

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 725**

51 Int. Cl.:

C07D 213/55 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.1997 E 08075675 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2012 EP 1988078**

54 Título: **Derivados de carboxamida de pírrolidina, piperidina y hexahidroazepina para el tratamiento de trastornos de la trombosis**

30 Prioridad:

01.05.1996 US 16675 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

25.02.2013

73 Titular/es:

**ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.
(100.0%)**

**U.S. ROUTE NO. 202
RARITAN, NJ 08869-0606, US**

72 Inventor/es:

**COSTANZO, MICHAEL J.;
HOEKSTRA, WILLIAM J. y
MARYANOFF, BRUCE E.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 396 725 T3

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).

DESCRIPCION**DERIVADOS DE CARBOXAMIDA DE PIRROLIDINA, PIPERIDINA Y HEXAHIDROAZEPINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE LA TROMBOSIS**

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

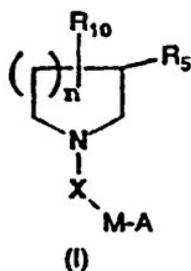
La agregación plaquetaria constituye la respuesta hemostática inicial para cortar la hemorragia inducida por lesión vascular. Sin embargo, la extensión patológica de este proceso hemostático normal puede conducir a la formación de trombos. La vía frecuente final en la agregación plaquetaria es la unión 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, 400-411) de la cadena β . 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 IC₅₀ de 0'094 μ M 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 demuestra por los resultados de los estudios farmacológicos descritos en la Patente Europea 0 923 555, los compuestos de la presente invención muestran la capacidad de bloquear la unión de fibrinógeno a GPIIb/IIIa aislada (IC₅₀'s 0'0002-1'39 μ M), inhiben la agregación plaquetaria in vitro en presencia de diversos estímulos plaquetarios (0'019-65'0 μ M frente a trombina), y además, inhiben la agregación plaquetaria in vivo en modelos animales. Adicionalmente, estos agentes exhiben eficacia en modelos animales de trombosis como sus progenitores habían demostrado ("Nipecotoc Acid Derivatives As Antithrombotic Compounds", solicitud n° 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).

DIVULGACION DE LA INVENCION

La invención se refiere a un proceso como se establece en las reivindicaciones 1 y 2 y un compuesto como se establece en la reivindicación 3.

La presente divulgación también está dirigida en general a compuestos representados por la siguiente fórmula general (I):

45



50

55

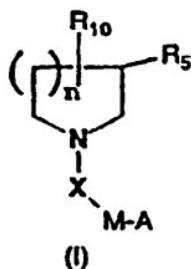
donde A, X, M, R₅, R₁₀ y n son en lo sucesivo como se ha definido. Estos inhibidores de la agregación plaquetaria son útiles para tratar trastornos trombóticos mediados por las plaquetas como la trombosis arterial y venosa, el infarto de miocardio agudo, la reoclusión posterior a la terapia trombolítica y la angioplastia, inflamación, angina inestable, y una variedad de trastornos vaso-oclusivos. Estos compuestos son también útiles como antitrombóticos usados en conjunción con terapia fibrinolítica (por ejemplo t-PA o estreptoquinasa). también se divulgan en la presente composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

60

DESCRIPCION DETALLADA

65

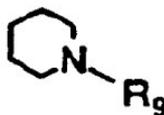
Más particularmente, la presente divulgación está dirigida a compuestos de la siguiente fórmula (I):



15 en donde M es $(CH_2)_m$ o piperidina-1-il;

en donde A es seleccionado de cualquiera de piperidina-2-il, piperidina-3-il, piperidina-4-il, piperazina-1-il, pirrolidina-2-il, pirrolidina-3-il, NHR^2 , o

20



25

en donde R_9 es seleccionado de cualquiera de H, alquilo, $CH(NH)$, $CMe(NH)$ o acilo, preferiblemente R_9 es hidrógeno;

30 en donde R_{10} es H o $C(O)N(R^1)YZ$

en donde R_1 es seleccionado de H o cicloalquilo;

35 en donde R^2 es seleccionado de cualquiera de H, alquilo o acilo. Preferiblemente R^2 es hidrógeno;

40 en donde R_5 es H o $C(O)NHQ(CHW)_rCO_2R_8$; en donde Q es seleccionado de CH_2 , CH-arilo, CH-heteroarilo, CH-heteroarilo sustituido o CH-alquilo, preferiblemente Q es CH_2 , CH-heteroarilo sustituido o CH-heteroarilo; W es seleccionado de H o $N(R_6)T-R_7$, preferiblemente W es H cuando Q es CH, y $N(R_6)-T-R_7$ cuando Q es CH_2 ; en donde R_6 es seleccionado de cualquiera de H, alquilo o acilo; preferiblemente R_6 es hidrógeno, T es seleccionado de C(O), C(N-CN) o SO_2 , preferiblemente T es C(O) y R_4 es seleccionado de cualquiera de alquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, o aminoalquilo; y R_8 es seleccionado de H, alquilo o aralquilo; preferiblemente R_8 es H,

en donde m es un entero 1, 2, ó 3. Preferiblemente m es 1 ó 2;

45 en donde X es seleccionado de cualquiera de C(O), C(O)O, C(O)NH, CH_2 , o SO_2 ;

en donde n es un entero 1, 2 ó 3;

50 en donde r es 0 ó 1;

en donde R^1 es seleccionado de H o cicloalquilo;

55 en donde Y es seleccionado de cualquiera de $(CH_2)_p$, $CH(R^3)(CH_2)_q$, $(CH_2)_qCH(R^3)$, $(CH(COR^4)CH_2)_q$, $(CH_2)_qCHOH$ o piperidina-3-ácido carboxílico; con la condición de que cuando Y es $(CH_2)_p$ y p es 2, X es distinto a C(O) o cuando X es C(O) entonces R^1 es distinto a H o R^2 es distinto a H, y con la condición de que cuando Y es $(CH(CO_2R^4)CH_2)_q$, X es distinto a C(O) o CH_2 ;

en donde p es 2 ó 3;

60 en donde q es 1, 2, ó 3. Preferiblemente, q es 1.

en donde R^3 es alquilo, C_2-C_8 alquino, arilo, aralquilo o heteroarilo;

en donde R^4 es H o alquilo o cicloalquilo. Preferiblemente, R^4 es hidrógeno.

65 en donde Z es CO_2H , CO_2 alquilo, SO_3H , PO_3H_2 , o 5-tetrazol; siempre que al menos uno de R_5 y R_{10} sea hidrógeno;

o el enantiómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Preferiblemente, el grupo C(O)N(R¹)YZ está unido al anillo de carbono del azaciclo central en la posición 3-
ó 4- (posición 4 cuando es más grande que un anillo de cinco miembros), y más preferiblemente la posición 3.

10 Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario el alquilo y el alcoxi ya sean usados solos
o como parte de un grupo sustituyente, incluyen cadenas rectas y ramificadas que tienen 1-8 carbonos. por ejemplo
los radicales de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, 3-
(2metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo y 2 -metilpentilo. Los radicales de alcoxi son
éteres de oxígeno formados de los grupos alquilo de cadena recta o ramificada anteriormente descritos. Los grupos
de cicloalquilo contienen 5-8 carbonos de anillo y preferiblemente 6-7 carbonos.

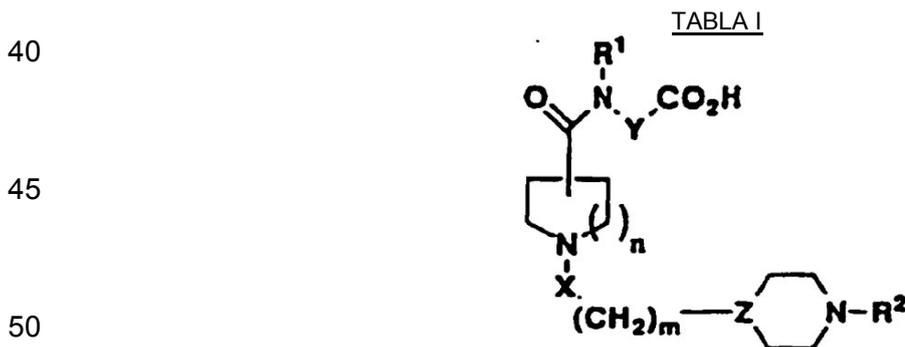
15 El término "arilo", "heteroarilo" o "heteroarilo sustituido" como se usa en la presente solo o en combinación
con otros términos indica grupos aromáticos o heteroaromáticos como fenilo, naftilo, piridilo, tienilo, furanilo, o
quinolino en donde el sustituyente es un grupo alquilo. El término "aralquilo" significa un grupo alquilo sustituido con
un grupo arilo.

20 El término "acilo" como se usa en la presente significa un radical orgánico que tiene 2-6 átomos de carbono
derivados de un ácido orgánico por la eliminación del grupo hidroxilo.

25 Los compuestos de la presente invención y divulgación también pueden estar presentes en la forma de una
sal farmacéuticamente aceptable. La sal farmacéuticamente aceptable generalmente toma una forma en la que el
nitrógeno en el sustituyente de la 1-piridina (pirrolidina, piperazina) está protonado con un ácido inorgánico u
orgánico. Los ácidos orgánicos o inorgánicos representativos incluyen el clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico,
perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico,
tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metasulfónico, hidroxitanesulfónico, bencenosulfónico, oxálico, pamoico, 2-
naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico o triluoroacético.

30 Los compuestos particularmente preferidos de la presente divulgación incluyen los compuestos mostrados
en la Tabla I, donde "Subst" indica la posición de unión del grupo C(O)N(R¹)YCO₂H al azaciclo central y donde la
letra "R" después del numeral "3" indica la configuración absoluta (reglas de Cahn-Ingold-Prelog). Los numerales
que no tienen ninguna configuración especificada son mezclas racémicas.

35 Los compuestos que están marcados con un asterisco* contienen un grupo de AG4. Todos los otros
ejemplos están incluidos solamente con propósitos de referencia.



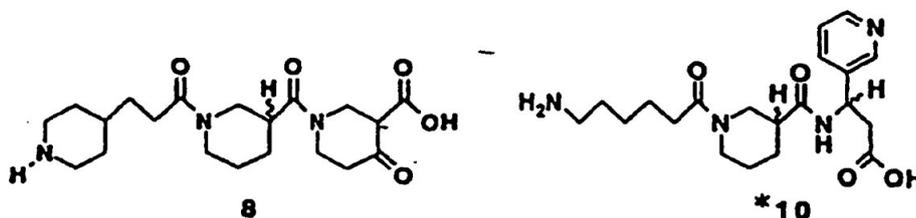
#	Subst	m	n	X	R ¹	R ²	Y	Z	
55	1	3	2	2	C(O)	H	H	CH(Ph)CH ₂	CH
	2	3	1	2	NHCO	H	H	CH ₂ CHMe	CH
	3	3	1	2	OC(O)	H	H	(R)-CH(CO ₂ Me)CH ₂	CH
	4	3	2	1	C(O)	H	H	CH(3-Me-Ph)CH ₂	CH
60	5	4	2	2	C(O)	H	H	CH(Me)CH ₂	CH
	6	4	2	2	C(O)	H	H	CH(4-CO ₂ H-Ph)CH ₂	CH
	7	3	2	2	C(O)	H	Me	CH ₂ CH ₂	CH
	8	Ver estructura							
65	9	3	2	2	C(O)	H	H	CH(Me ₃ Si-etinil)CH ₂	CH
	* 10	Ver estructura							

(continuada)

#	Subst	m	n	X	R1	R2	Y	Z	
5	11	3R	2	2	CO	H	H	CH ₂ CH(OH)	CH
	12	3	2	2	SO ₂	H	H	CH ₂ CH ₂	CH
	13	Ver estructura							
	14	3	2	2	CO	H	Me	CH(3,4-OCH ₂ O-Ph)CH ₂	N
10	15	3	2	2	CO	H	Me	CH(3-quinolinil)CH ₂	N
	16	3R	2	2	CO	H	H	SCH(3,4-OCH ₂ O-Ph)CH ₂	CH
	17	3	2	3	CO	H	H	CH(3-quinolinil)CH ₂	CH
	18	3R	2	2	CO	H	H	S-CH(3-quinolinil)CH ₂	CH
15	19	3R	2	2	CO	H	H	S-CH(t-butiletinil)CH ₂	CH
	20	3	2	2	CH ₂	H	H	S-CH(3,4-OCH ₂ O-Ph)CH ₂	CH
	*21	3R	2	2	CO	H	H	S-CH(3-pyridil)CH ₂	CH

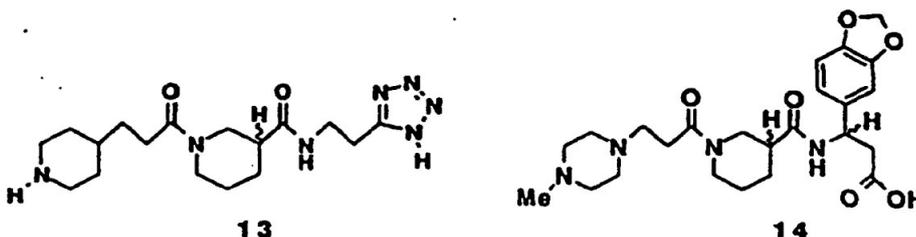
20

25



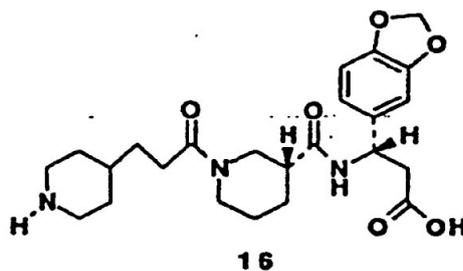
30

35



40

45



50

55

60

65

Los compuestos de la divulgación donde R₅ es H, R₁₀ es C(O)N(R¹)YZ, M es (CH₂)_m y A es piperidina-2-il, piperidina-3-il, piperidina-4-il, piperazina-1-il, pirrolidina-2-il, pirrolidina-3-il o NHR² se pueden preparar como se muestra en el Esquema AA. En este esquema el éster alílico del ácido nipecótico (ya sea mezcla racémica o enantiómero separado) se puede tratar con ácido 4-piperidinapropiónico enlazado con resina en presencia de DIC/HOBT y una amina terciaria. El éster alílico es después retirado por catálisis mediada por paladio y el proceso de acoplamiento iterativo continuado para dar un producto final en el momento de la saponificación con trimetilsilanolato potásico (por ejemplo compuesto 1). Por analogía, la urea y los reemplazos basados en uretano para la amida terciaria (compuestos 2 y 3) fueron preparados por reacción de amina de soporte sólido (alcohol) con p-nitrofenilclorofornato y después nipecotato de etilo (S. M. Hutchins, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4055).

