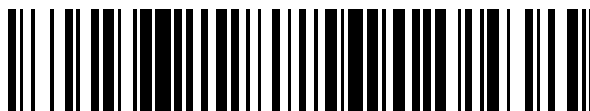


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 201**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.01.2013** **PCT/US2013/021749**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.07.2013** **WO13109632**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2013** **E 13738252 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018** **EP 2804610**

54 Título: **Compuestos orgánicos**

30 Prioridad:

16.01.2012 US 201261587030 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.04.2019

73 Titular/es:

THE ROCKEFELLER UNIVERSITY (33.3%)
1230 York Avenue
New York, NY 10065, US;
THE UNITED STATES OF AMERICA, AS
REPRESENTED BY THE SECRETARY,
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN
SERVICES (33.3%) y
ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI
(33.3%)

72 Inventor/es:

COLLER, BARRY, S.;
THOMAS, CRAIG;
FILIZOLA, MARTA;
MCCOY, JOSHUA;
HUANG, WENWEI;
SHEN, MIN y
JIANG, JIAN-KANG

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 708 201 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).

DESCRIPCIÓN

Compuestos orgánicos

- 5 La presente invención se realizó con fondos del National Institute of Health de los números de subvención HL19278, U54CA143930 y MH083257. El gobierno de los Estados Unidos tiene ciertos derechos en esta invención.

Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere a compuestos y composiciones útiles para inhibir o reducir la deposición, adhesión y/o agregación de plaquetas. La presente invención se refiere además a cánulas eluyentes de fármacos y a métodos de tratamiento o profilaxis de los trastornos trombóticos, incluyendo apoplejía, infarto de miocardio, angina inestable, cierre abrupto después de angioplastia o colocación de una cánula, trombosis inducida por cirugía vascular periférica, enfermedad vascular periférica o trastornos trombóticos resultantes de la fibrilación o inflamación auricular.

- 15 Antecedentes

- 20 La acumulación de plaquetas en los sitios de lesión vascular es un proceso dinámico que media la formación del tapón hemostático primario y la formación del trombo patológico. Los mecanismos por los cuales las proteínas de superficie de las plaquetas dirigen el reclutamiento de las plaquetas a los trombos bajo condiciones de flujo se han estudiado en detalle. Además de dirigir la adhesión plaquetaria inicial, las interacciones del receptor de célula-superficie activan la señalización intracelular. La señalización intracelular estimula la liberación de sustancias trombogénicas de los gránulos de plaquetas. La señalización también media la activación de la integrina plaquetaria $\alpha IIb\beta 3$ que facilita la adhesión firme de las plaquetas en los sitios de la lesión.

- 25 La trombosis arterial media el infarto tisular en la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica y, por lo tanto, es la causa más común de morbilidad y mortalidad en los Estados Unidos. Las plaquetas son mediadores clave de la trombosis arterial. Por lo tanto, la identificación de compuestos que inhiban la función plaquetaria es de gran importancia para la medicina.

- 30 Las plaquetas forman el principal medio de hemostasia del cuerpo y, como tales, han desarrollado un mecanismo elaborado para examinar la vasculatura en busca de defectos en la integridad endotelial. Este mecanismo implica la capacidad de responder a matrices subendoteliales, fuerzas de cizallamiento, plaquetas vecinas, el eje adrenal, así como señales proteínicas solubles, nucleótidos y lípidos. A pesar de esta gran cantidad de activadores fisiológicos, la plaqueta tiene solo un pequeño repertorio de resultados funcionales importantes. Tras la activación, las plaquetas cambian de forma, se agregan y secretan sus contenidos granulares. El proceso de activación plaquetaria implica la expresión de actividades no compartidas por plaquetas en reposo funcionalmente intactas, que incluyen, por ejemplo, la liberación de ATP, la liberación de serotonina, la liberación lisosomal, la liberación de gránulos alfa, la liberación de gránulos densos y la expresión de la superficie celular de marcadores de plaquetas activadas [incluyendo, pero no limitado a, P-selectina y receptor $\alpha IIb\beta 3$ activado (GPIIb/IIIa)]. Además, la activación de las plaquetas da como resultado la agregación de plaquetas entre sí y la unión a las células circundantes no plaquetarias. El contenido granular de las plaquetas proporciona moléculas de adhesión adicionales, factores de crecimiento, enzimas de coagulación y otras moléculas especializadas que contribuyen al proceso de formación de trombos y al inicio del proceso de curación.

- 45 Además de la enfermedad arterial coronaria/infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica, enfermedades y trastornos asociados con la actividad plaquetaria inapropiada y trombosis arterial también incluyen, por ejemplo, angina estable e inestable, ataques isquémicos transitorios, insuficiencia placentaria, trombos no deseados subsecuentes a procedimientos quirúrgicos (por ejemplo, cirugía de derivación aortocoronaria, angioplastia y colocación de cánulas, y reemplazo de válvulas cardíacas), o trombosis subsecuente a fibrilación auricular. Los inhibidores de la actividad plaquetaria pueden proporcionar beneficios terapéuticos y preventivos para cada una de estas enfermedades o trastornos. También es posible que la activación plaquetaria inapropiada desempeñe un papel en la trombosis venosa, de tal manera que los inhibidores de plaquetas pueden ser útiles para el tratamiento o la profilaxis de trastornos asociados con tales trombosis.

- 55 Está surgiendo una conexión entre la activación de plaquetas y la inflamación, particularmente la inflamación alérgica (por ejemplo, en asma) y la inflamación en los sitios de daño aterosclerótico. Por lo tanto, los compuestos que inhiben la activación de las plaquetas también pueden ser útiles en el tratamiento o la profilaxis de los trastornos que involucran inflamación.

- 60 Hay un número de agentes disponibles actualmente que se dirigen a la función plaquetaria. Por ejemplo, la aspirina es un inhibidor de plaquetas relativamente débil. Sin embargo, la aspirina puede causar reacciones alérgicas que amenazan la vida en individuos sensibles.

- 65 Otro agente inhibidor de plaquetas es la ticlopidina (TiclidTM, Roche Pharmaceuticals). Debido a que requiere que la producción de metabolitos activos sea efectiva, el efecto de la ticlopidina se retrasa 24-48 horas. El fármaco también

puede causar trombocitopenia púrpura trombótica, así como leucopenia, náuseas, dolor abdominal, dispepsia, diarrea y erupciones en la piel que ponen en peligro la vida.

El clopidogrel (PlavixTM, Bristol-Meyers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals) es otro inhibidor de plaquetas que requiere la generación de metabolitos activos para su eficacia terapéutica. Por lo tanto, el clopidogrel también tiene un retraso de al menos varias horas por su efecto. El clopidogrel también puede causar trombocitopenia púrpura trombótica. El fármaco también se ha asociado con una serie de efectos colaterales, incluyendo erupción cutánea, edema, hipertensión, hipercolesterolemia, náuseas, dolor abdominal, dispepsia, diarrea, infecciones del tracto urinario, elevaciones de enzimas hepáticas y artralgia.

El prasugrel y el ticagrelor han sido aprobados como inhibidores de P2Y₁₂ para uso como un inhibidor de plaquetas, pero similar al clopidogrel, se observaron hemorragias graves, incluidas hemorragias no fatales y también fatales.

El agente inhibidor de plaquetas abciximab (c7E3 Fab, Reopro[®], fabricante-Centocor B. V., distribuidor-Eli Lilly and Co.) solo está disponible en forma parenteral. El fármaco puede causar trombocitopenia severa. Sus efectos antiplaquetarios duran varios días a menos que se administren transfusiones de plaquetas y, por lo tanto, pueden complicar la cirugía que a veces se requiere en el contexto de una oclusión arterial potencialmente mortal (por ejemplo, cirugía cardíaca de emergencia en el contexto de un infarto de miocardio).

Solo existe una experiencia clínica limitada con los agentes orales anti- α IIb β 3 lamifiban, sibrafiban, orbofiban y xemilofiban, ninguno de los cuales está aprobado para uso humano. De manera similar, la experiencia clínica está limitada con los inhibidores de la fosfodiesterasa cilostazol, trapidil y trifusal. Hay más experiencia clínica con el inhibidor de la fosfodiesterasa dipiridamol, pero su actividad es relativamente débil y, por lo tanto, no se usa con frecuencia a menos que se combine con aspirina.

Existe una necesidad en la técnica de agentes adicionales inhibidores de la adhesión y la agregación de plaquetas para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades o trastornos asociados con anomalías en la adhesión y agregación de las plaquetas.

