diisobutilaluminio

DIC = Diisopropilcarbodiimida

DIEA = Diisopropiletilamina

DMAP = 4-Dimetilaminopiridina

DMF = N,N-Dimetilformamida

EDC = Dimetilaminopropilcarbodiimida de etilo

EDTA = Ácido etilendiaminotetraacético

Et_2O = Éter dietílico

HBTU = Hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

HOBT = Hidroxibenzotriazol

i-Pr = isopropilo

KOTMS = trimetilsilanolato potásico

NMM = N-Metilmorfolina

Nip = Nipecotilo (a menos que se indique lo contrario, racémico en posición 3)

NE = no ensayado

PPT = precipitado

PTSA = Ácido *p*-toluensulfónico

TA = Temperatura ambiente

TFA = Ácido trifluoroacético

$TMSN_3$ = Azidotrimetilsilano

Z = Benciloxicarbonilo

3-(4-piperidina)propionato de alilo·HCl (precursor de AA1)

A una mezcla de ácido 3-(4-piridina)acrílico (10'0 g, 0'066 moles) y ClH acuoso (2'0 N, 50 ml), bajo una capa de nitrógeno, se añadió óxido de platino (IV) (0'54 g). Esta mezcla fue hidrogenada a 50 psi y TA durante 21 horas, filtrada a través de Celite, y evaporada para dar ácido 3-(4-piperidina)propiónico·HCl como polvo blanco (12'9 g, 99%). Este polvo se trató con alcohol alílico (50 ml) y se calentó a 50ºC durante 2 horas. Esta solución fue enfriada a TA, evaporada a aproximadamente 10 ml de volumen, y diluida con Et_2O (250 ml). Se recogió el precipitado resultante y se lavó con Et_2O para proporcionar un polvo blanco (14'5 g, 94%): RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ 8'7-9'1 (m, 2H), 5'9 (m, 1H), 5'25 (dd, J= 7, 15, 2H), 4'53 (d, J= 4, 2H), 3'21 (d, J= 8, 2H), 2'74 (t, J= 7, 2H), 2'35 (t, J= 4, 2H), 1'72 (d, J=

8, 2H), 1'5 (m, 3H), 1'3 (m, 2H); MS m/e 198 (MH^+). La capa acuosa fue ajustada a pH 2 (ClH conc.), extraída con Et_2O y evaporada hasta una espuma blanca. Se purificó la espuma mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 10%/DCM) para dar AG3. Una solución de compuesto AG3 (0'22 moles) en agua (600 ml) a TA fue ajustada a pH 7'5 utilizando KOH (3'0 N) y tratada con penicilina amidasa (91.520 unidades, Sigma). La mezcla fue agitada durante 47 horas, acidificada a pH 1 con ClH (conc.), y el precipitado resultante filtrado a través de Celite. El filtrado fue extraído con Et_2O (3 x 300 ml), concentrado a vacío, y tratado con MeOH/NH_4OH conc. (9:1). Esta solución conteniendo producto fue purificada mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente DCM/MeOH/NH_4OH, 78:18:4) para dar la sal amónica del ácido (S)-3-fenilacetamido-3-(3-piridil)propiónico (19'5 g, 58%). Este producto fue tratado con ClH (6'0 N, 292 ml), calentado a reflujo durante 5 horas, enfriado a TA, y extraído con Et_2O (3 x 200 ml). La capa acuosa fue ajustada a pH 12, concentrada a vacío, y el sólido resultante triturado con MeOH (2 x 300 ml). Se evaporó esta solución para dar aproximadamente 14 g de la sal sódica. Esta materia fue tratada con MeOH (500 ml), 2,2-dimetoxipropano (44 ml), y ClH (4N en dioxano, 84 ml), y agitada durante 90 horas a TA. Se filtró esta mezcla y el filtrado fue concentrado a vacío. El sólido blancuzco resultante fue triturado con Et_2O (2 x 150 ml) y desecado para dar compuesto AG5 (16'7 g, 96% e.e.) como sólido blanco amorfo.

Ejemplo 1

(Comparativo)

Ácido N-3-(4-piperidinopropionil)-nipecotil-(3-amino-3-fenil)propiónico·TFA (1)