Se prepararon intermediarios de éster de ácido 3-aminopropiónico tres-sustituidos utilizando un proceso Knoevenagel modificado (Esquema AG; E. Profft, *J. Prakt. Chem.* 1965, 30, 18) seguido por esterificación de Fischer del producto ácido (cuando no está comercialmente disponible). Estos intermediarios fueron preparados de forma enantioméricamente enriquecida por resolución de la amida de penicilina de fenilacetamidas racémicas como el intermediario AG3 (V.A: Soloshonok, *Tetrahedron: Asymmetry* 1995,6, 1601). Aquí, el R-enantiómero no deseado es hidrolizado por amidasa mientras que el S-enantiómero deseado mantiene el grupo fenilacetilo. Las resoluciones

pueden también ser realizadas en las sales (-)-efedrina de los ácidos 3N-Boc-aminopropiónicos tres-sustituídos como está publicado (J.A. Zablocki, J. Med. Chem. 1995, 38, 2378). El etil nipecotato y el etil isonipecotato don intermediarios comercialmente disponibles.

5 Las síntesis de los análogos del anillo de 5- y 7- miembros de las nipecotamidas (4 y 17, respectivamente) fueron preparadas por síntesis de fase sólida usando intermediarios metil pirrolidina-3-carboxilato y metil hexahidroazepina-3-carboxilato para la conversión análoga de AA2 y AA3 (Esquema AA). El metil pirrolidina-3-carboxilato y el metil hexahidroazepina-3-carboxilato fueron preparados como está publicado (H. Rapoport, J. Org. Chem. 1974, 39, 893). Por ejemplo, la N-bencil hexahidroazepina-2-uno fue reaccionada con diisopropilamida/dietilcarbonato de litio y este producto fue después reducido con hidruro de aluminio de litio para proporcionar N-bencil-3-hidroxi-metil-hexahidroazepina. El grupo bencilo fue eliminado por hidrogenólisis (H₂, Pd-C, MeOH), el nitrógeno protegido (hidróxido de di-*t*-butilcarbonato/sódico), y el alcohol oxidizado con trióxido de cromo para dar ácido N-Boc-hexahidroazepina-3-carboxílico. El grupo Boc fue eliminado concomitantemente con esterificación de carboxilato usando HCl/MeOH para proporcionar metil hexahidroazepina-3-carboxilato.

10 Los análogos de piperazina fueron preparados, como se ejemplifica en el Esquema AB, como está publicado (S.G. Gilbreath, J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 6172). Los tetrazoles (**13**) se prepararon de los nitrilos correspondientes usando azidotrimetilsilano/óxido de dibutilestaño como está publicado (Esquema AC; S. J. Wittenberger, J. Org. Chem. 1993, 58, 4139). Aquí, el precursor de nitrilo AC2 fue preparado por enlace de amida estándar uniendo con 3-aminopropionitrilo, y reducido en el paso sintético final usando hidrogenación mediada por dióxido de platino (W. J. Hoekstra, J. Med. Chem. 1995, 38, 1582).

15 Los análogos de la N-Metilpiperidina pueden ser preparados por las técnicas de síntesis de péptidos de fase sólida basadas en Fmoc como se muestra en el esquema AD (P. Sieber, Tetrahedron Lett. 1987, 28, 6147). Los grupos que protegen el Fmoc fueron escindidos con un 20% de piperidina/DMF, las uniones fueron efectuadas usando DIC/HOBT/DMF, y los productos finales fueron eliminados de la resina con un 95% de TFA.

20 La sulfonamida **12** fue preparada como se muestra en el Esquema AE. El intermediario AE1 fue aislado en dos pasos del ácido 4-piridinaetanosulfónico por hidrogenación/protección como se describe (J. I. DeGaw, J. Heterocyclic Chem. 1966, 3, 90), y después clorado usando condiciones de cloruro de tionilo estándares (P. J. Hearst, Org. Syn. 1950, 30, 58) para dar AE2. El intermediario AE2 fue después llevado adelante hacia el producto final usando síntesis en fase de solución estándar (W. J. Hoekstra, J. Med. Chem. 1995, 38, 1582).

25 La pipridinopropil-nipecatomida **20** fue preparada como se muestra en el Esquema AF. El éster AF1 fue Boc-prottegido usando condiciones Boc-ON estándares (D.S. Tarbell, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1972, 69, 730), y después reducido a su alcohol primario correspondiente con DiBAL-H/THF (E. Winterfeldt, Synthesis 1975, 617) para dar el intermediario AF2. Este compuesto fue convertido a su tosilato AF3 correspondiente usando *p*-TsCl (L. F. Awad, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1986, 59, 1587). El etil nipecotato fue después alquilado con intermediario AF3 usando condiciones estándares (benceno/calor; I. Seki, Chem. Pharm. Bull. Jpn. 1970, 18, 1104).

30 El éster de etilo del ácido R(-)-nipecótico enantioméricamente enriquecido fue aislado por resolución quiral del material racémico como su sal de ácido D-tartárico correspondiente (A. M. Akkerman, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 1951, 70, 899).

35

40

45

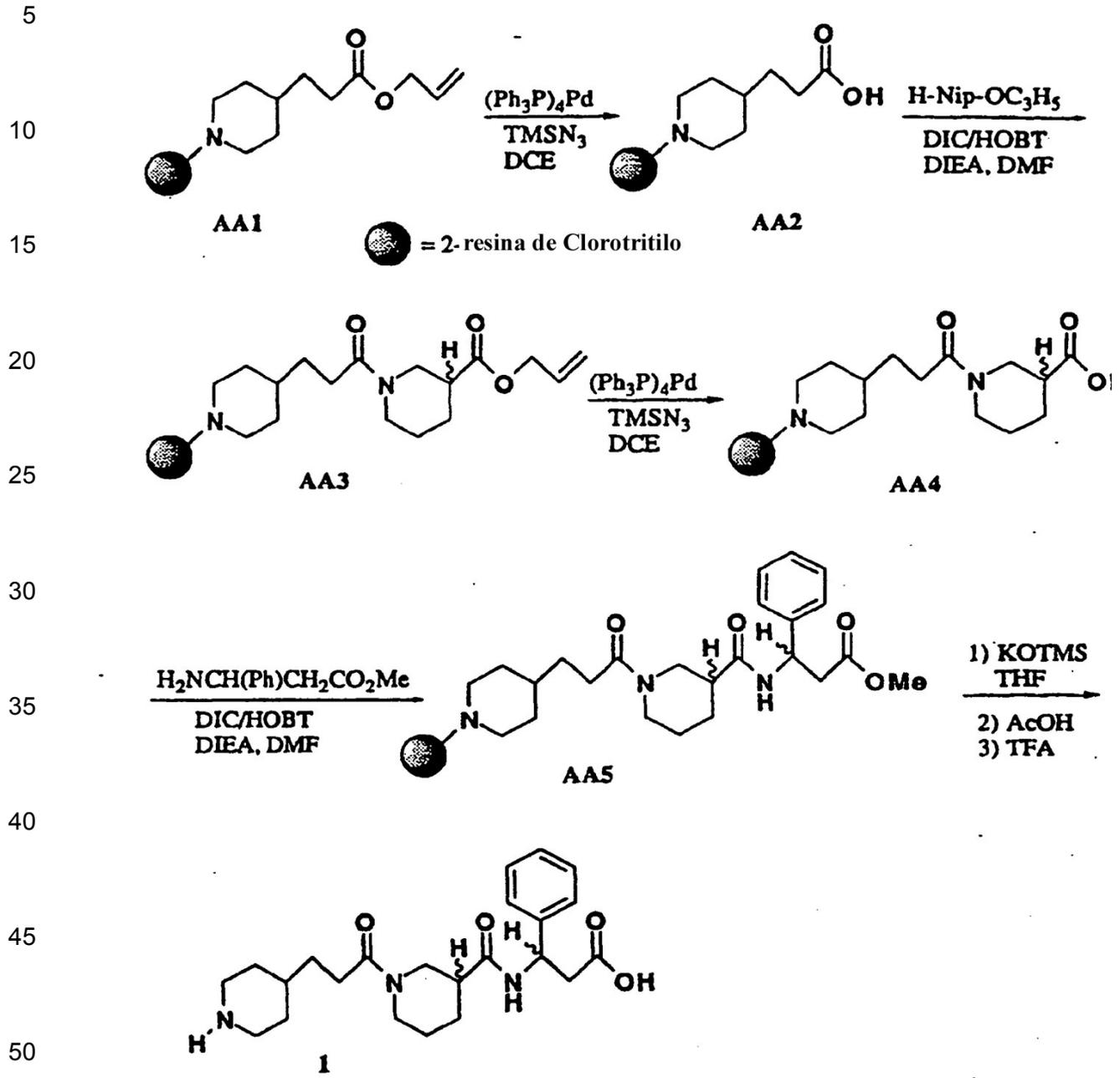
50

55

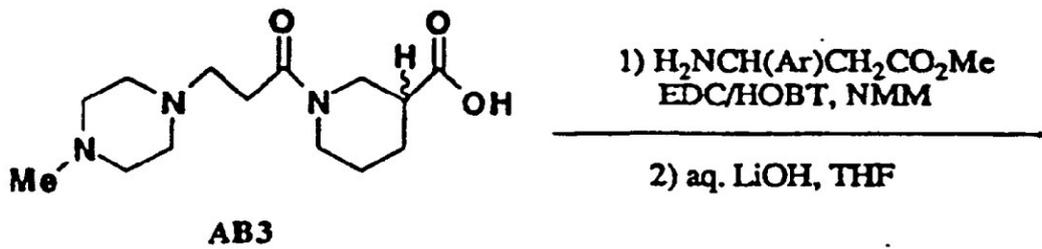
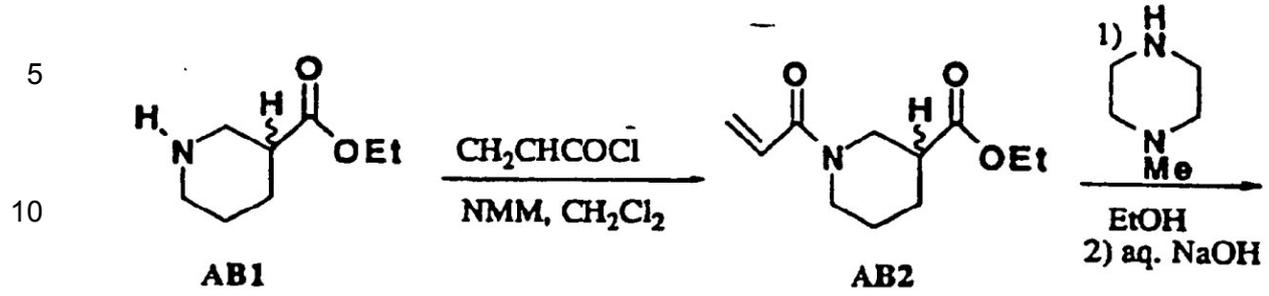
60