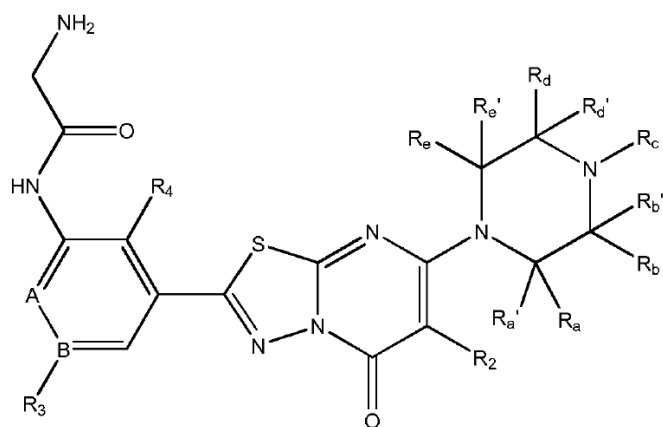
Se sabe que la integrina α IIb β 3 es un receptor en la superficie de las plaquetas humanas. Como un complejo heterodimérico compuesto por subunidades α IIb y β 3, el dímero es responsable de unir las proteínas plasmáticas adhesivas, especialmente el fibrinógeno y el factor von Willebrand (vWF). La unión de fibrinógeno, vWF y otros ligandos por α IIb β 3 está mediada principalmente a través de la secuencia de reconocimiento de péptidos Arg-Gly-Asp (RGD) o el dodecapéptido de cadena γ de fibrinógeno HHLGGAKQAGDV. Se piensa que los cambios conformacionales en α IIb β 3 ocurren en la unión del ligando al receptor, lo que lleva a la exposición de los sitios de unión inducidos por el ligando (LIBS) como detectados por anticuerpos monoclonales específicos de LIBS (mAbs). La microscopía electrónica y las estructuras cristalinas de la integrina en complejo con diversos ligandos de tipo R(K)GD apoyan la teoría de que la integrina experimenta un cambio conformacional importante después de o durante la unión del ligando.

Actualmente existen dos inhibidores de molécula pequeña del α IIb β 3: un péptido ácido homoarginina-glicina-aspartico (eptifibatida) y un peptidomimético RGD (tirofiban). Ambos inhibidores actúan bloqueando de manera competitiva el sitio de unión del fibrinógeno. Aunque ambos compuestos han demostrado un beneficio clínico significativo, el tirofiban (AggrastatTM, Merck and Co., Inc.) solo está disponible en forma parenteral y puede causar trombocitopenia, mareos y reacciones vasovagales. Eptifibatide (IntegrilinTM, COR Therapeutics, Inc., Key Pharmaceuticals Inc.) también está disponible solo para administración parenteral y también puede causar trombocitopenia e hipotensión. Los estudios de estructura cristalina del casco α IIb β 3 demuestran que estos inhibidores se unen tanto a α IIb como al catión divalente en el sitio de adhesión dependiente de iones metálicos de la subunidad β 3 (MIDAS). Se cree que la interacción con el ion metálico MIDAS induce cambios conformacionales en el β 3, lo que aumenta el riesgo de complicaciones trombóticas después de la terapia con inhibidores de α IIb β 3. McCoy et al (Probe Reports del Programa de Bibliotecas Moleculares de los NIH [20100327], páginas 1 a 8) divulga inhibidores de la integrina plaquetaria α IIb β 3.

Resumen de la invención

Anteriormente, nuestros científicos han identificado inhibidores de α IIb β 3 que son capaces de inhibir la unión del fibrinógeno y la agregación plaquetaria sin inducir la unión de uno o más anticuerpos monoclonales específicos de LIBS β 3 integrina (mAbs). Estos inhibidores se describen en la Solicitud de Patente de EE.UU. N° 12/514.286 (publicación de EE.UU. N° 2010/0150913, ahora patente de EE.UU. N° 8.173.661) y PCT/US11/44267. Nuestros científicos ahora han identificado otros inhibidores de α IIb β 3 que son capaces de inhibir la unión del fibrinógeno y la agregación plaquetaria sin inducir la unión de la integrina β 3 LIBS. La presente divulgación se refiere, por lo tanto, a antagonistas de α IIb β 3, composiciones farmacéuticas, cánulas liberadoras de fármacos que comprenden antagonistas de α IIb β 3 y nuevos métodos de tratamiento y profilaxis usando antagonistas de α IIb β 3.

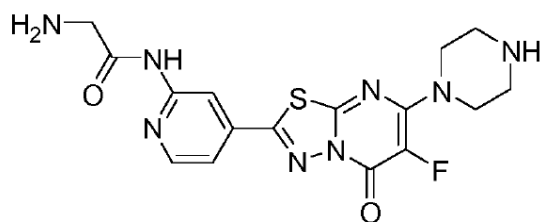
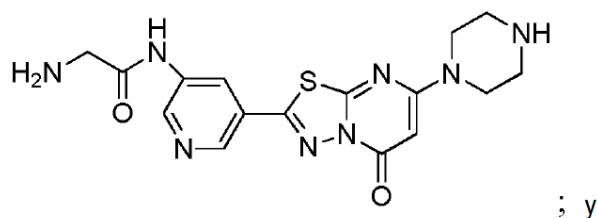
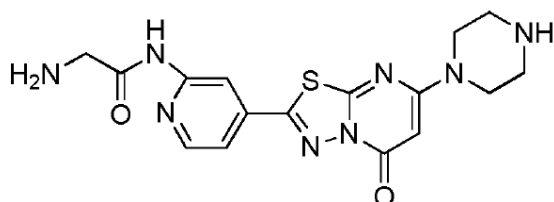
En el primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula P:



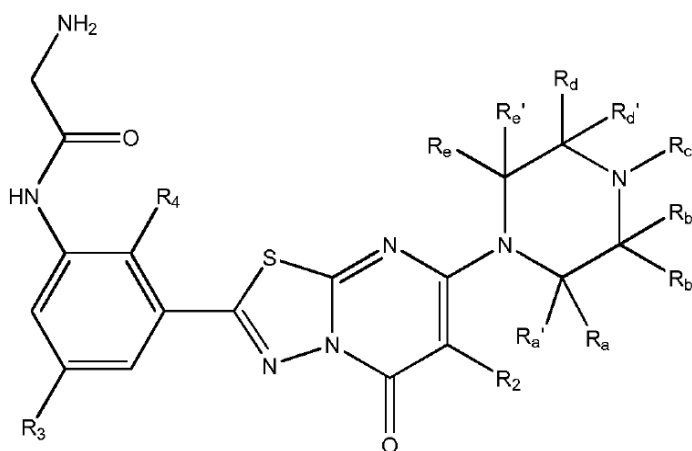
Fórmula P

en donde:

- 5 i) A es carbono y B es nitrógeno o A es nitrógeno y B es carbono;
- ii) con la condición de que cuando B sea nitrógeno, R₃ no existe;
- 10 iii) R₂ es H o halo (por ejemplo, fluoro);
- iv) R_a, R_{a'}, R_b, R_{b'}, R_c, R_d, R_{d'}, R_e, y R_{e'} son H;
- v) R₃ y R₄ son independientemente, halo (por ejemplo, bromo), C₁₋₄alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, o etenilo (-CH=CH₂), o propenilo (-C(CH₃)=CH₂) o isopropilo), haloC₁₋₄alquilo (por ejemplo, CF₃), hidroxi-C₁₋₄alquilo (-C(H)(OH)CH₃ o -CH₂(OH)) o acetilo; en forma libre o de sal. Preferiblemente, dicho compuesto se selecciona de:
- 15



Se describe un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

5 en donde:

vi) R₂ es H;

vii) R_a, R_{a'}, R_b, R_{b'}, R_c, R_d, R_{d'}, R_e, y R_{e'} son H;

viii) R₃ y R₄ son independientemente, halo (por ejemplo, bromo), C₁₋₄alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, o etenilo (-CH=CH₂), o propenilo (-C(CH)=CH₂) o isopropilo), haloC₁₋₄alquilo (por ejemplo, CF₃), hidroxi-C₁₋₄alquilo (-C(H)(OH)CH₃) o acetilo, siempre que R₃ y R₄, no sean ambos hidrógeno;

en forma libre o de sal.

También se describe el compuesto de Fórmula P y Fórmula I como sigue:

1.1. el compuesto de Fórmula P o Fórmula I, en donde R₃ y R₄ son independientemente halo (por ejemplo, bromo);

1.2. el compuesto de Fórmula P o Fórmula I, o 1.1, en donde R₃ y R₄ son independientemente bromo;

1.3. el compuesto de Fórmula P o Fórmula I, en donde R₃ y R₄ son independientemente C₁₋₄alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, etenilo (-CH=CH₂), propenilo (-C(CH)=CH₂) o isopropilo);

1.4. el compuesto de Fórmula P o Fórmula I, o 1.3, en donde R₃ y R₄ son independientemente es metilo;

1.5. el compuesto de Fórmula P o Fórmula I, o 1.3, en donde R₃ y R₄ son independientemente etilo;

1.6. el compuesto de Fórmula P o Fórmula I, o 1.3, en donde R₃ y R₄ son independientemente etenilo (-CH=CH₂);

1.7. el compuesto de Fórmula P o Fórmula I, o 1.3, en donde R₃ y R₄ son independientemente propenilo (-C(CH)=CH₂);

1.8. el compuesto de Fórmula P o Fórmula I, o 1.3, en donde R₃ y R₄ son independientemente isopropilo;

1.9. el compuesto de Fórmula P o Fórmula I, o 1.3, en donde R₃ y R₄ son independientemente haloC₁₋₄alquilo (por ejemplo, CF₃);

1.10. el compuesto de Fórmula P o Fórmula I, o 1.3, en donde R₃ y R₄ son independientemente hidroxi-C₁₋₄alquilo (2-hidroxiethyl) o acetilo;

1.11. el compuesto de Fórmula P o Fórmula I, o 1.3, en donde R₃ y R₄ son independientemente 2-hidroxietilo;

1.12. el compuesto de Fórmula P o Fórmula I, o 1.3, en donde R₃ y R₄ son independientemente acetilo;