Un recipiente de vidrio sinterizado de 25 ml, bajo nitrógeno, fue cargado con resina de cloruro de 2-clorotritilo (0'24 g, 0'36 mmol, Novabiochem) y DMF (5 ml). La resina se agitó con nitrógeno durante 5 minutos hasta hinchamiento, y se eliminó el DMF. La resina fue tratada secuencialmente con DMF (5 ml), DIEA (0'31 ml, 5 eq.), y 3-(4-piperidina)propionato de alilo·HCl (0'2' g, 2'4 eq.), y agitada durante 8 horas. Se retiró la solución verde oscuro resultante, y se lavó la resina con DMF (3 x 5 ml), DMF acuoso (25%, 3 x 5 ml), THF (3 x 5 ml), DCM (3 x 5 ml), y Et_2O (5 ml). La resina fue hinchada con DCE (5 ml) y tratada con una mezcla de fluoruro de tetrabutilamonio hidrato (0'28 g, 3 eq.), azidotrimetilsilano (0'38 ml, 10 eq.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0'084 g, 20% en moles), y DCE (5 ml). Se agitó la resina durante 15 horas y se retiró la solución naranja. La resina fue lavada con DCM (3 x 5 ml), DMF (3 x 5 ml), THF (3 x 5 ml), y Et_2O (5 ml). La resina fue hinchada con DMF (5 ml) y tratada con DIEA (0'18 ml, 3 eq.), nipecotato de alilo·HCl (0'17 g, 3 eq.), DIC (0'17 ml, 3 eq.), y HOBT (1 mg). Se agitó la resina durante 15 horas y después se retiró la solución de reacción. La resina fue lavada con DMF (3 x 5 ml), DMF acuoso (25%, 3 x 5 ml), THF (3 x 5 ml), DCM (3 x 5 ml), y Et_2O (5 ml). La resina fue hinchada con DCE (5 ml) y tratada con una mezcla de fluoruro de tetrabutilamonio hidrato (0'28 g, 3 eq.), azidotrimetilsilano (0'38 ml, 10 eq.), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0'084 g, 20% en moles), y DCE (5 ml). Se agitó la resina durante 15 horas y se retiró la solución naranja. La resina fue lavada con DCM (3 x 5 ml), DMF (3 x 5 ml), THF (3 x 5 ml), y Et_2O (5 ml). La resina fue hinchada con DMF (5 ml) y tratada con DIEA (0'18 ml, 3 eq.), D,L-3-amino-3-fenilpropionato de metilo·HCl (0'23 g, 3 eq.), DIC (0'17 ml, 3 eq.), y HOBT (1 mg). Se agitó la resina durante 17 horas y después se retiró la solución de reacción. La resina fue lavada con DMF (3 x 5 ml), DMF acuoso (25%, 3 x 5 ml), THF (3 x 5 ml), DCM (3 x 5 ml), y Et_2O (5 ml). La resina fue hinchada con THF (5 ml) y tratada con una solución de KOTMS (0'23 g, 10 eq.) y THF (2 ml). Se agitó la resina durante 18 horas y después se retiró la solución de reacción. La resina fue lavada con DMF (3 x 5 ml), ácido acético/THF (1:1 dos veces), DMF acuoso (25%, 3 x 5 ml), THF (3 x 5 ml), DCM (3 x 5 ml), y Et_2O (5 ml). La resina se trató con TFA/DCM (1:1, 10 ml), se agitó durante 15 minutos, y se recogió la solución roja resultante. Esta solución fue evaporada y el aceite resultante triturado con Et_2O (3 x 5 ml) y desecado para proporcionar el compuesto 1 como un vidrio transparente (0'11 g): RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ 8'6 (m, 1H), 8'42 (d, J= 7, 1H), 8'2 (m, 1H), 7'3 (m, 3H), 7'2 (m, 2H), 5'18 (d, J= 6, 1H), 4'3 (m, H), 3'7 (m, 1H), 3'2 (m, 3H), 2'8 (m, 2H), 2'6 (m, 2H), 2'3 (m, 5H), 1'1-1'9 (m, 11H); MS m/e 416 (MH^+).

Utilizando las mismas técnicas generales de síntesis en fase sólida descritas en el Ejemplo 1, se fabricaron los compuestos de los ejemplos indicados conforme al Esquema AA, como se narra en el ejemplo concreto.

Ejemplo 2

Ácido N-(4-piperidinometilaminocarbonil)-nipecotil-(3-amino-2-metil)propiónico·TFA (2)

Se preparó el compuesto 2 como se muestra en el Esquema AA. 4-piperidinometilamina unida a resina (0'36 mmoles) fue hinchada con DCE (5 ml), tratada con *p*-nitrofenilcloroformiato (0'36 mmoles) y DIEA (0'36 mmoles), agitada durante 1 hora, y se retiró el disolvente. La resina fue lavada (ver Ejemplo 1), hinchada con DCE (5 ml), tratada con nipecotato de alilo·HCl (0'36 mmoles) y DIEA (0'72 mmoles), y se agitó durante 16 horas. Se retiró el disolvente, se lavó la resina (ver Ejemplo 1), y el éster alílico se escindió en el ácido correspondiente (ver Ejemplo 1). La resina fue hinchada con DMF (5 ml), el ácido acoplado con 3-amino-2-metilpropionato de metilo (0'36 mmoles), y se completó la síntesis como se muestra en el Ejemplo 1. Se aisló el compuesto 2 como un vidrio transparente (0'11 g): RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 3'9 (m, 2H), 3'2 (m, 4H), 3'10 (d, J= 7, 2H), 2'9 (m, 3H), 2'6 (m, 2H), 2'3 (m, 1H), 1'9 (m, 4H), 1'7-1'9 (m, 5H), 1'3-1'5 (m, 5H), 1'11 (d, J= 7, 3H); MS m/e 355 (MH^+).