65

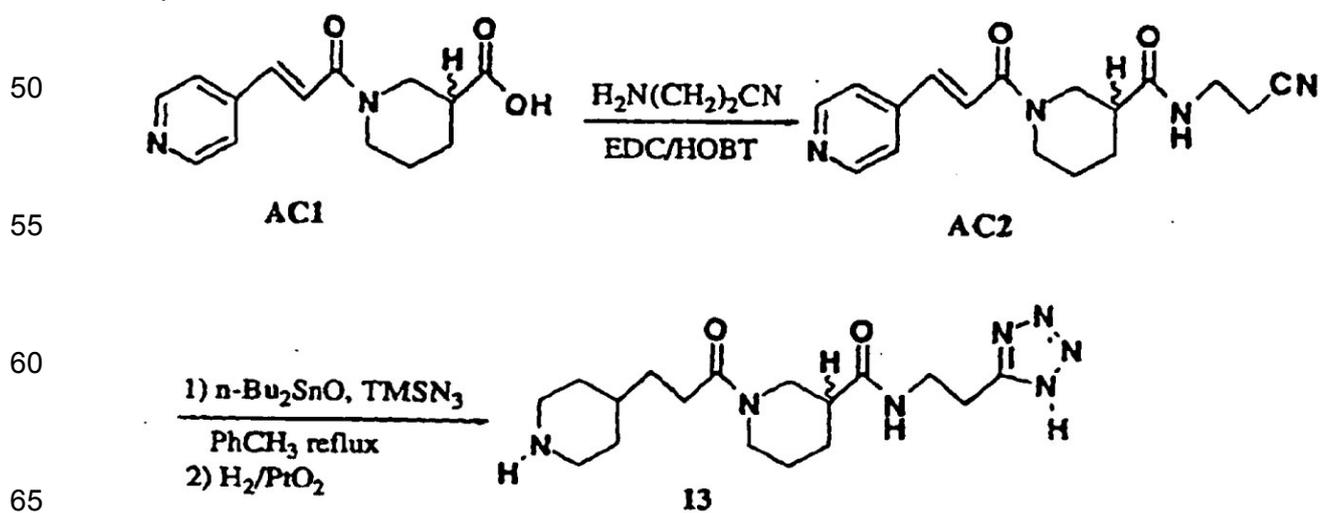
ESQUEMAAA



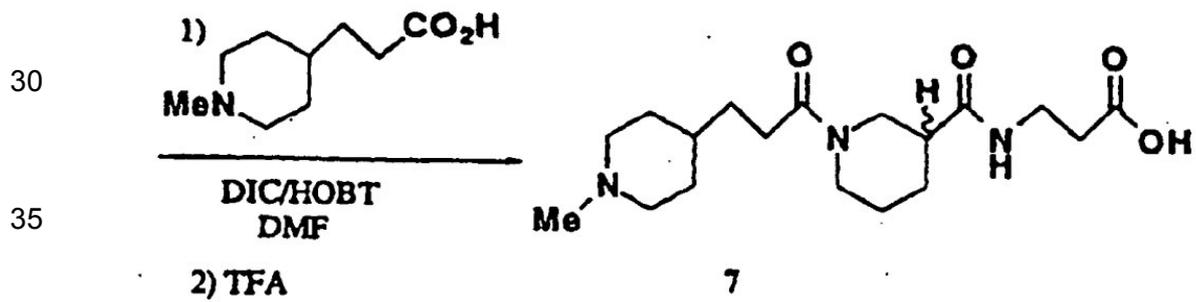
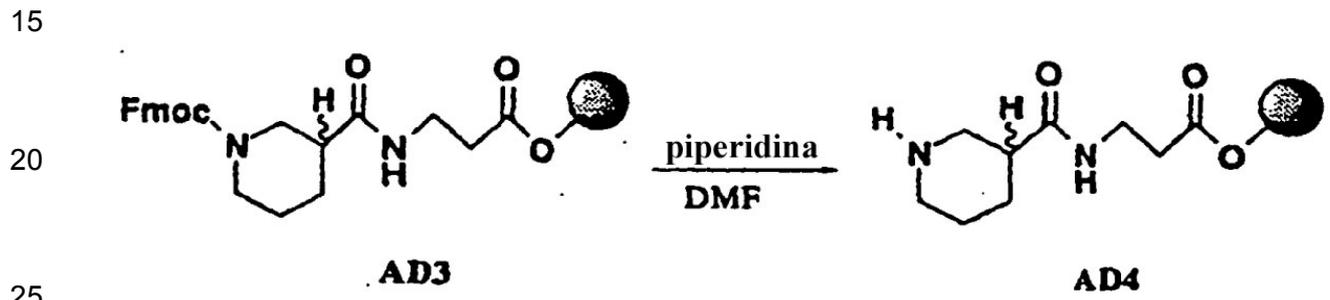
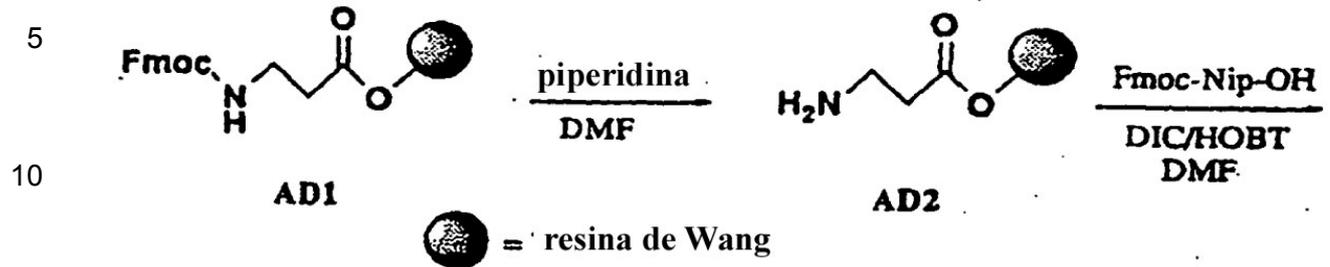
ESQUEMA AB