- 1.13. el compuesto de Fórmula P o Fórmula I, en donde bien sea R_3 o R_4 es hidrógeno y el otro sustituyente R es halo (por ejemplo, bromo), C_{1-4} alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, etenilo ($-CH=CH_2$), propenilo ($-C(CH)=CH_2$) o isopropilo), halo C_{1-4} alquilo (por ejemplo, CF_3), hidroxi- C_{1-4} alquilo ($-C(H)(OH)CH_3$) o acetilo;
- 5 1.14. el compuesto de Fórmula P o Fórmula I o 1.13, en donde bien sea R_3 o R_4 es hidrógeno y el otro sustituyente R es como se describe en cualquiera de las fórmulas 1.1-1.13;
- 1.15. el compuesto de Fórmula P o Fórmula 1.13 o 1.14, en donde R_3 es hidrógeno;
- 10 1.16. el compuesto de Fórmula P o Fórmula I o cualquiera de las Fórmulas 1.13, 1.14 o 1.15, en donde R_3 es hidrógeno y R_4 es C_{1-4} alquilo;
- 1.17. el compuesto de Fórmula P o Fórmula I o cualquiera de las Fórmulas 1.13-1.16, en donde R_3 es hidrógeno y R_4 es metilo;
- 15 1.18. el compuesto de Fórmula P o Fórmula I o cualquiera de las Fórmulas 1.13-1.16, en donde R_3 es hidrógeno y R_4 es etilo;
- 1.19. el compuesto de Fórmula P o Fórmula I o cualquiera de las Fórmulas 1.13 o 1.14, en donde R_4 es hidrógeno y R_3 es halo (por ejemplo, bromo), C_{1-4} alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, etenilo ($-CH=CH_2$), propenilo ($-C(CH)=CH_2$) o isopropilo), halo C_{1-4} alquilo (por ejemplo, CF_3), hidroxi- C_{1-4} alquilo ($-C(H)(OH)CH_3$) o acetilo;
- 20 1.20. el compuesto de Fórmula P o Fórmula I o cualquiera de las Fórmulas 1.13, 1.14 o 1.19, en donde R_4 es hidrógeno y R_3 es como se describe en cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.12;
- 25 1.21. el compuesto de Fórmula P o Fórmula I o cualquiera de las Fórmulas 1.13, 1.14 o 1.19, en donde R_4 es hidrógeno y R_3 es C_{1-4} alquilo;
- 1.22. el compuesto de Fórmula P o Fórmula I o cualquiera de las Fórmulas 1.13, 1.14, 1.19 o 1.20, en donde R_4 es hidrógeno y R_3 es metilo;
- 30 1.23. el compuesto de Fórmula P o Fórmula I o cualquiera de las Fórmulas 1.13, 1.14, 1.19 o 1.20, en donde R_4 es hidrógeno y R_3 es etilo;
- 35 1.24. el compuesto de Fórmula P o Fórmula I o Fórmula 1.3, en donde R_3 y R_4 son C_{1-4} alquilo;
- 1.25. el compuesto de Fórmula P o Fórmula 1.24, en donde R_4 es metilo;
- 1.26. el compuesto de Fórmula P o Fórmula 1.24, en donde R_4 es etilo;
- 40 1.27. el compuesto de Fórmula P o Fórmula 1.24, 1.25 o 1.26, en donde R_3 es metilo;
- 1.28. el compuesto de Fórmula P o cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.27, en donde A es carbono o nitrógeno;
- 45 1.29. el compuesto de Fórmula P o cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.28, en donde A es carbono;
- 1.30. el compuesto de Fórmula P o cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.28, en donde A es nitrógeno;
- 50 1.31. el compuesto de Fórmula P o cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.29, en donde B es carbono o nitrógeno, con la condición de que cuando B sea nitrógeno, R_3 no existe;
- 1.32. el compuesto de Fórmula P o cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.29, en donde B es carbono;
- 55 1.33. el compuesto de Fórmula P o cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.29, en donde B es nitrógeno y R_3 no existe;
- 1.34. el compuesto de Fórmula P o cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.14, 1.19, 1.25-1.33, en donde R_3 es $-CH_2(OH)$;
- 1.35. el compuesto de Fórmula P, o cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.34, en donde R_2 es H;
- 60 1.36. el compuesto de Fórmula P, o cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.34, en donde R_2 es halo (por ejemplo, fluoro);
- 1.37. el compuesto de Fórmula P en donde:
- 65 i) A es nitrógeno;
- ii) B es carbono;

iii) R₂ es H o halo (por ejemplo, fluoro);

iv) R_a, R_{a'}, R_b, R_{b'}, R_c, R_d, R_{d'}, R_e, y R_{e'} son H;

v) R₃ y R₄ son independientemente, halo (por ejemplo, bromo), C₁₋₄alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, etenilo (-CH=CH₂), propenilo (-C(CH)=CH₂) o isopropilo), haloC₁₋₄alquilo (por ejemplo, CF₃), hidroxi-C₁₋₄alquilo (-C(H)(OH)CH₃ o -CH₂(OH)) o acetilo;

1.38. El compuesto de Fórmula P en donde:

i) A es carbono;

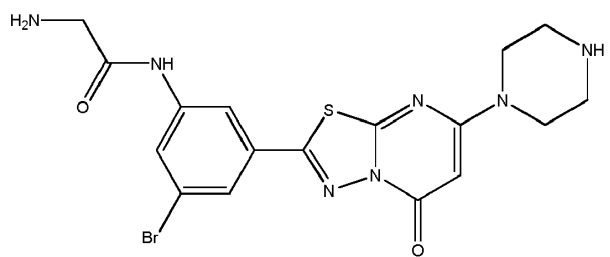
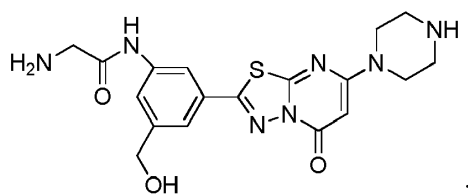
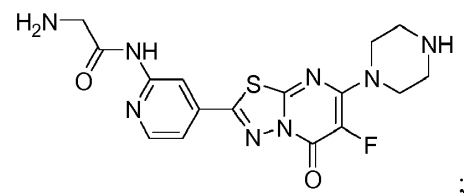
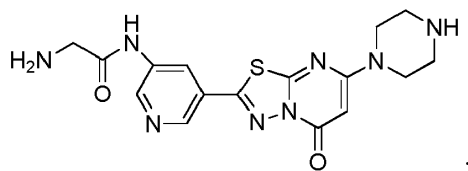
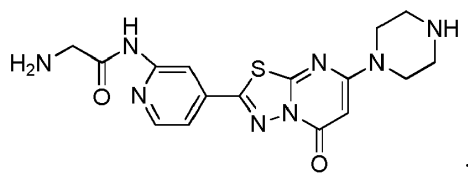
ii) B es nitrógeno y R₃ no existe;

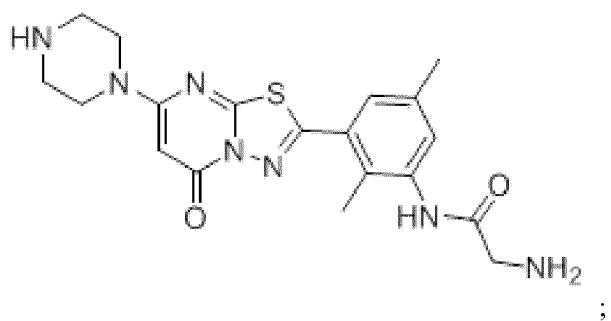
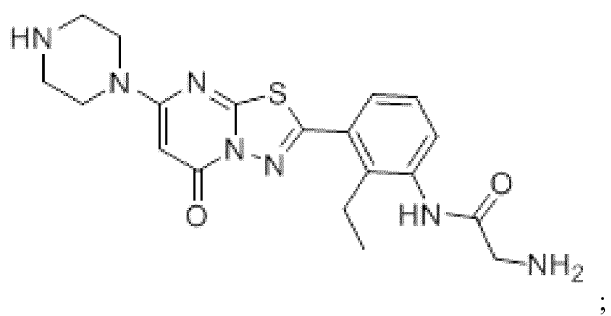
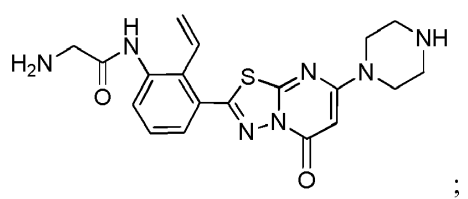
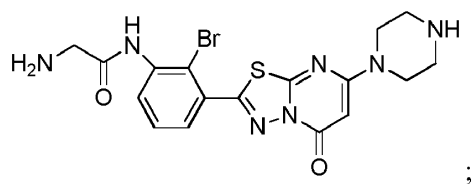
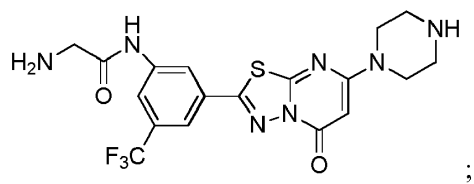
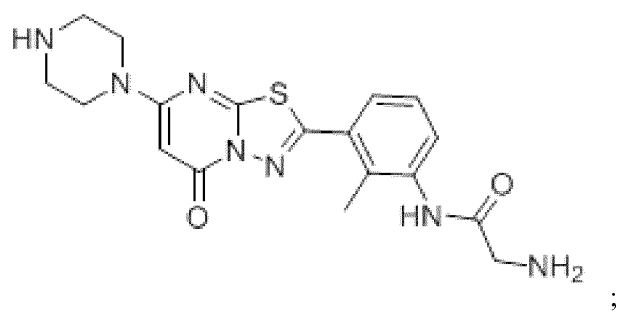
iii) R₂ es H o halo (por ejemplo, fluoro);