Ejemplo 3

Éster α-metílico del ácido N-(4-piperidinometiloxicarbonil)-nipecotil-D-aspártico·TFA(3)

Se preparó el compuesto 3 como se muestra en el Esquema AA. 4-piperidinometanol unido a resina (0'36 mmoles) fue hinchado con DCE (5 ml), tratado con *p*-nitrofenilcloroformiato (0'36 mmoles) y DIEA (0'36 mmoles), agitado durante 1 hora, y se retiró el disolvente. La resina fue lavada (ver Ejemplo 1), hinchada con DCE (5 ml), tratada con nipecotato de alilo·HCl (0'36 mmoles) y DIEA (0'72 mmoles), y se agitó durante 16 horas. Se retiró el disolvente, se lavó la resina (ver Ejemplo 1), y el éster alílico se escindió en el ácido correspondiente (ver Ejemplo 1). La resina fue hinchada con DMF (5 ml), el ácido acoplado con H-D-Asp(OBn)-OMe (0'36 mmoles), y se completó la síntesis como se muestra en el Ejemplo 1. Se aisló el compuesto 3 como un vidrio amarillo (0'019 g): RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 4'8 (m, 2H), 3'9 (m, 3H), 3'70 (d, J= 9, 4H), 3'39 (s, 3H), 3'3 (m, 2H), 2'9 (m, 4H), 2'8 (m, 2H), 1'9 (m, 4H), 1'7 (m, 2H), 1'4 (m, 4H): MS m/e 400 (MH^+).

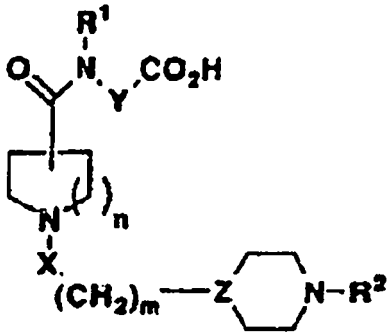
Ejemplo 4

Ácido N-3-(4-piperidinoetanosulfonil)-nipecotil-3-aminopropiónico·HCl (12)

Se preparó el compuesto 12 como se muestra en el Esquema AE. Se sintetizó el intermedio AE1 mediante el procedimiento siguiente. Se disolvió ácido 2-(4-piridina)etanosulfónico (3'0 g, 0'016 moles) en ClH acuoso (2'0 N, 12 ml), y esta solución se trató con dióxido de platino (0'13 g) y se hidrogenó a 50 psi y TA durante 18 horas. Esta mezcla fue filtrada a través de Celite y evaporada para proporcionar ácido 2-(4-piperidina)etanosulfónico·HCl (3'5 g, polvo blanco). Se disolvió este polvo en THF acuoso (1:1, 70 ml) a TA y se trató con NMM (3'7 ml, 2'2 eq.) y cloroformiato de bencilo (2'2 ml, 1 eq.). Se agitó esta mezcla durante 15 horas, se acidificó con ácido cítrico acuoso, y se extrajo con $CHCl_3$ (2 x 100 ml). La capa orgánica se desecó con SO_4Na_2, y se evaporó para proporcionar ácido 2-(4-N-Z-piperidina)etanosulfónico (2'75 g, aceite dorado). Este aceite fue transformado en el producto final 12 en cinco etapas sintéticas (Esquema AE, W. J. Hoekstra, J. Med. Chem. 1995, 38, 1.582) y aislado como un vidrio transparente (0'060 g): RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ 8'9 (m, 1H), 8'6 (m, 1H), 3'5 (m, 2H), 3'1-3'3 (m, 4H), 3'0 (m, 2H), 2'6-2'8 (m, 4H), 2'3 (m, 3H), 1'65-1'9 (m, 5H), 1'6 (m, 3H), 1'2-1'4 (m, 5H); MS m/e 376 (MH^+).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula siguiente:



en donde el grupo $C(O)N(R^1)YCO_2H$ está unido al azaciclo central en la posición 3; el valor de n es 2; R^1 es H; R^2 es H; Z es CH; y m, X e Y se seleccionan de una de las tres combinaciones siguientes:

m es 1, X es NHCO e Y es CH_2CHMe;

m es 1, X es OC(O) e Y es (*R*)-$CH(CO_2Me)CH_2$; y

m es 2, X es SO_2 e Y es CH_2CH_2.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso para tratar trastornos trombóticos mediados por plaquetas.

3. Una composición para tratar trastornos trombóticos mediados por plaquetas, comprendiendo el compuesto de la reivindicación 1 en una cantidad eficaz para tratar tales trastornos, en combinación con un soporte farmacéuticamente admisible.

4. La composición de la reivindicación 3, en donde la cantidad es 0’1-300 mg/kg/día.