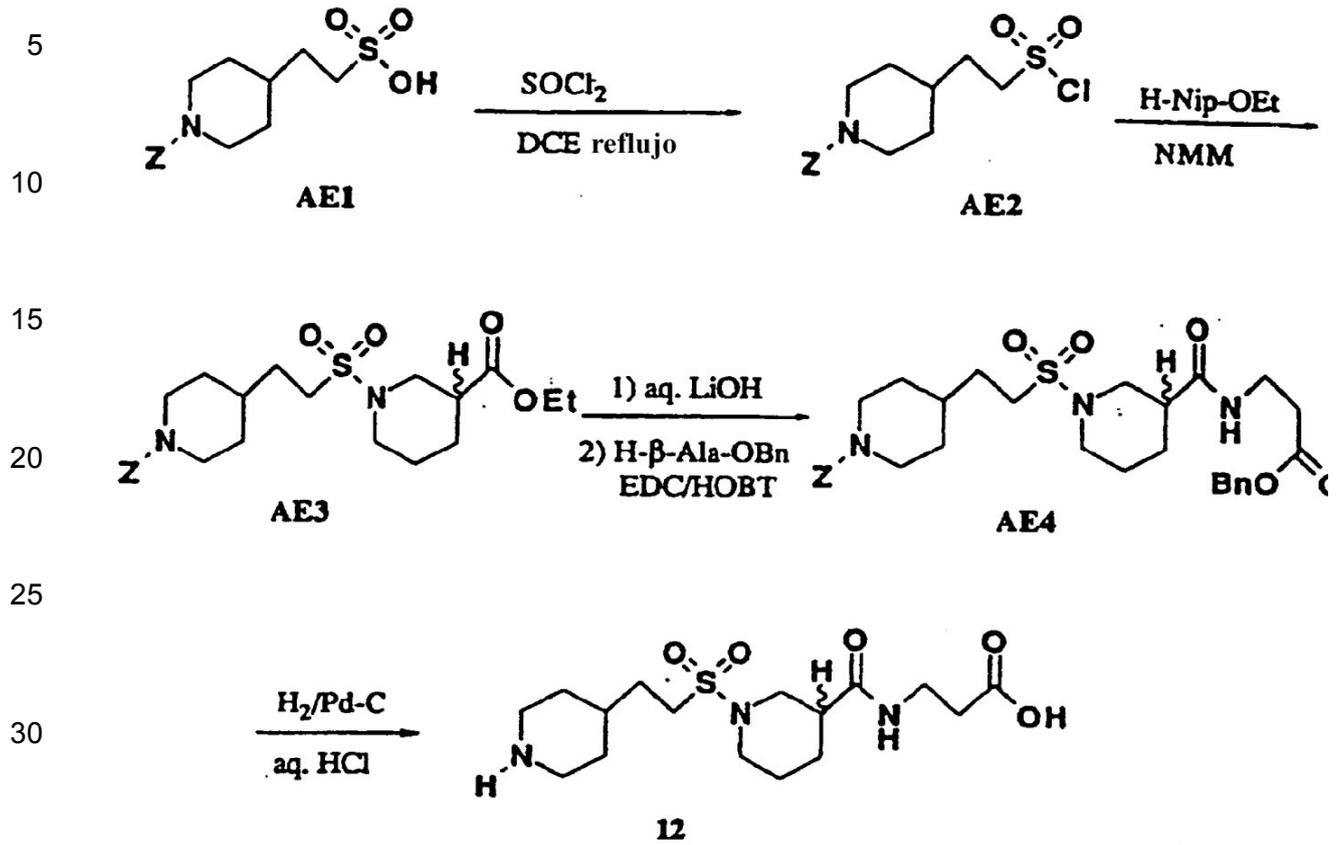
ESQUEMA AC



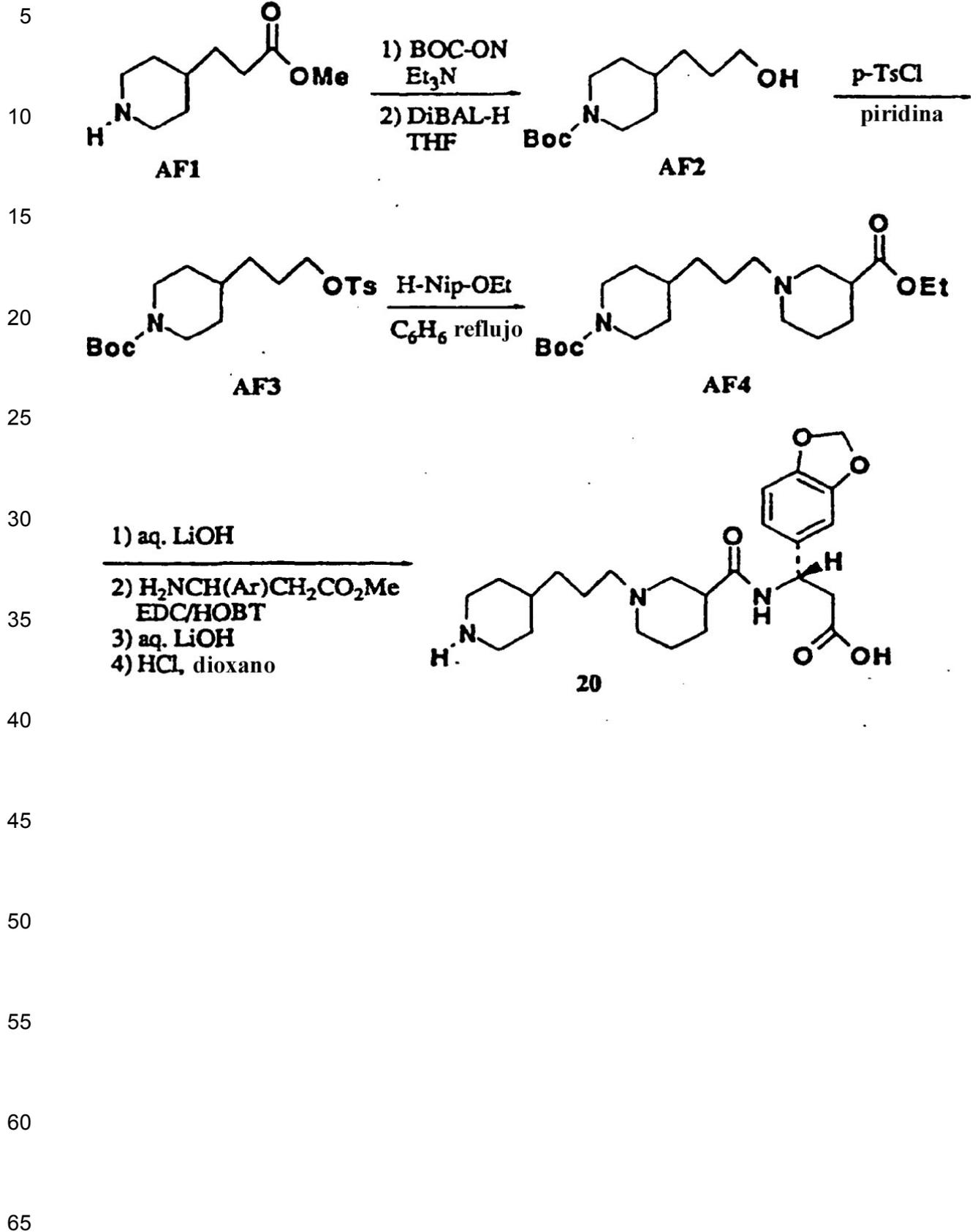
ESQUEMAAD



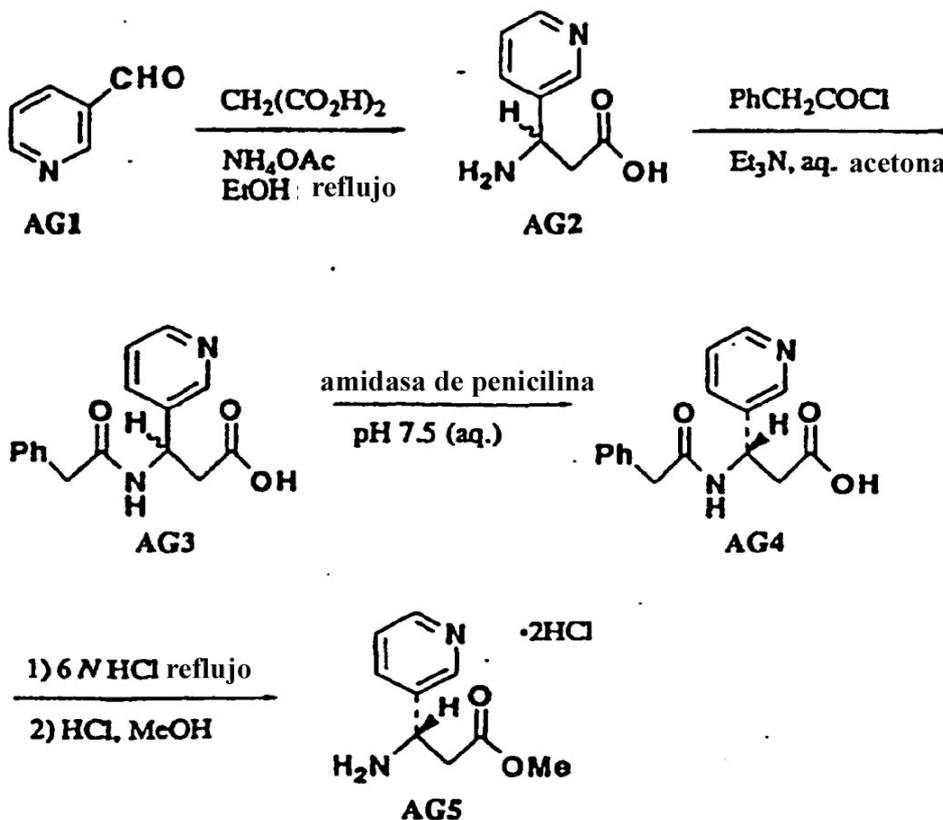
ESQUEMAAE



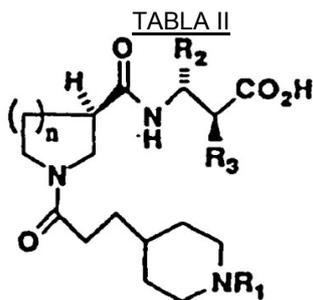
ESQUEMA AF



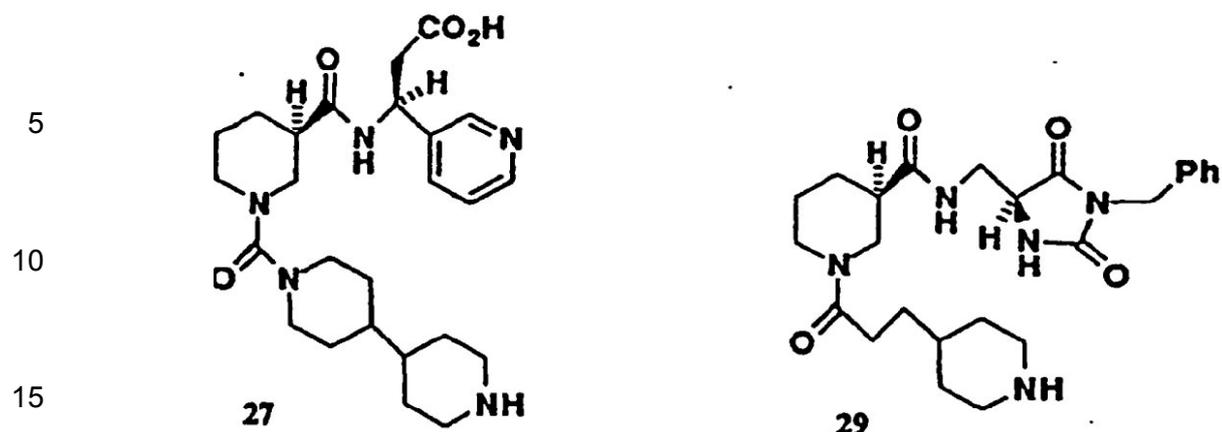
ESQUEMA AG



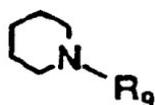
Los compuestos particularmente preferidos de la presente divulgación incluyen los compuestos mostrados en la Tabla 1 (y la Tabla 2, donde la letra "R" después del numeral "3" indica la configuración absoluta (reglas de Cahn-Ingold-Prelog).



#	n	R1	R2	R3
22	2	H	H	NHCONH(3-MeOPh)
23	2	H	H	NHCOOCH ₂ Ph
24	2	H	H	NHCOOCH ₂ (3-ClPh)
25	2	H	H	NHSO ₂ CH ₂ Ph
26	2	H	H	NHCONH(3,5-diMeOPh)
27	Ver estructura abajo			
28	2	H	H	NHCONH(2-naftilo)
29	Ver estructura abajo			
30	2	H	H	NHCONHCH ₂ CH ₂ Ph
31	2	H	6-Me-3-piridil	H
32	2	H	5-Br-3-piridil	H
33	2	CH(NH)	3-piridil	H

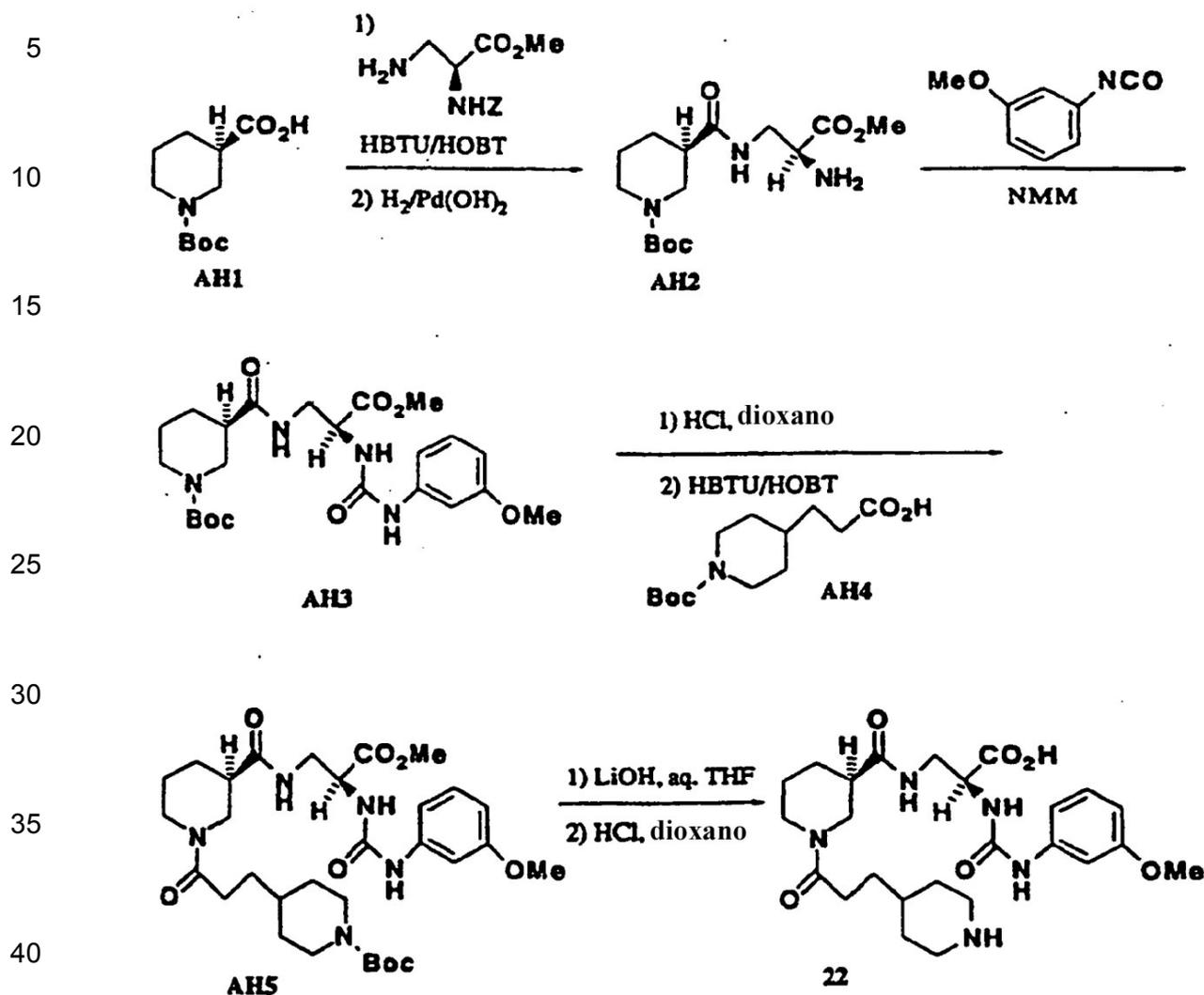


Los antagonistas del ácido diaminopropiónico en donde R_5 es $C(O)NHQ(CHW)_rCO_2R_8$, R_{10} es H, M es piperidina-1-il y A es



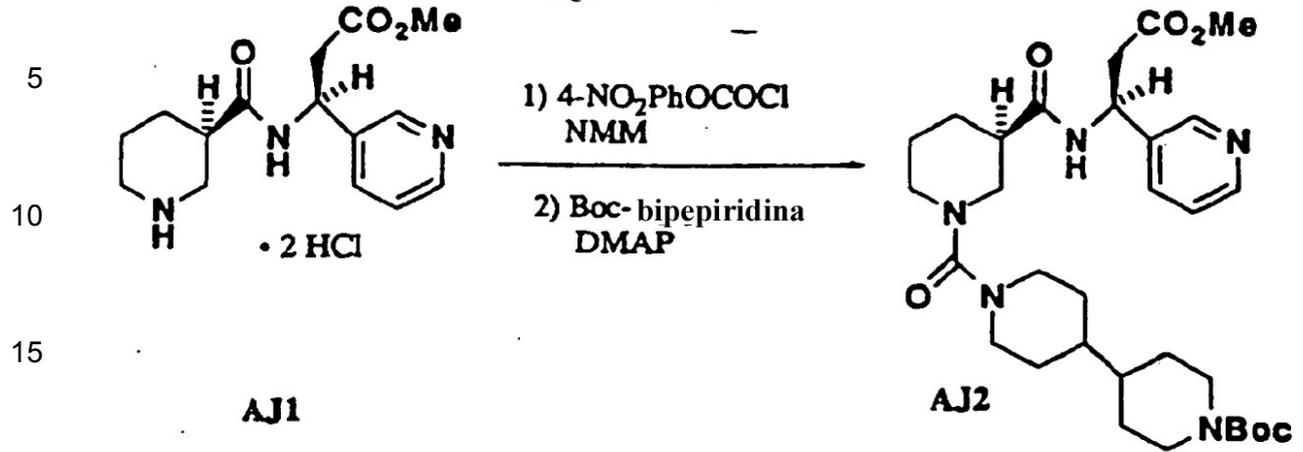
pueden ser preparados como se muestra en el Esquema AH. El metil N- α -Z-diaminopropionato fue acilado por AH1 activado con HBTU, el grupo Z eliminado por hidrogenólisis para proporcionar AH2 (para el 23 el grupo Z fue retenido), y después el amino primario resultante reaccionado con el isocianato requisito (o cloroformato de alquilo para **24**, cloruro de alquilsulfonilo para 25) para dar AH3. El grupo Boc del AH3 intermediario fue eliminado con HCl y el amino secundario resultante acilado con AH4 activado con HBTU para dar AH5. Este material fue saponificado con hidróxido de litio y el grupo Boc eliminado con HCl para dar **22**.