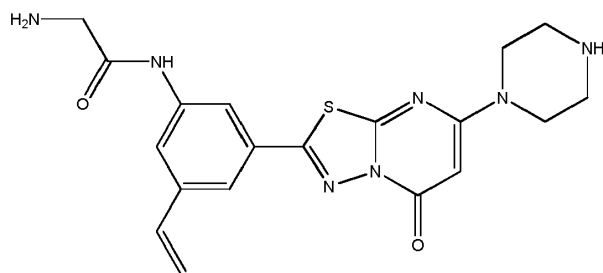
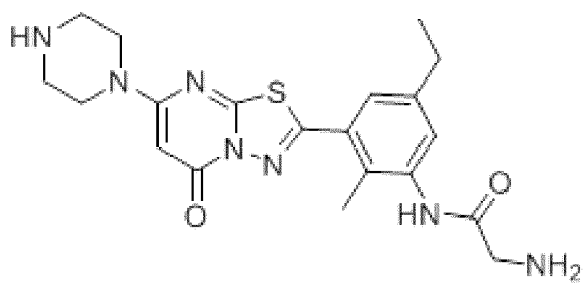
iv) R_a, R_{a'}, R_b, R_{b'}, R_c, R_d, R_{d'}, R_e, y R_{e'} son H;

v) R₄ es hidrógeno, halo (por ejemplo, bromo), C₁₋₄alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, etenilo (-CH=CH₂), propenilo (-C(CH)=CH₂) o isopropilo), haloC₁₋₄alquilo (por ejemplo, CF₃), hidroxi-C₁₋₄alquilo (-C(H)(OH)CH₃ o -CH₂(OH)) o acetilo;

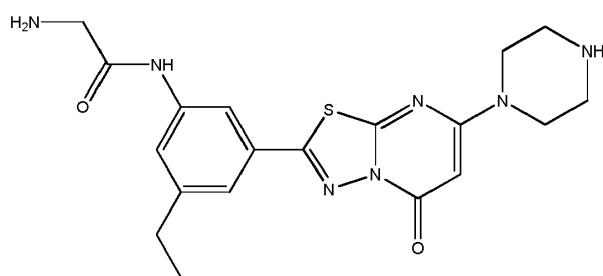
1.39. el compuesto de Fórmula P, en donde dicho compuesto se selecciona de:



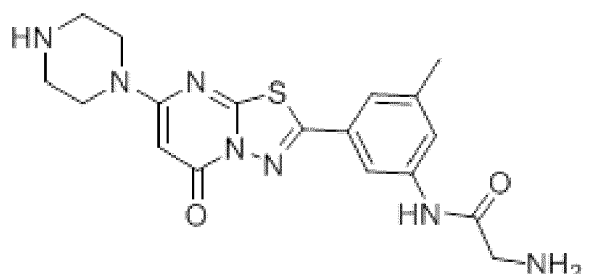




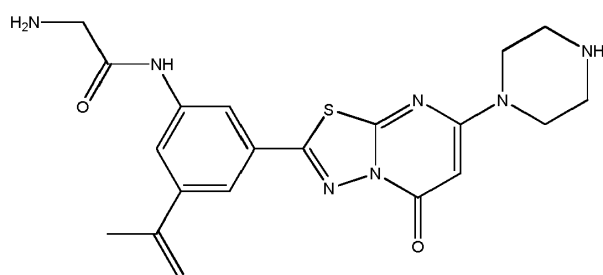
;



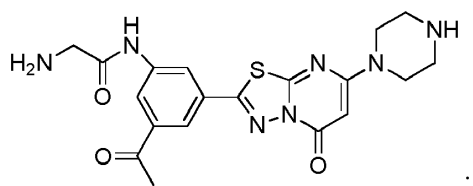
;



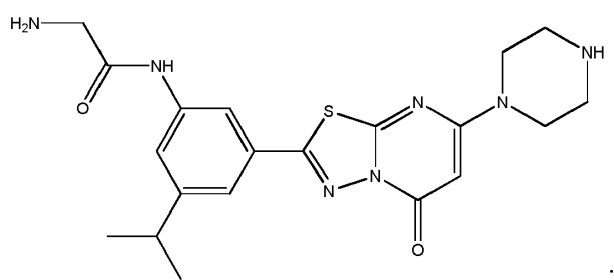
;



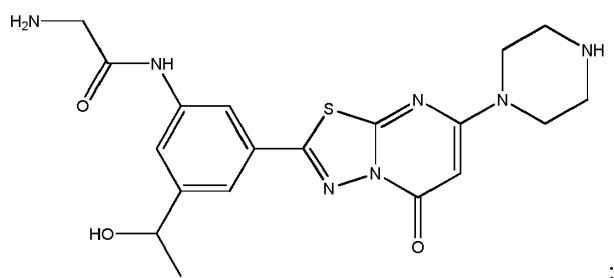
;



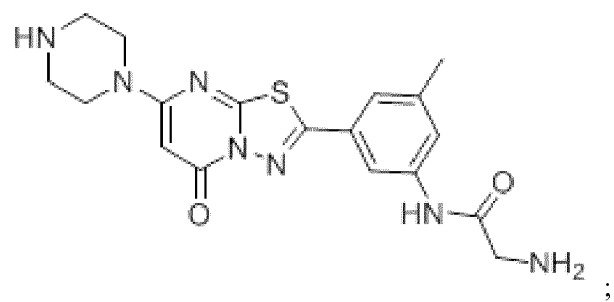
;



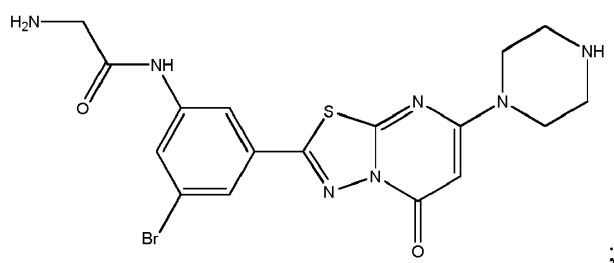
;



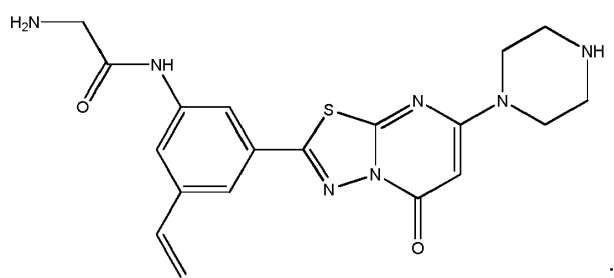
;



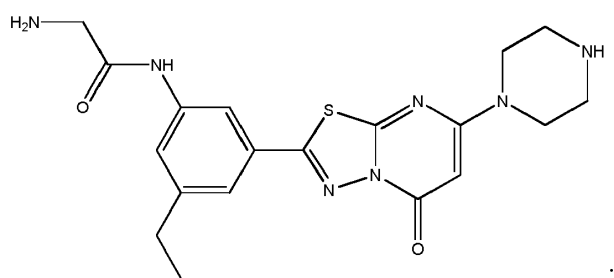
;



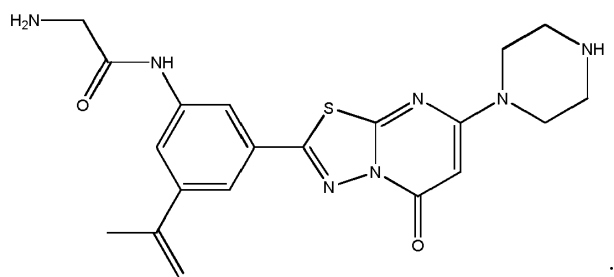
;



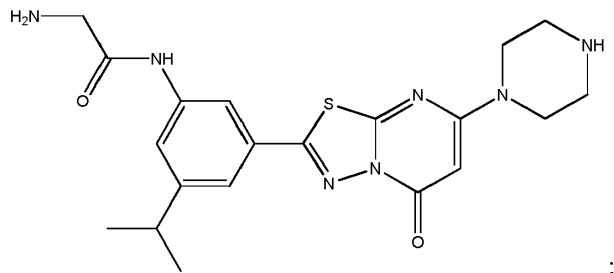
;



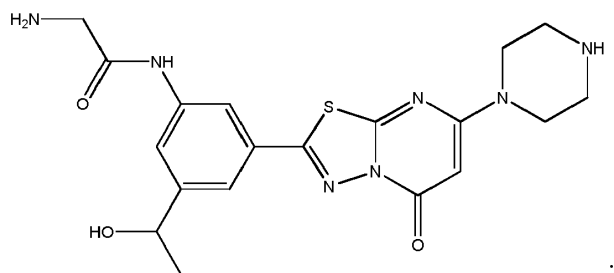
;



;



;