ESQUEMA AH

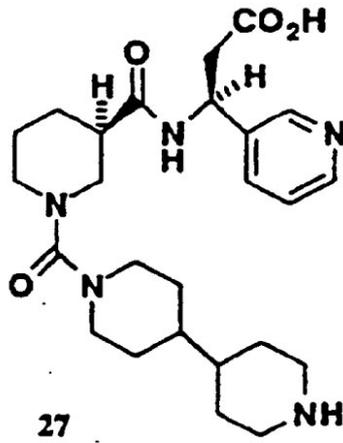


Los antagonistas basados en bipiperidina-urea pueden ser preparados como se muestra en el Esquema AJ. El intermediario AJ1 fue preparado como se describe en el esquema AG. El AJ1 fue acilado con p-nitrofenilo cloroformiato y después reaccionado con Boc-piperidina (para una síntesis, ver W. Bondinell, solicitud de patente WO 94/14776). El éster AJ2 fue saponificado con hidróxido de litio y el grupo Boc eliminado con HCl para proporcionar 27. Los intermediarios de aldehído piperidina sustituidos como el AK2 fueron preparados por reducción con hidruro de aluminio de litio de sus ésteres metílicos de ácido nicotínico (AK1) seguido por oxidación con dióxido de manganeso (Esquema AK). Los aldehídos fueron después convertidos a β-aminoácidos como se muestra en el Esquema AG. La formamidina AL3 fue preparada como se muestra en el Esquema AL. La amina AL1 fue acilada con formimidato de etilo como se describe por M. K. Scott (J. Med. Chem. 1983, 26, 534). El éster AL2 fue saponificado con 4 n HCl (RT, 20 h) para proporcionar 33. Los antagonistas del tipo β-aminoácido tres-sustituidos fueron sintetizados como se muestra en el Esquema AM. El éster 6-metil-piridil-β-amino resuelto fue acilado con AM1 activado por HBTU, y el producto acoplado tratado con HCl para proporcionar la amina AM2. La amina fue acilada con AM4 activado por HBTU, el éster saponificado, y el grupo Boc eliminado con HCl para proporcionar 31.

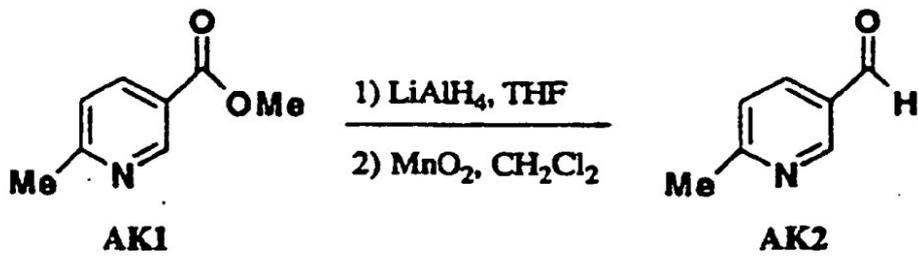
ESQUEMAAJ



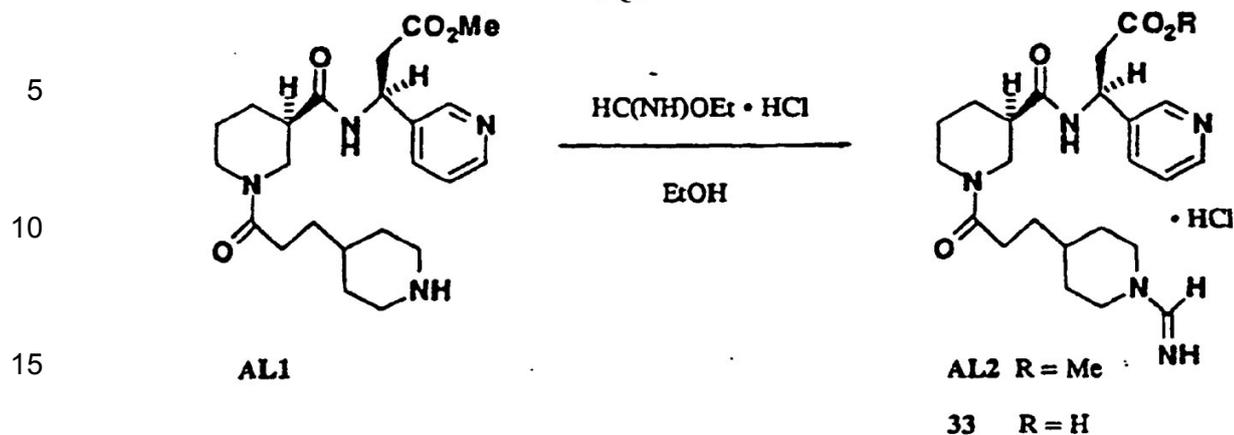
1) LiOH, aq. THF
2) HCl, dioxano



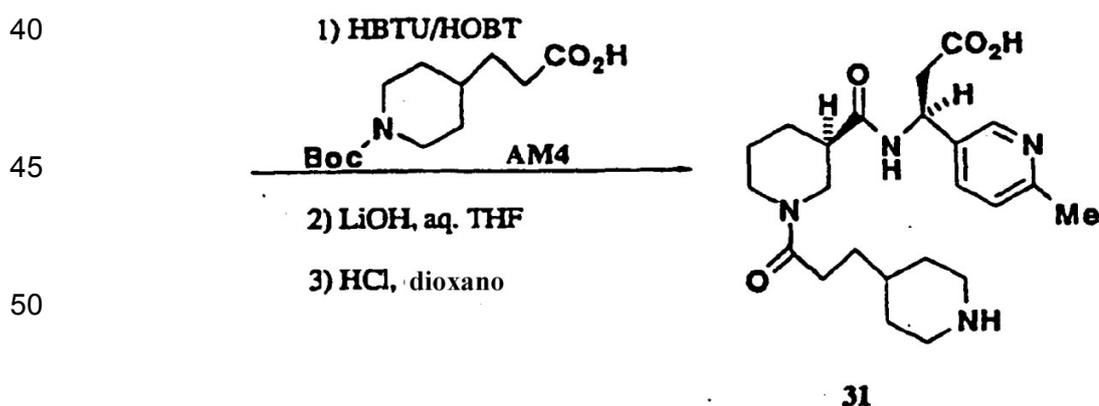
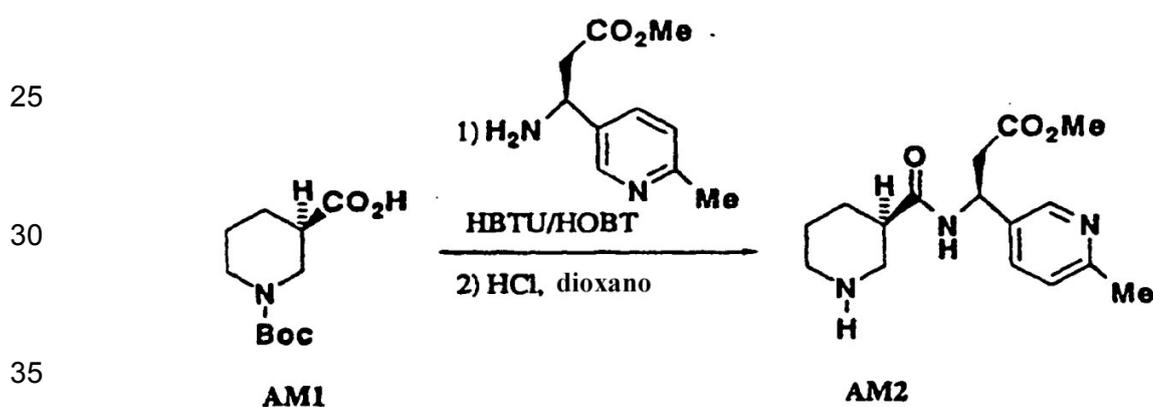
ESQUEMAAK



ESQUEMA AL



ESQUEMA AM



55

60

65

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta divulgación, uno o más compuestos de fórmula (i) o sal de los mismos como ingrediente activo, se mezclan en profundidad con un portador farmacéutico de acuerdo a las técnicas de composición farmacéuticas convencionales, el portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. En la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral se pueden emplear cualquiera de los medios farmacéuticamente habituales. Así, para las preparaciones orales líquidas, como por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para las preparaciones orales sólidas como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos, cápsulas de gelatina y pastillas, los portadores y aditivos adecuados incluyen, almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Debido a su facilidad de administración, las pastillas y las cápsulas representan la forma de unidad de

dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, las pastillas pueden ser recubiertas de azúcar o de recubrimiento entérico por técnicas estándar. Para las parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos como ayudar a la solubilidad o para la conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos apropiados, agentes suspensores y similares. Las composiciones farmacéuticas en la presente contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, pastilla, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad de ingrediente activo necesaria para administrar una dosis efectiva como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas en la presente contendrán, por unidad de unidad de dosificación, por ejemplo, pastilla, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de alrededor de 0,03 mg a 100 mg/kg (se prefiere 0,1-30 mg/kg) y pueden darse a una dosificación de de alrededor de 0,1-300 mg/kg/día (se prefiere 1-50 mg/kg/día). Las dosificaciones, sin embargo, se pueden variar dependiendo de los requisitos de los pacientes, la severidad de la condición que está siendo tratada y el compuesto que se está empleando. Se puede emplear el uso de o la administración diaria o dosificación post-periódica.

BIOLOGIA

Los compuestos de la presente divulgación 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-occlusivos. 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 en la Patente Europea 0 923 5 que han de considerarse como incluidos en la presente divulgación, los compuestos de la presente divulgación muestran la capacidad de bloquear la unión de fibrinógeno a GPIIb/IIIa aislada (IC_{50} 's 0'0002-1'39 μ M), inhiben la agregación plaquetaria in vitro en presencia de diversos estímulos plaquetarios (0'019-65'0 μ M frente a trombina), y además, inhiben la agregación plaquetaria ex vivo en modelos animales.

EJEMPLOS

Los ejemplos marcados con un asterisco * contienen un grupo del AG4. Todos los otros ejemplos están incluidos sólo con propósitos de referencia.

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 cicloalquilideno-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-1H 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 Microliit 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-fenilacetoneitrilo
 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 etilendiaminotetracético
 Et2O = 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

5 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

10 TFA = Ácido trifluoroacético

TMSN3 = Azidotrimetilsilano

Z = Benciloxicarbonilo

15 3-(4-piperidina)propionato de alilo-HCl (precursor de AA1)

A una mezcla de ácido 3-(4-piridina)acrilico (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 50°C durante 2 horas. Esta solución fue enfriada a TA, evaporada a aproximadamente 10 ml de volumen, y diluida con Et₂O (250 ml). Se recogió el precipitado resultante y se lavó con Et₂O para proporcionar un polvo blanco (14'5 g, 94%): ¹H RMN (DMSO-d₆) 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⁺).

25

* Metil (S)-3-amino-3-(3-piridilo) propionato * 2HCl (AG5)

El intermediario de fenilacetamida AG3 fue preparado usando métodos estándar como se muestra en el Esquema AG (E. Profft, J. Prakt. Chem. 1965, 30, 18). Una mezcla de AG (0,47 mol), EtOH (11 mL), NH₄OAc (0,47 mol) y complemento malónico (0,70 mol) fue calentada en reflujo durante 6 h, enfriada, y filtrada. El sólido blanco fue lavado con EtOH y MeOH y secado. Este sólido fue disuelto en 2:1 acetona/agua (360 mL), tratado con trietilamina (0,72 mol) y cloruro de fenilacetilo (0,36 mol), y agitado durante 22 h. La mezcla fue evaporada y el residuo disuelto en agua (500 mL) y ajustada a un pH 12 (1 N NaOH). La capa acuosa fue justada a un pH 2 (conc. HCl), extraída con Et₂O, y evaporada a una espuma blanca. La espuma fue purificada por cromatografía de gel de sílice (10% MeOH/DCM) para dar AG3. Una solución del compuesto AG3 (0,22 mol) en agua (600 mL) en RT se ajustó a un pH 7,5 usando KOH (3,0 N) y se trató con penicilina amidasa (91520 unidades, Sigma). Esta mezcla fue agitada durante 47 horas, acidificada a un pH 1 con HCl (conc.), y el ppt resultante se filtro a través de Celita. El filtrado fue extraído con Et₂O (3x300 mL), concentrado al vacío, y tratado con MeOH/conc. NH₄OH (9:1). Esta solución que contiene producto fue purificada por cromatografía de gel de sílice (eluyente DCM/MeOH/NH₄OH, 78:18:4) para dar sal de amonio de complemento propiónico (S)-3-fenilacetamida-3-(3-piridilo) (19,5 g, 58%). Este producto fue tratado con HCl (6,0 N, 292 mL), calentado a reflujo durante 5h, enfriado a RT, y extraído con Et₂O (3x200 mL). La capa acuosa fue ajustada a un pH 12, concentrada al vacío, y el sólido resultante triturado con MeOH (2x300 mL). Esta solución se evaporó para dar ca. 14 g de sal sódica. Este material fue tratado con MeOH (500 mL), 2,2-dimetoxipropano (44 mL), y HCl (4 N en dioxano, 84 mL), y agitado durante 90 h en RT. Esta mezcla fue filtrada y el filtrado concentrado al vacío. El sólido blanquecino resultante fue triturado con Et₂O (2 x 150 mL) y secado para dar el compuesto AG5 (16,7 g, 96% ee) como un sólido blanco amorfo.

30

35

40

45

EJEMPLO 1

50 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 Et₂O (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 Et₂O (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 Et₂O (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 Et₂O (5 ml). La resina fue hinchada con DMF (5 ml)

55

60

65

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 Et2O (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 Et2O (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 Et2O (3 x 5 ml) y desecado para proporcionar el compuesto 1 como un vidrio transparente (0'11 g): ¹H RMN (DMSO-d₆) 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): ¹H RMN (CD₃OD) 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-piperidinometiloxycarbonil)-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): ¹H RMN (CD₃OD) 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

Acido propiónico N-3-(4-Piperidinapropionil)-pirrolidina-3-carboxi-[3-amino-3-(4-tolilo)] * TFA (4)

El compuesto 3 fue preparado como se muestra en el Esquema AA. El intermediario AA2 (0,36 mmol) fue hinchado con DCE (5mL), tratado con pirrolidina-3-carboxilato - HCl metílico (0,36 mmol), DIC (0,72 mmol), y DIEA (0,72 mmol), y agitado durante 16 horas. El solvente fue retirado, la resina lavada (ver Ejemplo 1), y el éster metílico escindido al ácido correspondiente con KOTMS (ver Ejemplo 1). La resina fue hinchada con DMF (5 mL), el ácido acoplado con 3-amino-3-(4-tolilo)propionato metílico (0,36 mmol), y después se completó la síntesis como se muestra en el Ejemplo 1. El compuesto 4 fue aislado como un vidrio claro (0,0841 g): ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,19 (d, J=5, 2 H), 7,10 (d, J=5, 2 H), 5,31 (dd, J=3, 10; 1 H), 3,6 (m, 4 H), 3,3 (m, 2 H), 2,9 (m, 4 H), 2,7 (m, 2 H), 2,3 (m, 2 H), 2,1 (m, 3 H), 1,9 (m, 4 H), 1,6 (m, 4 H), 1,3 (m, 4 H); MS m/e 416 (MH⁺).

EJEMPLO 5

Acido propiónico N-3-(4-Piperidinapropionil)-isonipecotílico-(3-amino-3-metilo) * TFA (5)

El compuesto 5 fue preparado como se muestra en el Esquema AA. El intermediario AA2 (0,36 mmol) fue hinchado con DCE (5 mL), tratado con isonipecotato (0,36 mmol), DIC (0,72 mmol) y DIEA (0,72 mmol), y agitado durante 16 horas. El solvente fue retirado, la resina lavada (ver Ejemplo 1), y el éster etílico escindido al complemento correspondiente con KOTMS (ver Ejemplo 1). La resina fue hinchada con DMF (5 mL), el ácido acoplado con 3-amino-3-metilpropionato metílico (0,36 mmol), y después la síntesis se completó como se muestra en el Ejemplo 1. El compuesto 5 fue aislado como un vidrio bronceado (0,033 g): ¹H NMR (CD₃OD) δ 4,5 (m, 1 H),

4,2 (m, 1 H), 3,9 (m, 1 H), 3,3 (m, 2 H), 3,3 (m, 3 H), 3,1 (m, 1 H), 2,9 (m, 3 H), 2,7 (m, 2 H), 2,4 (m, 2 H), 2,0 (m, 2 H), 1,7 (m, 2 H), 1,5 (m, 6 H), 1,3 (m, 2 H), 1,15 (d, J=9, 3 H); MS m/e 35 (MH⁺).

EJEMPLO 6

5

Acido propiónico N-3-(4-Piperidinapropionil)-isonibecotil-[3-amino-3-(4-carboxifenilo)] · TFA (6)

El compuesto **6** fue preparado como se muestra en el Esquema **AA**. El intermediario **AA2** (0,36 mmol) fue hinchado con DCE (5 mL), tratado con isonipecotato (0,36 mmol), DIC (0,72 mmol) y DIEA (0,72 mmol), y agitado durante 16 horas. El solvente fue retirado, la resina lavada (ver Ejemplo 1), y el éster etílico escindido al complemento correspondiente con KOTMS (ver Ejemplo 1). La resina fue hinchada con DMF (5 mL), el ácido acoplado con 3-amino-3-(4-carboximetil-fenil)propionato metílico (0,36 mmol), y después la síntesis se completó como se muestra en el Ejemplo 1. El compuesto 6 fue aislado como un vidrio bronceado (0,034 g): ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,9 (m, 3 H), 7,43 (d, J=5, 2 H), 5,4 (m, 1 H), 4,5 (m, 1 H), 4,0 (m, 1 H), 3,3 (m, 4 H), 3,1 (m, 1 H), 2,9 (m, 2 H), 2,7 (m, 2 H), 2,7 (m, 1 H), 2,5 (m, 4 H), 2,0 (m, 2 H), 1,2-1,9 (m, 10 H); MS m/e 460 (MH⁺).

EJEMPLO 7

20

Acido N-3-(4-N-Metil-piperidinapropionil)-nipecotil-3-aminopropiónico · TFA (7)

El compuesto **7** fue preparado como se muestra en el Esquema AD. El Fmoc-β-Ala enlazado a resina (1 mmol) fue tratado con un 20% de piperidina/DMF (10 mL), agitado durante 2 horas, y el solvente fue eliminado. La resina fue lavada con DMF, hinchada con DMF (10 mL), y tratada con ácido Fmoc-nipecótico (1 mmol), DIC (2 mmol), y DIEA (1 mmol). La resina fue agitada durante 16 horas, el solvente eliminado, y la resina lavada con DMF y DCM. La resina fue tratada con un 20% de de piperidina/DMF (10 mL) durante 2 horas, el solvente eliminado, y la resina lavada con DMF. La resina fue hinchada con DMF (10 mL), tratada con ácido 4-N-metilpiperidinapropiónico (1 mmol), DIC (2 mmol), y DIEA (1 mmol), y agitada durante 16 h. El solvente fue retirado y la resina lavada con DMF y DCM. La resina fue escindida con un 95% de TFA (10 mL) y el TFA evaporado para proporcionar 7 como un polvo blanco (0,26 g): mp 172-177 ° C: ¹H NMR (COCl₃) δ 4,4 (m, 1 H), 3,7 (m, 1 H), 3,4 (m, 1 H), 3,2 (m, 1H), 3,1 (m 1 H), 2,7 (m, 2 H), 2,3 (m, 6 H), 2,21 (s, 3 H), 1,9 (m, 4 H), 1,3-1,8 (m, 10 H); MS m/e 354 (MH⁺).

EJEMPLO 8

35

Acido N-3-(4-piperidinapropionil)-nipecotil-4oxinopecótico · TFA (8)

El compuesto **8** fue preparado como se muestra en el Esquema **AA**. El intermediario **AA2** (0,36 mmol) fue hinchado con DCE (5 mL), tratado con nipecotato etílico (0,36 mmol), DIC (0,72 mmol) y DIEA (0,72 mmol), y agitado durante 16 horas. El solvente fue retirado, la resina lavada (ver Ejemplo 1), y el éster etílico escindido al ácido correspondiente con KOTMS (ver Ejemplo 1). La resina fue hinchada con DMF (5 mL), el ácido acoplado con 4-oxo-nipecotato (0,36 mmol), y después la síntesis se completó como se muestra en el Ejemplo 1. El compuesto 8 fue aislado como un vidrio claro (0,04 g): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,5 (m, 1 H), 8,2 (m, 1 H), 6,5 (m, 1 H), 4,3 (m, 1 H), 3,4-3,8 (m, 4 H), 3,2 (m, 2 H), 3,0 (m, 1 H), 2,8 (m, 2 H), 2,2-2,6 (m, 6 H), 1,8 (m, 2 H), 1,1-1,7 (m, 11 H); MS m/e 394 (MH⁺).

EJEMPLO 9

45

Acido N-3-(4-piperidinapropionil)-nipecotil-[3-amino-3-(2-trimetilsililetinil)] propiónico · TFA (9)

El compuesto **9** fue preparado como se muestra en el Esquema **AA**. El intermediario **AA2** (0,36 mmol) fue hinchado con DCE (5 mL), tratado con nipecotato etílico (0,36 mmol), DIC (0,72 mmol) y DIEA (0,72 mmol), y agitado durante 16 horas. El solvente fue retirado, la resina lavada (ver Ejemplo 1), y el éster etílico escindido al ácido correspondiente con KOTMS (ver Ejemplo 1). La resina fue hinchada con DMF (5 mL), el ácido acoplado con 3-amino-3-(2-trimetilsililetinil)propionato metílico (para una preparación, ver J. Zablocki, J. Med. Chem. 1995, 38, 2378: 0,36 mmol), y después la síntesis se completó como se muestra en el Ejemplo 1. El compuesto 9 fue aislado como un vidrio amarillo (0,12 g): ¹H NMR (CD₃OD) δ 3,8 (m, 1 H), 3,2-3,4 (m, 4 H), 2,9 (m, 3 H), 2,7 (m, 2 H), 2,3-2,5 (m, 2 H), 1,9 (m, 4 H), 1,1-1,9 (m, 13 H), 0,0(s, 9 H); MS m/e 436 (MH⁺).

* EJEMPLO 10

60

Acido N-(6-Aminocaproil)-nipecotil-3-amino-3-(3-piridil)propiónico · 3TFA (10)

El compuesto **10** fue preparado como se muestra en el Esquema **AA**. El complemento 6-aminocaproico enlazado con resina (0,36 mmol) fue hinchado con DCE (5 mL), tratado con nipecotato etílico (0,36 mmol), DIC (0,72 mmol) y DIEA (0,72 mmol), y agitado durante 16 horas. El solvente fue retirado, la resina lavada (ver Ejemplo 1), y el éster etílico escindido al ácido correspondiente con KOTMS (ver Ejemplo 1). La resina fue hinchada con DMF (5 mL), el ácido acoplado con 3-amino-3-(3-piridil)propionato metílico (0,36 mmol), y después la síntesis se completó

65

como se muestra en el Ejemplo 1. El compuesto 10 fue aislado como un vidrio claro (0,008 g): $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8,6 (m, 2 H), 8,1 (s, 1 H), 7,0-7,7 (m, 5 H), 5,15 (t, $J=3.1$ H), 4,4 (m, 1 H), 4,1 (m, 1 H), 3,7 (m, 2 H), 3,1 (m, 1 H), 2,7 (m, 4 H), 2,5 (m, 1 H), 2,3 (m, 2 H), 1,2-1,9 (m, 11 H); MS m/e 391 (MH^+). Anal. calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 3\text{TFA} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (768,60): C, 40,63; H, 4,85; N, 7,29; F, 22,25. Encontrado: C, 40,81; H, 4,70; N, 6,12; F, 23,83.

EJEMPLO 11

Acido N-3-(4-Piperidinapropionil)-R-(-)-nipecotil-(3-amino-2-hidroxi) propiónico · TFA (11)

El compuesto 11 fue preparado como se muestra en el Esquema AA. El intermediario AA2 (0,36 mmol) fue hinchado con DCE (5 mL), tratado con R-nipecotato (0,36 mmol), DIC (0,72 mmol) y DIEA (0,72 mmol), y agitado durante 16 horas. El solvente fue retirado, la resina lavada (ver Ejemplo 1), y el éster etílico escindido al complemento correspondiente con KOTMS (ver Ejemplo 1). La resina fue hinchada con DMF (5 mL), el ácido acoplado con 3-amino-2-hidroxipropionato metílico (0,36 mmol), y después la síntesis se completó como se muestra en el Ejemplo 1. El compuesto 11 fue aislado como un vidrio rosa (0,05 g): $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8,5 (m, 1 H), 8,2 (m, 1 H), 7,6 (m, 1 H), 4,0-4,4 (m, 2 H), 3,7 (m, 1 H), 3,2 (m, 3 H), 2,8 (m, 3 H), 2,6 (m, 1 H), 2,1-2,3 (m, 3 H), 1,8 (m, 4 H), 1,0-1,4 (m, 10 H); MS m/e 356 (MH^+).

EJEMPLO 12

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): $^1\text{H RMN-1H}$ (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^+).

EJEMPLO 13

N-3-(4-Piperidinapropionil)-nopecotil-5H-(2-aminoetil)tetrazol · JCl (13)

El compuesto 13 fue preparado como se muestra en el Esquema AC, el intermediario AC1 (preparado como en W. J. Hoekstra J. Med Chem. 1995, 38, 1582; 1,9 mmol) fue disuelto en DCM (50 mL) y tratado con BOP-Cl (1,9 mmol), NMM (1,9 mmol), y 3-aminopropionitrilo (1,9 mmol). La reacción fue agitada durante 18 horas, diluida con sat'd NH_4Cl , y las capas fueron separadas. La capa orgánica fue evaporada y el producto purificado por cromatografía de gel de sílice (10% EtOH/DCM) para dar un aceite. El aceite fue disuelto en tolueno (10 mL), tratado con azidotrimetilsilano (2,4 mmol) y óxido de dibutylestaño (1,2 mmol), y calentado a reflujo durante 16h. El enfriamiento dio un ppt marrón que fue triturado con Et_2O . este sólido fue hidrogenado sobre dióxido de platino (0,08 g) en MeOH (12 mL) a 50 psi durante 15 horas, filtrado, y evaporado para dar 13 como una espuma amarilla (0,065 g): $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8,9 (m, 1 H), 8,6 (m, 1 H), 8,13 (d, $J=28$, 1 H), 4,2 (m, 2 H), 3,2 (m, 3 H), 3,0 (m, 4 H), 2,7 (m, 4 H), 2,31 (q, $J=8$, 2 H), 1,7-1,9 (m, 3 H), 1,4-1,6 (m, 5 H), 1,1-1,3 (m, 4 H); MS m/e 364 (MH^+).