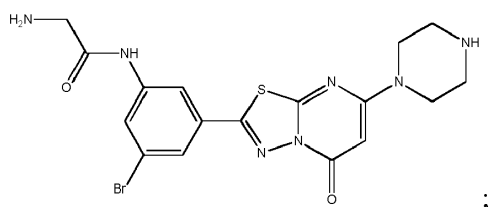
;

5

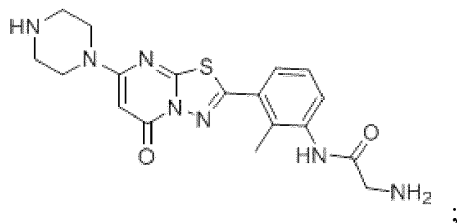
1.40. ELIMINADO

1.41. el compuesto de Fórmula I, en donde dicho compuesto se selecciona de:

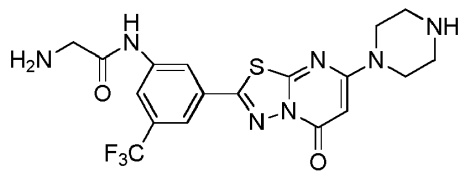
10



;

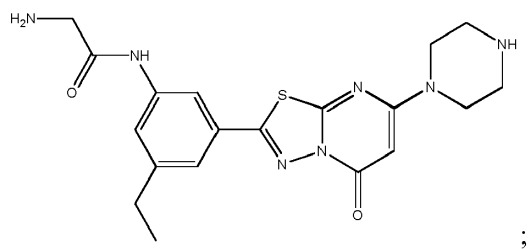
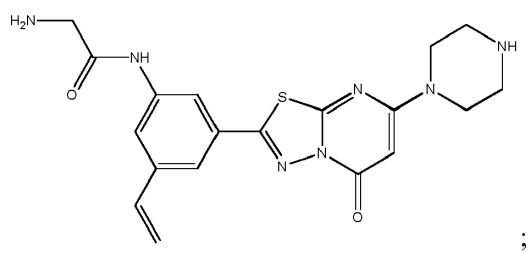
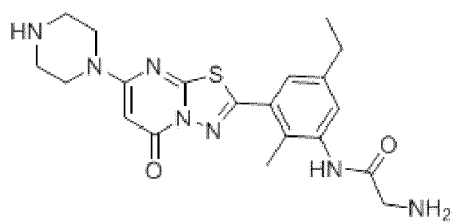
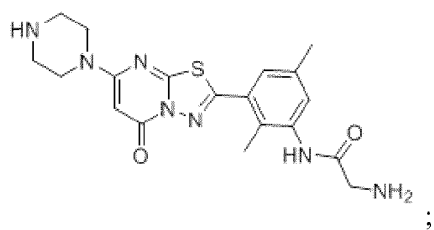
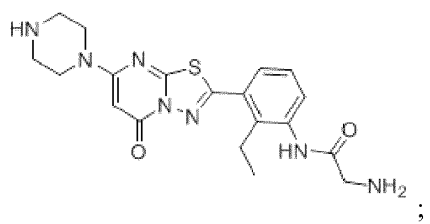
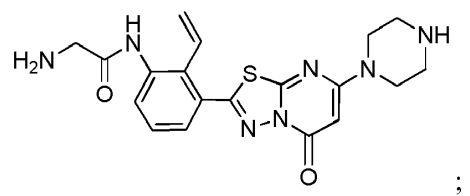
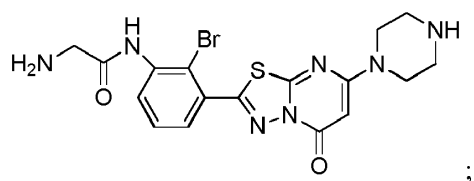


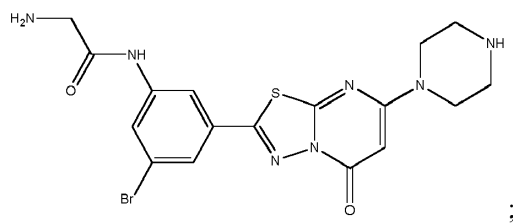
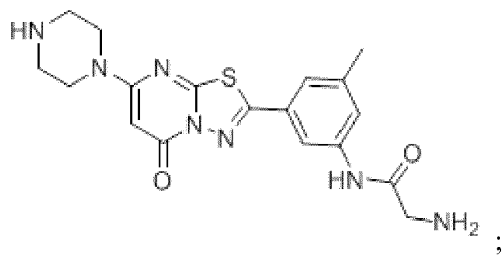
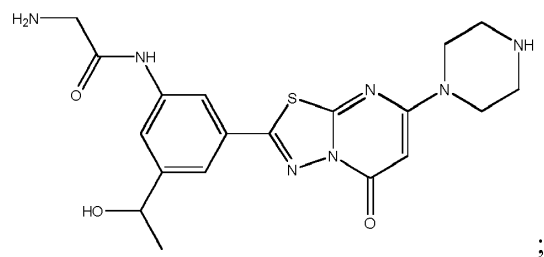
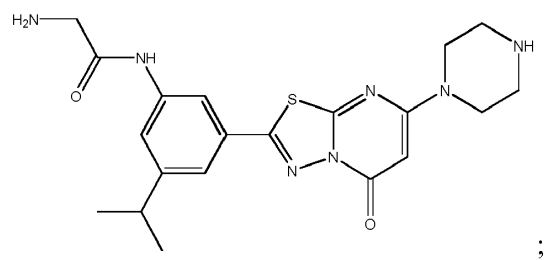
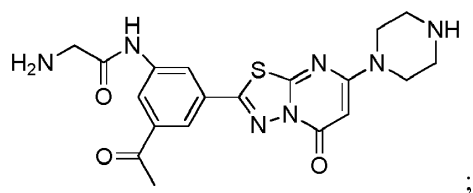
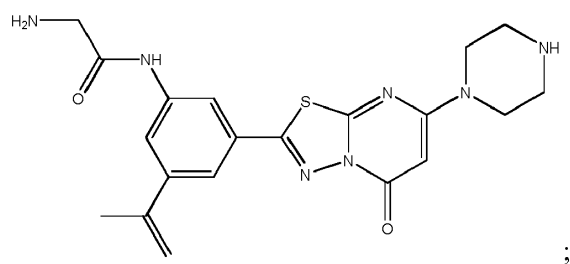
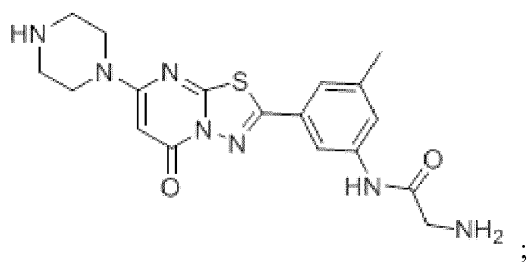
;

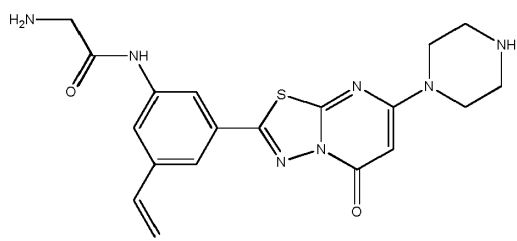


;

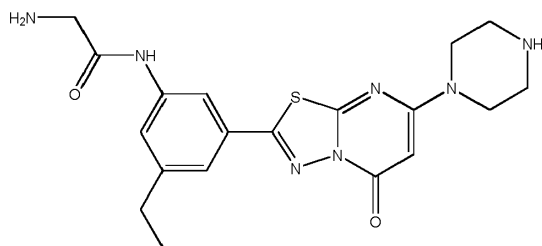
15



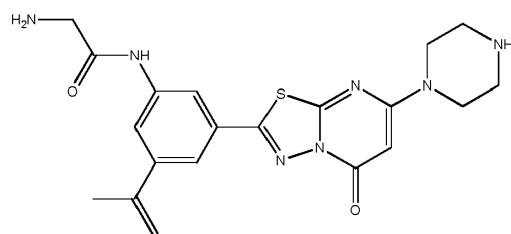




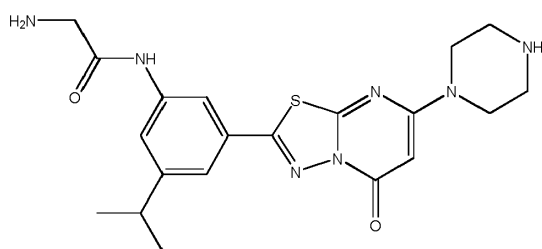
;



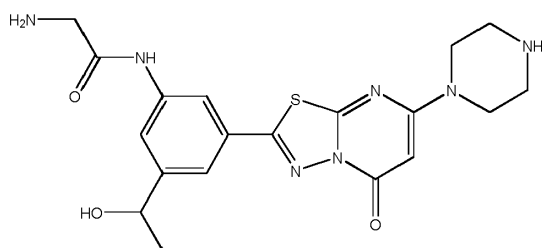
;



;

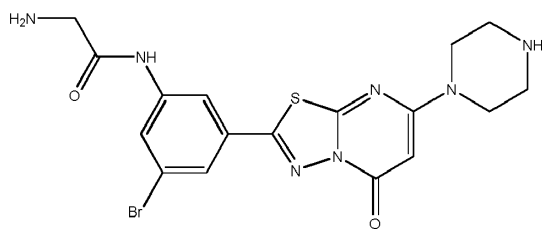


;