EJEMPLO 14

Acido N-3-(4-N-Metil-piperzinapropionil)-nipecotil-[3-amino-3-(3,4-metilenodioxifenil)]propiónico · Na (14)

El compuesto 14 fue preparado como se muestra en el Esquema AB. El nipecotato etílico (3 mmol) fue disuelto en DCM (50 mL), tratado con cloruro de acrililoilo (3 mmol) y NMM (3 mmol), y se agitó durante 1 hora. El solvente fue evaporado y el residuo disuelto en EtOH (50 mL) y tratado con N-metilpiperazina (3 mmol). La solución fue calentada a 60° C durante 15 horas, enfriada a RT, y el solvente evaporado. El residuo fue particionado entre DCM (100 mL) y agua (10 mL), y las capas separadas. La capa orgánica fue secada y evaporada para dar una espuma. La espuma fue disuelta en agua, tratada con NaOH (3 mmol), agitada durante 1 hora, y evaporada para dar AB3-Na. La síntesis se completó como se ilustra (W. J. Hoekstra, J. Med. Chem. 1995, 38, 1582) usando 3-amino-3-(3,4-metilenodioxifenil)propionato metílico (2,5 mmol) para dar 14 como un sólido amorfo, blanco (0,14 g): $^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 6,8 (m, 3 H), 5,91 (s, 2 H), 5,0 (m, 1 H), 4,0 (m, 1 H), 3,7 (m, 1 H), 2,8-3,4 (m, 11 H), 2,69 (s, 3 H), 2,4-2,6 (m, 7 H), 1,9 (m, 1 H), 1,7 (m, 2 H), 1,5 (m, 1 H); MS m/e 475 (MH^+). Anal. calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot \text{Na} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (514,56): C, 56,02; H, 6,86; N, 10,89. Encontrado: C, 55,72; H, 6,78; N, 10,52.

EJEMPLO 15

Acido N-3-(4-N-Metil)-piperzinapropionil)-nipecotil-[3-amino-3-(3-quinolinilo)propiónico · 3TFA (15)

5 El compuesto 15 fue preparado como se describe en el Ejemplo 14. La síntesis fue completada como se ilustra W. J. Hoekstra, J. Med. Chem. 1995, 38, 1582) usando 3-amino-3-(3-quinolinilo)propionato metílico (6mmol) con AB⁻. El compuesto 15 fue aislado como un polvo amarillo (1,89 g): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,94 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,9 (m, 2 H), 7,6 (m, 2 H), 7,07 (d, J=4. 1 H), 5,2 (m, 1 H), 4,1 (m, 1 H), 3,7 (m, 1 H), 3,1-3,3 (m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,6 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,9-2,4 (m, 12 H), 1,2-1,5 (m, 4 H); MS m/e 482 (MH⁺).

10 **EJEMPLO 16**Acido N-3-(4-Piperidinapropiono)-R(-)-nipecotil-[(S)-3-amino-3-(3,4-metilenodioxifenil)]propiónico HCl (16)

15 A una solución enfriada (5° C) de ácido Boc-R-nipecótico (9 mmol) y (S)-3-amino-3-(3,4-metilenodioxifenil)]propionato metílico (ver ejemplo AG5; 9 mmol) en MeCN (100 mL) se le añadió HBTU (9 mmol), HOBT (9 mmol), y NMM (18 mmol). La mezcla fue agitada durante 15 horas, diluida con agua (10 mL), y evaporada. El residuo fue diluido con EtOAc (100 mL) y la capa orgánica secada y evaporada para dar una espuma blanca. La espuma fue tratada con HCl (2N en dioxano, 20 mL), agitada durante 3 h, y evaporada a una espuma. La espuma fue disuelta en MeCN (100 mL) y tratada con ácido Boc-piperidinapropiónico (7 mmol), HBTU (7 mmol), HOBR (7 mmol), y NMM (14 mmol) con agitación durante 6 horas. La mezcla fue diluida con agua (10 mL), evaporada, y diluida con EtOAc (100 mL). La capa orgánica fue secada, evaporada, y purificada con cromatografía de gel de sílice (7% EtOH/DCM) para dar una espuma. A una solución de la espuma (4,6 mol) en THF enfriada en un baño de hielo se le añadió LiOH·H₂O (6,9 mmol disueltos en 30mL de agua) gota a gota. Esta mezcla fue agitada durante 1,5 horas, acidificada con AcOH (1,7 mL), y calentada a RT. Esta solución fue diluida con CHCl₃ (75 mL) y las capas separadas. La capa orgánica fue secada (Na₂SO₄) y evaporada para dar una espuma blanca. La espuma fue disuelta en dioxano (20 mL) y anisol (0,3 mL), enfriada en un baño de hielo, tratada con HCl (15 mL, 4,0 n en dioxano), y agitada durante 3 horas para dar un ppt. El ppt fue filtrado y lavado con Et₂O (150 mL) y MeCN (10 mL) para dar 16 como un polvo blanco (1,78 g): mp 190-200°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,9 (m, 1 H), 8,6 (m, 1 H), 8,4 (m, 1 H), 6,83 (d, J=5.1 H), 6,79 (d, J=5, 1 H), 6,7 (m, 1 H), 5,95 (s, 2 H), 5,08 (dd, J=5, 11, 1 H), 4,1-4,3 (m, 1 H), 3,7 (m, 1 H), 3,15 (d, J=10, 2 H), 3,0 (m, 1 H), 2,7 (m, 2 H), 2,6 (m, 3 H), 2,31 (d, J=7, 2 H), 1,81 (d, J=10,2 H), 1,2-1,7 (m, 11 H); MS m/e 460 (MH⁺); [α]_D²⁴ -0,478° (c 1,00, MeOH).

25 **EJEMPLO 17**35 Acido N-3-(4-Piperdinapropionil)-hexahidroazepina-3-carboxi-[3-amino-3-(3-Quinolinilo)]propiónico · 2TFA (17)

40 El compuesto 17 fue preparado como se muestra en el Esquema AA. El intermediario AA2 (0,36 mmol) fue hinchado con DCE (5 mL), tratado con hexahidroazepina-3 carboxilato metílico · HCl (0,36 mmol), DIC (0,72 mmol) y DIEA (0,72 mmol), y agitado durante 16 horas. El solvente fue retirado, la resina lavada (ver Ejemplo 1), y el éster metílico escindido al ácido correspondiente con KOTMS (ver Ejemplo 1). La resina fue hinchada con DMF (5 mL), el complemento acoplado con 3-amino-3-(3-quinolinilo)propionato metílico (0,36 mmol), y después la síntesis se completó como se muestra en el Ejemplo 1. El compuesto 17 fue aislado como un vidrio (0,10 g): ¹H NMR (D₂O) δ 9,06 (s, 1 H), 8,9 (m, 1 H), 8,2 (m, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,0 (t, J=4. 2 H), 7,8 (t, J=4. 2 H), 5,5 (m, 1H), 3,8(m, 1 H), 3,3 (m, 4 H), 3,0 (m, 2 H), 2,7 (m, 4 H), 2,0-2,4 (m, 6 H), 1,7-1,9 (m, 4 H), 1,1-1,6 (m, 8 H); MS m/e 481 (MH⁺).

45 **EJEMPLO 18**Acido N-3-(4-Piperidinapropionil)-R(-)-nipecotil-[(S)-3-amino-3-(3-quinolinilo)]propiónico · 2HCl (18)

50 El compuesto 18, preparado como se describe en el Ejemplo 16 comenzando con ácido Boc-R-nipecótico (7,1 mmol) y (S)-3-amino-3-(3-quinolinilo)propionato metílico (ver ejemplo AG5; 7,1 mmol), fue aislado como frascos blancos (1,11 g): mp 142-144° C; MS m/e 467 (MH⁺); [α]_D²⁴ -173° (c 0.1. MeOH). Anal. calcd. para C₂₆H₃₄N₄O₄ · 2,25 HCl · H₂O (566,64): C, 55,11; H, 6,80; N, 9,89; Cl, 14,08. Encontrado: C, 54,85; H, 6,62; N, 10,04; Cl, 13,68.

55 **EJEMPLO 19**Acido N-3-(4-Piperidinapropionil)-R(-)-nipecotil-[(S)-3-amino-3-(2-t-butiletinil)] propiónico - HCl (19)

60 El compuesto 19, preparado como se describe en el ejemplo 16 comenzando con ácido Boc-R-nipecótico (3,2 mmol) y (S)-3-amino-3-(2-t-butiletinil)propionato metílico (ver J. A. Zablocki, J. Med. Chem. 1995, 38, 2378; 3.2 mmol), fue aislado como un polvo blanco (0,33 g): MS m/e 420 (MH⁺). Anal. calcd. para C₂₃H₃₇N₃O₄ · 1,07 HCl · 0,43 H₂O (468,97): C, 59,21; H, 8,42; N, 8,96; Cl, 8,09. Encontrado: C, 58,92; H, 8,58; N, 8,76; Cl, 7,82.

65 **EJEMPLO 20**Acido N-3-(4-Piperidinapropil)-nipecotil-[(S)-3-amino-3-(3,4-metilenodioxifenil)]propiónico - 2TFA (20)

El compuesto **20** fue preparado como se muestra en el Esquema AF. El intermediario AF3 (2,8 mmol) fue disuelto en benceno (50 mL), tratado con nipecotato etílico (2,8 mmol), y calentado a reflujo durante 7 h. La reacción fue enfriada, particionada entre agua (15 mL) y EtOAc (70 mL), y las capas separadas. La capa orgánica fue secada y evaporada para dar AF4. El AF4 fue convertido a **20** como se ha descrito anteriormente (W. J. Hoekstra, J. Med. Chem. 1995, 38, 1582) y aislada como un polvo blanco (0,33 g): $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8,6-8,8 (m, 3 H), 6,7-6,9 (m, 3 H), 5,91 (s, 2 H), 5,1-5,2 (m, 1 H), 3,3-3,5 (m, 4 H), 2,8-3,1 (m, 6 H), 2,6-2,7 (m, 3 H), 1,5-2,0 (m, 11 H), 1,2-1,4 (m, 4 H); MS m/e 446 (MH^+).

10 * EJEMPLO 21

Acido N-3-(4-Piperidinapropionil)-R-(-)-nipecotil-[(S)-3-amino-3-(3piridil)] propiónico · 2TFA (**21**)

15 El compuesto **21** preparado como se describe en el ejemplo 16 comenzando con ácido Boc-R-nipecótico (6,4 mmol) y (S)-3-amino-3-(3-piridil)propionato metílico (ver ejemplo AG5: 6,4 mmol), fue aislado como un sólido amorfo blanco (1,80 g): mp 74-81°C; MS m/e 417 (MH^+). Anal. calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 2,1 \text{ C}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \cdot 0,7 \text{ H}_2\text{O}$ (668,58): C, 47,07; H, 5,35; N, 8,38; F, 17,90; KF, 1,89. Encontrado: C, 47,08; H, 5,31; N, 8,41; F, 17,68; KF, 2,00.

20 EJEMPLO 22

Acido N-3-(4-Piperidinapropionil)-R-(-)-nipecotil-[(S)-(3-metoxianilino)carbonilamino-3-amino]propiónico (**22**)

25 El Boc-R-nipecotil-[(S)-2-Z-amino-3-amino]propionato (preparado de N- α -Z-L-diaminopropionato metílico y ácido Boc-R-nipecótico como se muestra en el ejemplo 16; 9,5 mmol) fue disuelto en MeOH (40 mL) e hidrogenado a 50 psi sobre dióxido de paladio (0,4 g) durante 24 horas. La mezcla fue filtrada y evaporada para dar un sólido blanco AH2. El AH2 (9,1 mmol) fue disuelto en DCM (100 mL), enfriado (5° C), tratado con 3-metoxifenilisocianato (9,1 mmol) y NMM (9,1 mmol), y agitado durante 17 horas. La solución fue diluida con sat'd NH_4Cl (10 mL), las capas separadas, y la capa orgánica secada, evaporada a un aceite, y purificada por cromatografía de gel de sílice (4% EtOH/DCM) para dar AH3. El intermediario AH3 fue convertido a **22** en cuatro pasos como en el Ejemplo 16 para proporcionar un sólido amorfo sólido (1,35 g): mp 72-76° C; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,7 (m, 3 H), 7,8 (m, 1 H), 7,1 (m, 2 H), 6,8 (d, 1 H), 6,5 (d, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 3,4 (m, 2 H), 3,2 (d, 2 H), 2,7 (dd, 4 H), 2,3 (m, 3 H), 1,6 (m, 3 H), 1,1-1,7 (m, 11 H); MS m/e 504 (MH^+). Anal. calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_6 \cdot 1,2 \text{ HCl} \cdot 1,0 \text{ H}_2\text{O}$ (565,37): C, 53,11; H, 7,17; N, 12,39; Cl, 7,53. Encontrado: C, 53,40; H, 7,44; N, 12,14; Cl, 7,66.

35 Usando la misma técnica de síntesis general descrita en el Ejemplo 22, los compuestos de los Ejemplos **26**, **28-30** se hicieron de acuerdo con el Esquema AH enumerado en el ejemplo particular. Para los análogos de carbamato, el agente acilante empleado fue el clorofornato alquilo apropiado (conversión análoga de AH2 a AR3; un equivalente molar). Para las sulfonamidas, el agente sulfonante empleado fue el cloruro de sulfonilo apropiado (un equivalente molar)

40 EJEMPLO 23

Acido N-3-(4-Piperidinapropionil)-R-(-)-nipecotil-[(S)-2-benciloxicarbonilamino-3-amino]propiónico · HCl (**23**)

45 El compuesto **23**, preparado de N- α -Z-L-diaminopropionato (8,8 mmol) y ácido Boc-R-nipecótico (8,8 mmol) como se muestra en el Ejemplo 16, fue aislado como un polvo blanco (1,65 g): mp 110-113° C; MS m/e 489 (MH^+). Anal. calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 1,15 \text{ HCl} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,5 \text{ Dioxano}$ (583,57): C, 55,56; H, 7,41; N, 9,60; Cl, 6,99. Encontrado: C, 55,23; H, 7,79; N, 9,85; Cl, 7,01.

50 EJEMPLO 24

Acido N-3-(4-Piperidinapropionil)-R-(-)-nipecotil-[(S)-2-(3-clorobenciloxi)carbonilamino-3-amino]propiónico · HCl (**24**)

55 El compuesto **24**, preparado reaccionando cloruro de 3-clorobenciloxicarbonilo (6,6 mmol) con AH2 (6,6 mmol) como se describe en el Ejemplo 22, fue aislado como un sólido amorfo blanco (1,33 g): mp 89-96° C; MS m/e 524 (MH^+). Anal. calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_6 \cdot 1,25 \text{ HCl} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O} \cdot 1,0 \text{ Dioxano}$ (637,20): C, 50,89; H, 7,08; N, 8,78; Cl, 12,52. Encontrado: C, 51,10; H, 6,71; N, 8,38; Cl, 12,20.

60 EJEMPLO 25

Acido N-3-(4-Piperidinapropionil)-R-(-)-nipecotil-[(S)-2-bencilulfonilamino-3-amino]propiónico · HCl (**25**)

65 El compuesto **25**, preparado reaccionando cloruro de bencilulfonilo (5,2 mmol) con AH2 (5,2 mmol) como se muestra en el Ejemplo 22, fue aislado como un polvo blanco (0,87 g): mp 145-149° C; MS m/e 509 (MH^+). Anal. calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6\text{S} \cdot 1,3 \text{ HCl} \cdot 0,3 \text{ Dioxano}$ (568,06): C, 50,75; H, 7,04; N, 9,86; Cl, 8,11. Encontrado: C, 51,03; H, 6,93; N, 9,46; Cl, 7,85.

EJEMPLO 26

5 Acido N-3-(4-Piperidinapropionil)-R(-)-nipecotil-[(S)-2-(3.5-dimetoxianilino)carbonilamino-3-amino]propiónico · HCl (26)

10 El compuesto **26**, preparado reaccionando 3,5-dimetoxifenilsocianato (10,2 mmol) con AH2 (10,2mmol) como se muestra en el Ejemplo 22, fue aislado como un polvo blanco (1,89 g): mp 190-193° C; MS m/e 534 (MH⁺). Anal. calcd. para C₂₆H₃₉N₅O₇ · 1,2 HCl · 0,2 Dioxano (585,40): C, 53,35; H, 7,20; N, 11,96; Cl, 7,27. Encontrado: C, 53,48; H, 7,38; N, 12,05; Cl, 6,97.

*** EJEMPLO 27**

15 Acido N-[(4,4'-Bipiperidina-1-il)-carbonilo]-R(-)-nipecotil-[(S)-3-amino-3-(3-piridil)] propiónico · 3HCl (27)

20 El intermediario AJ1 (5,5 mmol), preparado como se muestra en el Ejemplo 16, fue disuelto en DCM (140 mL), enfriado (5° C), tratado con *p*-nitrofenilclorofornato (5,5 mmol) y (16,5 mmol), y agitado durante 2 horas. La mezcla fue diluida con agua (15 mL), las capas separadas, y la capa orgánica secada y evaporada como un aceite. El aceite fue disuelto en MeCN (70 mL), tratado con N-Boc-4,4'-bipiperidina (7,5 mmol) y DMAP (5,5 mmol), y calentada a reflujo durante 24 horas. La mezcla fue enfriada, evaporada a un sólido, y particionada entre EtOAc (150 mL) y NaOH (1 N, 20 mL). Las capas fueron separadas, y la capa orgánica secada, evaporada a un sólido, y purificada por cromatografía de gel de sílice (8% EtOH/DCM) para dar un vidrio verde AJ2 (1,5 mmol). El AJ2 fue saponificado y desprotegido como se describe en el Ejemplo 16 para dar 27 como un polvo amarillo pálido (0,73 g): mp 121-125° C; MS m/e 472 (MH⁺). Anal. calcd. para C₂₅H₃₇N₅O₄ · 3,6 HCl · 1,0 Dioxano (690,98): C, 50,41; H, 7,09; N, 10,14; Cl, 18,47. Encontrado: C, 50,80; H, 7,31; N, 10,20; Cl, 18,78.

EJEMPLO 28

30 Acido N-3-(4-Piperidinapropionil)-R(-)-nipecotil-[(S)-2-(2-naftilamino)carbonilamino-3-amino]propiónico · HCl (28)

35 El compuesto **28**, preparado reaccionando 2-naftilisocianato (8,5 mmol) con AH2 (8,5 mmol) como se muestra en el Ejemplo 22, fue aislada como un polvo blanco (1,65 g): mp 187-193° C; MS m/e 524 (MH⁺). Anal. calcd. para C₂₈H₃₇N₅O₅ · 1,36 HCl · 0,72 Dioxano (602,07): C, 55,86; H, 7,39; N, 11,63; Cl, 8,01. Encontrado: C, 56,03; H, 7,11; N, 11,23; Cl, 7,97.

EJEMPLO 29

40 N-3-(4-Piperidinapropionil)-R(-)-nipecotil-aminometil-5-(S)-(3-N-bencil)imidazolina-2,4-diona · HCl (29)

45 El hidrocloreuro de ácido N-3-(4-Piperidinapropionil)-R(-)-nipecotil-[(S)-2-(2-bencilamino)carbonilamino-3-amino]propiónico(0,15 g), preparado del intermediario AH2 (4,4 mmol) y el bencilisocianato (4,4 mmol) como se describe en el Ejemplo 22, fue disuelto en HCl acuoso (3 N) y agitado durante 18 horas a RT. Esta solución fue concentrada al vacío para dar un sólido blanco. Este sólido fue triturado y secado para dar 29 como una espuma blanca (0,144 g); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,0 (m, 1 H), 8,6 (m, 1 H), 8,3 (m, 1 H), 7,2 (m, 5 H), 4,48 (s, 2 H), 4,2 (m, 2 H), 3,7 (m, 1 H), 3,4 (m, 1 H), 3,2 (d, 3 H), 2,7 (d, 3 H), 2,2 (m, 3 H), 1,7 (m, 3 H), 1,0-1,6 (m, 10 H); MS m/e 470 (MH⁺).

EJEMPLO 30

50 Acido N-3-(4-Piperidinapropionil)-R(-)-nipecotil-[(S)-2-(2-fenetilamino)carbonilamino-3-amino]propiónico · HCO₂H (30)

55 El compuesto **30**, preparado reaccionando 2-fenetilisocianato (4,1 mmol) con AH2 (4,1 mmol) como se muestra en el Ejemplo 22, fue aislado como una espuma bronceada (0,41 g): mp 65-72° C; MS m/o 502 (MH⁺). Anal. calcd. para C₂₆H₃₉N₅O₅ · 1,2 HCO₂H · 1,0 H₂O (574,87): C, 56,83; H, 7,61; N, 12,18. Encontrado: C, 57,12; H, 7,80; N, 11,85.

6. Metil-3-piridina-carboxaldehido (AK2)

60 El precursor de aldehído AK2 fue preparado en dos pasos usando condiciones estándares. El AK1 (0,066 mol) fue disuelto en THF (100 mL), enfriado (-78° C), tratado con LiAlH₄ (0,066 mol), y agitado durante 4 horas. La reacción fue templada con sat'd NH₄Cl, calentada, filtrada con lavados de CHCl₃ (250 mL), y las capas separadas. La capa orgánica fue secada y evaporada para dar un aceite claro (0,054 mol). El aceite fue disuelto en DCM (200 mL), tratada con MnO₂ (70 g), y calentada a reflujo durante 6 horas. La mezcla fue enfriada, filtrada, y el solvente evaporado para dar AK2 (0,052 mol) como un aceite marrón.

65

EJEMPLO 31Acido N-3-(4-Piperidinapropionil)-R-(-)nipecotil-[(S)-3-amino-3-(6-metil-3-piridil)propiónico · 2HCl (31)

5 El compuesto **31**, preparado como se describe en el Ejemplo 16 comenzando con ácido Boc-R-nipecótico (6,9 mmol) y (S)-3-amino-3-(6-metil-3-piridil)propionato metílico (ver ejemplos AK5, AG5; 6,9 mmol). El compuesto 31 fue aislado como una espuma blanca (1,20 g): mp 99-105° C; MS m/e 431 (MH⁺). Anal. calcd. para C₂₃H₃₄N₄O₄ · 2,24 HCl · 1,0 H₂O · 0,24 Acetonitrilo (534,3): C, 51,0; H, 7,35; N, 11,11; Cl, 14,82. Encontrado: C, 51,32; H, 7,45; N, 11,23; Cl, 14,42

10

EJEMPLO 32Acido N-3-(4-Piperidinapropionil)-R-(-)nipecotil-[(S)-3-amino-3-(5-bromo-3-piridil)] propiónico · 2HCl (32)

15 El compuesto **32**, preparado como se describe en el Ejemplo 16 comenzando con ácido Boc-R-nipecótico (4,8 mmol) y (S)-3-amino-3-(5-bromo-3-piridil)propionato (ver ejemplos AK5, AG5; 4,8 mmol), fue aislado como una espuma blanca (1,24 g): mp 98-101° C; MS m/e 496 (MH⁺). Anal. calcd. para C₂₂H₃₁BrN₄O₄ · 2,2 HCl · 1,0 H₂O (593,67): C, 44,51; H, 5,98; N, 9,44; Cl, 13,14. Encontrado: C, 44,17; H, 6,37; N, 9,81; Cl, 13,10.

20 * **EJEMPLO 33**Acido N-3-(4-Formamidinopiperidinapropionil)-R-(-)nipecotil-[(S)-3-amino-3-(3-piridil)] propiónico · 2HCl (33)

25 La formamidina 33 fue preparada de acuerdo con el procedimiento de M K. Scott (J. Med. Chem. 1983, 26, 534) como se muestra en el Esquema A1. El intermediario AL1 (ver Ejemplo 21; 2,3 mmol) fue disuelto en EtOH (20 mL), tratado con formimidato-HCl etílico (3,7 mmol), agitado durante 22 horas, y filtrado. El filtrado fue tratado con Et₂O (40mL), enfriado en un baño de hielo, y filtrado para dar AL2 vidrioso. El AL2 fue disuelto en HCl acuoso (5 mL, 15 mL), agitado durante 28 horas, y evaporado para dar **33** como una espuma blanca (0,75 g): mp 49-55°C. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,35 (s, 1 H), 9,1 (m, 2 H), 8,8 (m, 2 H), 8,70 (d, 1 H), 8,5 (m, 1 H), 7,8 (m, 2 H), 5,2 (dd, 1 H), 4,2 (m, 1 H), 3,8 (m, 2 H), 3,2 (m, 2 H), 2,8 (m, 2 H), 2,6 (m, 1 H), 2,3 (m, 2 H), 1,8 (m, 3 H), 1,0-1,7 (m, 12 H); MS m/e 444 (MH⁺).

30

35

40

45

50

55

60

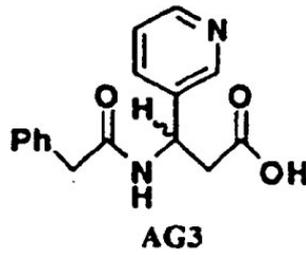
65

REIVINDICACIONES

1. Un proceso de enriquecimiento entiomérico que comprende la resolución de amidasa de penicilina del AG3 racémico

5

10



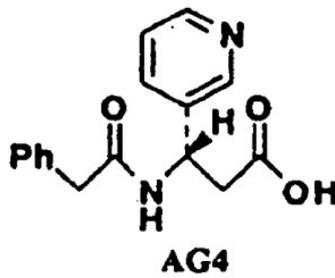
15

2. El proceso de la reivindicación 1, en donde la resolución tiene lugar en una solución acuosa a un pH de 7,5.

20

3. Un compuesto de fórmula AG4

25



30

35

40

45

50

55

60

65