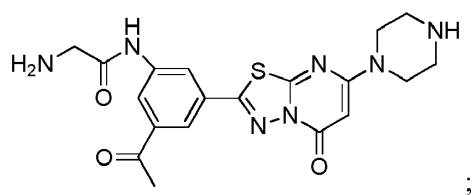
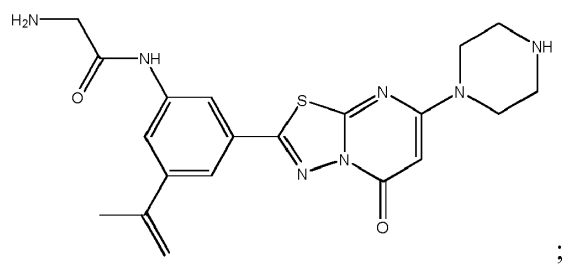
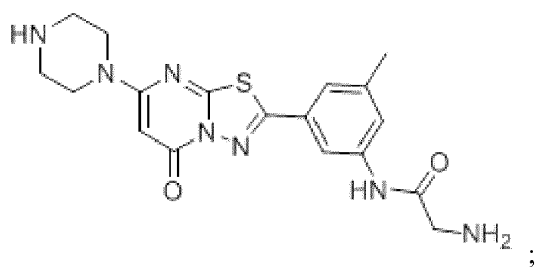
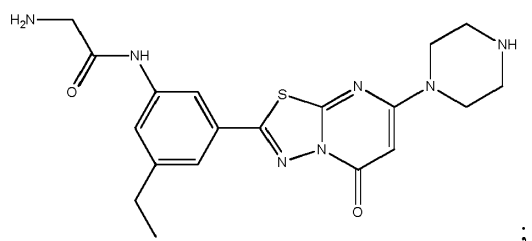
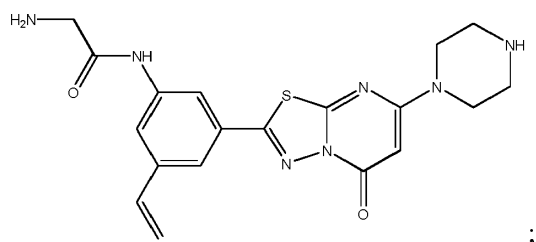
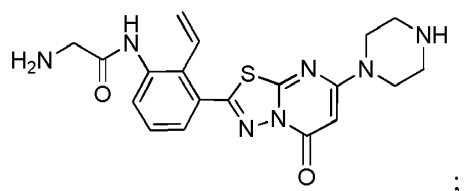
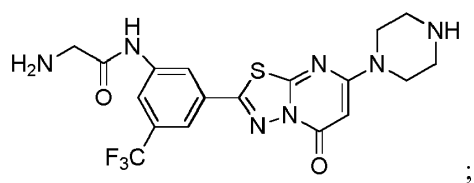


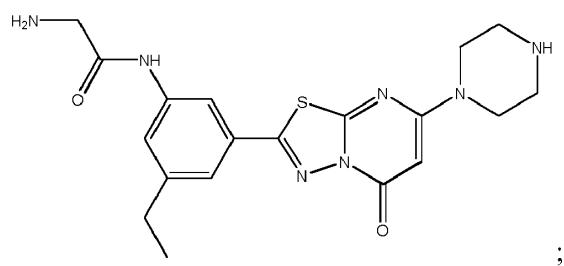
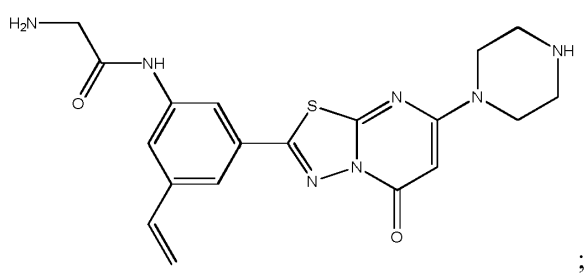
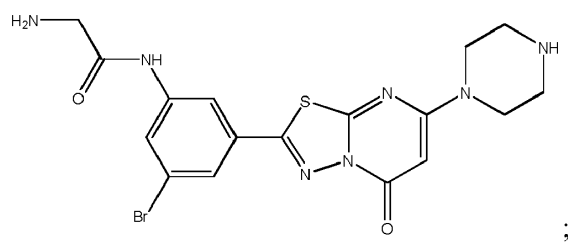
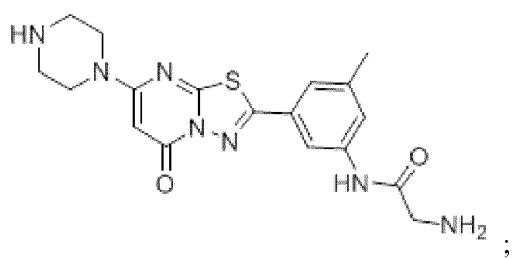
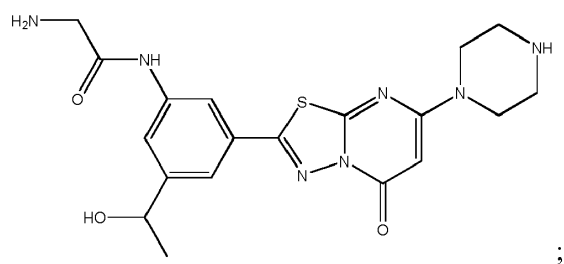
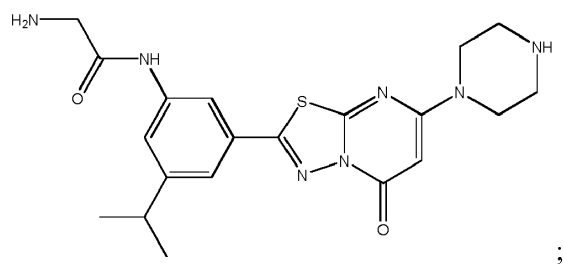
;

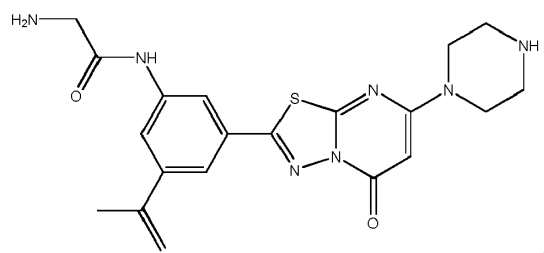
1.42. el compuesto de Fórmula I, en donde dicho compuesto se selecciona de:



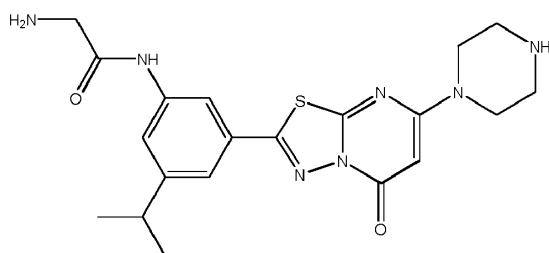
;



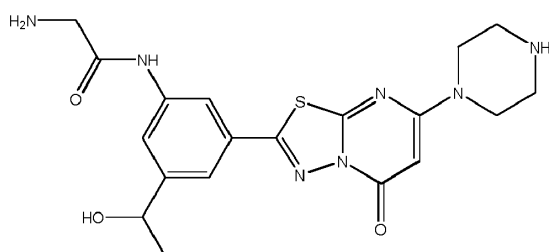




;



;



;

5

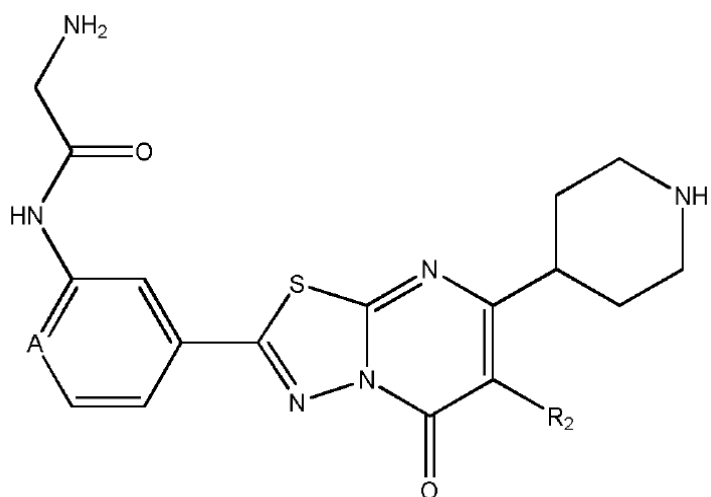
1.43. el compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas precedentes en donde dicho compuesto tiene un valor de IC_{50} inferior a 100 μM , en un ensayo de agregación como se describe en el Ejemplo 15 y/o un porcentaje de inhibición superior al 30%, a una concentración de 100 μM o menos en un ensayo de adhesión como se describe en el Ejemplo 15;

10

en forma libre o de sal.

La invención también proporciona un compuesto de Fórmula P-II:

15



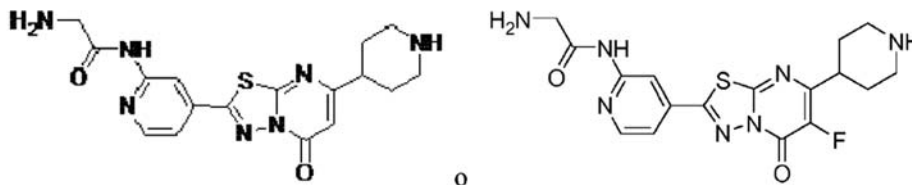
Fórmula P-II

en donde:

20 A es nitrógeno;

R₂ es H o halo (por ejemplo, fluoro);

en forma libre o de sal, preferiblemente en donde el compuesto es

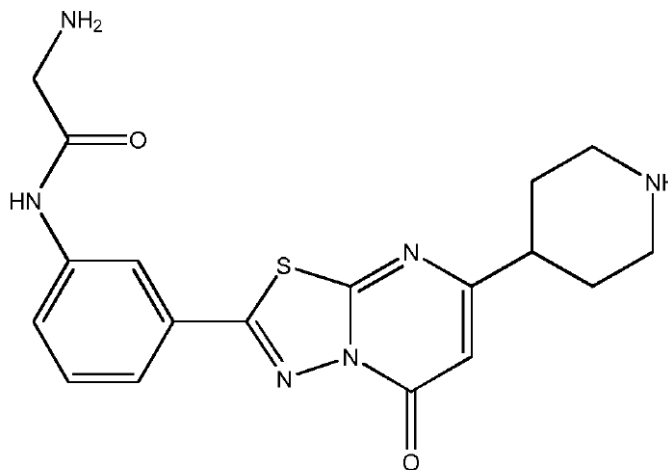


5

Aspectos preferidos adicionales de la invención reivindicada se definen por las reivindicaciones adjuntas.

También se describe un compuesto de Fórmula II:

10



Fórmula II

en forma libre o de sal.

15

también se describe un compuesto de acuerdo con la Fórmula P-II o la Fórmula II, en donde dicho compuesto tiene un valor de IC₅₀ inferior a 100 µM, en un ensayo de agregación como se describe en el Ejemplo 15 y/o un porcentaje de inhibición superior al 30%. a una concentración de 100 µM o menos en un ensayo de adhesión como se describe en el Ejemplo 15, en forma libre o en forma de sal.

20

también se describe una composición farmacéutica que comprende el Compuesto de Fórmula P, o cualquiera de 1.1-1.43, en libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable (Composición farmacéutica P). La composición farmacéutica podría comprender el Compuesto de Fórmula I, o cualquiera de 1.1-1.27, 1.41-1.43, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable (Composición farmacéutica I).

25

La composición farmacéutica podría comprender el compuesto de fórmula P-II, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable (composición farmacéutica P-II). La Composición Farmacéutica P-II podría comprender el compuesto de Fórmula II, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable (Composición Farmacéutica II). Las composiciones farmacéuticas

30

descritas son útiles, por ejemplo, para prevenir o inhibir la adhesión y/o agregación de plaquetas en el tratamiento de un trastorno trombotico en un sujeto que lo necesite. Las composiciones farmacéuticas como se describen anteriormente en este documento son útiles para inhibir o reducir la agregación y/o adhesión de plaquetas.

35

también se describe un compuesto de la reivindicación 1 para uso en un método para inhibir o reducir la agregación y/o adhesión de plaquetas que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva del Compuesto de Fórmula P, cualquiera de 1.1-1.43, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de tal manera que se reduzca la agregación y/o adhesión de las plaquetas (Método P). También se describe un compuesto de la reivindicación 1 para uso en un método para inhibir o reducir la agregación y/o adhesión de plaquetas que comprende

administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva del Compuesto de Fórmula I, o cualquiera de 1.1-1.27, 1.41 -1.43, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de tal manera que se reduce la agregación y/o adhesión de las plaquetas (Método I). También se describe un compuesto de la reivindicación 1 para uso en un método para inhibir o reducir la agregación y/o adhesión de plaquetas que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva de un Compuesto de Fórmula P-II, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de tal manera que se reduce la agregación y/o adhesión de las plaquetas (Método P-II). El Método P-II podría comprender administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva de un Compuesto de Fórmula II (Método II), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

también se describe el Método P, I, P-II o II, en donde la reducción de la agregación y/o adhesión de plaquetas trata o previene adhesión o previene un trastorno trombotico, por ejemplo seleccionado de un grupo que consiste en una apoplejía, infarto de miocardio, angina inestable, cierre abrupto después de angioplastia o colocación de una cánula, trombosis inducida por cirugía vascular periférica, enfermedad vascular periférica o trastornos tromboticos derivados de fibrilación o inflamación auricular.

también se describe un compuesto de la reivindicación 1 para uso en un método para el tratamiento o profilaxis de un trastorno trombotico que comprende administrar a un sujeto en riesgo de un trastorno trombotico, una cantidad efectiva del Compuesto de Fórmula P, o cualquiera de 1.1-1.43, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de tal manera que se reduzca la agregación y/o adhesión de las plaquetas (Método P-III). También se describe un compuesto de la reivindicación 1 para uso en un método para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno trombotico que comprende administrar a un sujeto en riesgo de un trastorno trombotico, una cantidad efectiva del Compuesto de Fórmula I, o cualquiera de 1.1-1.27, 1.41-1.43, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de tal manera que se reduzca la agregación y/o adhesión de las plaquetas (Método III). También se describe un compuesto de la reivindicación 1 para uso en un método para el tratamiento o profilaxis de un trastorno trombotico que comprende administrar a un sujeto en riesgo de un trastorno trombotico, una cantidad efectiva del Compuesto de Fórmula P-II, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de tal manera que se reduce la agregación y/o adhesión de las plaquetas (Método P-IV). El Método P-IV podría comprender administrar a un sujeto en riesgo de un trastorno trombotico, una cantidad efectiva del Compuesto de Fórmula P-II, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable (Método IV).

también se describen los siguientes métodos:

7.1 Método P-III, III, P-IV o IV, en el que dicho trastorno trombotico se selecciona de un grupo que consiste en apoplejía, infarto de miocardio, angina inestable, cierre abrupto después de la colocación de una cánula o angioplastia, trombosis inducida por cirugía vascular periférica, enfermedad vascular periférica o trastornos tromboticos resultantes de la fibrilación o inflamación auricular;

7.2 Método P-III, III, P-IV o IV, en el que dicho trastorno trombotico es la trombosis como resultado de la angioplastia o la colocación de cánula;

7.3 Método P-III, III, P-IV o IV, en el que el sujeto en riesgo de trastorno trombotico es un sujeto con antecedentes de cirugía vascular;

7.4 El método P-III, III, P-IV o IV, o cualquiera de los Métodos 7.1-7.3, comprende además administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de al menos un agente terapéutico seleccionado de un grupo que consiste en agentes anticoagulantes, antiplaquetarios y trombolíticos junto con el Compuesto P, I, P-II o II como se describió anteriormente en este documento, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable;

7.5 El Método P-III, III, P-IV o IV o cualquiera de los Métodos 7.1-7.4, comprende además administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de al menos un agente terapéutico seleccionado de un grupo que consiste en heparina, heparinas de bajo peso molecular, bivalirudina, Fondaparinux, warfarina, Acenocoumarol, Phenprocoumon, Phenindione, Abbokinase (urocinasa), estreptoquinasa, alteplasa, retaplase, tenecteplase, prasugrel, aspirina, ticlopidina, clopidogrel, ticagrelor, abciximab, eptifibatide y tirofiban junto con el Compuesto P, I, P-II o II como se describe aquí anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable;

7.6 El Método P-III, III, P-IV o IV o cualquiera de los Métodos 7.1-7.4, comprende además administrar a dicho sujeto un agente anticoagulante o trombolítico junto con el Compuesto P, I, P-II o II como se describió anteriormente en este documento, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable;

7.7 El Método P-III, III, P-IV o IV o cualquiera de los Métodos 7.1-7.4, comprende además administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de heparina junto con el Compuesto P, I, P-II o II como se describió anteriormente en este documento, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

también se describen cualesquiera de los métodos anteriores en los que los compuestos de la presente invención (a) reducen la inhibición plaquetaria con un porcentaje de inhibición superior al 30%, preferiblemente superior al 50% a una concentración de 100 μ M o menos; y/o (b) reducen la agregación plaquetaria, por ejemplo, con un IC₅₀ de menos

de 100 μ M, preferiblemente menos de 25 μ M en un ADP u otro ensayo de agregación de plaquetas inducido por agonistas y/o en un ensayo de unión de fibrinógeno como se describe en los ejemplos más adelante.

5 también se describe un compuesto de fórmula P, I, P-II o II para uso en un método para el tratamiento o profilaxis de un trastorno trombotico que comprende administrar heparina junto con el Compuesto de Formual P, I, P-II o II como se describió aquí anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, particularmente el Compuesto de Fórmula P de Formual I, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

10 Sin estar vinculado a ninguna teoría, se cree que la unión del ligando por el receptor induce cambios conformacionales en α IIb β 3, exponiendo los sitios de unión inducidos por el ligando (LIBS). Con los inhibidores de α IIb β 3 tradicionales, como tirofiban y eptifibatide, la unión de estos compuestos a α IIb y al catión divalente en el sitio de adhesión dependiente de iones metálicos de la subunidad β 3 (MIDAS) inhibe la adhesión de plaquetas. Sin embargo, se cree que la interacción con el sitio de adhesión dependiente de iones metálicos de la subunidad β 3 (MIDAS) es probable que sea responsable de iniciar el cambio conformacional da como resultado tanto la trombocitopenia como el aumento de la tasa de mortalidad de los antagonistas tradicionales de α IIb β 3. La presente divulgación identifica a los inhibidores de α IIb β 3 que son capaces de inhibir la unión del fibrinógeno sin inducir la unión de uno más de los mAbs específicos de LIBS para la integrina β 3. Por lo tanto, los Compuestos descritos, por ejemplo, el Compuesto de Fórmula P, I, P-II o II en forma libre o de sal pueden unirse a α IIb, y en algunos casos inducir la exposición a LIBS α IIb, sin inducir la exposición a LIBS β 3. Tales compuestos demuestran así la unión específica a la integrina α IIb β 3 y la inhibición de la adhesión plaquetaria sin la desventaja de inducir el cambio en la conformación de β 3 y el consiguiente riesgo de complicaciones después de la disociación de los compuestos de α IIb β 3.

25 también se describe una cánula eluyente de fármaco en donde el fármaco o fármacos eluidos comprenden el Compuesto de Fórmula P, o cualquiera de 1.1-1.43, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable como se describió anteriormente. También se describe una cánula eluyente de fármaco en el que el fármaco o fármacos eluidos comprenden el Compuesto de Fórmula I, o cualquiera de 1.1-1.27, 1.41-1.43, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable como se describió anteriormente. También se describe una cánula eluyente de fármaco en el que el fármaco o fármacos eluidos comprenden el compuesto de Fórmula P-II o Fórmula II, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable como se describió anteriormente. Por ejemplo, se describe una cánula, por ejemplo, una cánula arterial, por ejemplo una cánula de arteria coronaria o carótida, que comprende una matriz de polímero biocompatible que comprende o está asociada con el Compuesto de Fórmula P, I, P-II o II, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable como se describe anteriormente en este documento. La cánula puede estar hecha de metal, plástico, material biodegradable o bioabsorbible o una combinación de los mismos, por ejemplo, acero inoxidable, aleación de níquel-titanio, aleación de colbalto, tántalo, silicona, politetrafluoroetileno, aleación de magnesio o poli-L-lactida. Por ejemplo, una cánula puede ser una cánula metálica (por ejemplo, acero inoxidable, aleación de níquel-titanio, aleación de colbalto o tantalo) recubierta parcial o totalmente con un polímero biocompatible, por ejemplo, un plástico (por ejemplo, politetrafluoroetileno) o un portador polimérico (por ejemplo, fosforilcolina o ácido poliláctico), cuyo polímero comprende o está asociado con el Compuesto P, I, P-II o II, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable como se describió anteriormente, por ejemplo, de tal manera que dicho Compuesto se presenta o libera de una manera y cantidad efectiva para inhibir la adhesión y/o agregación de las plaquetas en la vecindad de la cánula. La cánula puede comprender además o esta asociada con un fármaco o fármacos adicionales, por ejemplo, un agente antiproliferativo, por ejemplo, sirolimus, everolimus, zotarolimus, tacrolimus o paclitaxel, y/o un anticoagulante, por ejemplo, heparina.

45 también se describe el Compuesto de Fórmula P, o cualquiera de 1.1-1.43, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable como se describió anteriormente en este documento, para uso como producto farmacéutico, por ejemplo. uso del Compuesto de Fórmula P, o cualquiera de 1.1-1.43, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable como se describió anteriormente en este documento, por ejemplo, (en la fabricación de un medicamento) para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno trombotico, por ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los Métodos P, P-III o cualquiera de los métodos 7.1-7.7. También se describe el Compuesto de Fórmula I, o cualquiera de 1.1-1.27, 1.41-1.43, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable como se describió anteriormente en este documento, para uso como producto farmacéutico, por ejemplo, uso del Compuesto de Fórmula I, o cualquiera de 1.1-1.27, 1.41-1.43, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable como se describió anteriormente, por ejemplo, (en la fabricación de un medicamento) para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno trombotico, por ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los Métodos I, III o cualquiera de los métodos 7.1-7.7. También se describe el Compuesto de Fórmula P-II o Fórmula II, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, (en la fabricación de un medicamento) para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno trombotico, por ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los métodos P -II, II, P-IV, IV o cualquiera de los métodos 7.1-7.7.

60 también se describe una Composición Farmacéutica que comprende el Compuesto de Fórmula P, o cualquiera de 1.1-1.43, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable como se describió anteriormente en este documento, para uso como producto farmacéutico, por ejemplo, (en la fabricación de un medicamento) para el tratamiento o profilaxis de un trastorno trombotico, por ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los Métodos P, P-III, o cualquiera de los métodos 7.1-7.7. También se describe una Composición Farmacéutica que comprende el Compuesto de Fórmula I, o cualquiera de 1.1-1.27, 1.41-1.43, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable como se describió anteriormente, para uso como producto farmacéutico, por ejemplo, (en la fabricación de un medicamento) para el tratamiento o la profilaxis

de un trastorno trombotico, por ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los Métodos I, III o cualquiera de los métodos 7.1-7.7. También se describe una Composición Farmacéutica que comprende el Compuesto de Fórmula P-II o Fórmula II, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable como se describió anteriormente, para uso como producto farmacéutico, por ejemplo, (en la fabricación de un medicamento) para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno trombotico, por ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los Métodos P-II, II, P-IV, IV o cualquiera de los métodos 7.1-7.7.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en el presente documento, el término "αIIbβ3" o "integrina αIIbβ3" se refiere al receptor en la superficie de las plaquetas humanas. Es un complejo heterodimérico compuesto por subunidades αIIb y β3 responsables de la unión de proteínas plasmáticas adhesivas, especialmente el fibrinógeno y el factor von Willebrand.

El término "antagonista" se refiere a cualquier ligando o molécula que se une a los receptores y bloquea competitivamente o no competitivamente la unión del ligando a ese receptor. Por lo tanto, "antagonista αIIbβ3" se refiere a cualquier ligando o molécula que bloquee competitivamente o no competitivamente αIIbβ3.

"LIBS" se refiere a los sitios de unión inducidos por ligando en αIIbβ3 que se presentan o exponen tras la unión de un ligando o antagonista por el receptor.

Los "mAbs específicos de LIBS" se refieren a anticuerpos monoclonales que se unen a los sitios de unión inducidos por ligandos expuestos de αIIbβ3. Los ejemplos de mAbs específicos de LIBS incluyen AP5, PMI-1 y LIBS1.

El término "trastornos tromboticos" se refiere a trastornos caracterizados por la formación de un trombo que obstruye el flujo sanguíneo vascular. Los ejemplos de trastornos tromboticos incluyen apoplejía, infarto de miocardio, angina estable o inestable, enfermedad vascular periférica, cierre abrupto después de la angioplastia o colocación de cánula y trombosis inducida por cirugía vascular. Los trastornos tromboticos también incluyen trastornos caracterizados por la formación de un trombo causado por fibrilación o inflamación auricular.

La expresión "sujeto en riesgo de trastornos tromboticos" o "sujeto que lo necesita" incluye sujetos con antecedentes de intervención vascular (por ejemplo, angioplastia, colocación de cánula, derivación aortocoronaria o inserción de válvulas cardíacas protésicas), anomalía cardiovascular (por ejemplo, fibrilación auricular) o antecedentes familiares de enfermedades vasculares (por ejemplo, enfermedad arterial coronaria (CAD), hipertensión sistémica, diabetes mellitus, hiperlipidemia, válvula aórtica bicúspide, miocardiopatía hipertrófica o prolapso de la válvula mitral). El término "sujeto" puede incluir humanos o no humanos (por ejemplo, un animal).

El término "adhesión plaquetaria" se refiere a la unión de proteínas de membrana plaquetaria a fibrinógeno, colágeno, factor de von Willebrand (vWF) u otras glicoproteínas adhesivas (por ejemplo, fibronectina, laminina).

El término "agregación plaquetaria" se refiere a la unión de las plaquetas activadas unas a otras, lo que resulta en la formación de agregados o grupos de plaquetas activadas.

La expresión "inhibir o reducir la adhesión y/o agregación de las plaquetas" pretende significar al menos una inhibición del 30% de la actividad de las plaquetas a una concentración de 100 μM o menor en un ensayo dado, en relación con la actividad de las plaquetas en ausencia del compuesto.

La expresión "antagonista que se sabe expone β3 LIBS" en el presente documento se refiere a agentes que inducen conformacional en β3, por ejemplo tirofiban.

El término "anticoagulantes" en el presente documento se refiere a cualquier compuesto o sustancia que estimula el inhibidor natural de las proteasas coagulantes o bloquea la cascada de coagulación. Ejemplos de anticoagulantes incluyen, entre otros, heparina, warfarina, fenprocoumon, fondaparinux, lepirudina, bivalirudina, argatroban, danaparoid y drotrecogina alfa.

El término "agentes antiplaquetarios" en el presente documento se refiere a un compuesto o sustancia que evita la adhesión y/o agregación de las plaquetas. Los ejemplos de agentes antiplaquetarios incluyen, entre otros, prasugrel, aspirina, ticlopidina, clopidogrel, ticagrelor, abciximab, eptifibatida y tirofiban.

El término "agentes fibrinolíticos", por lo tanto, se refiere a cualquier compuesto o sustancia que somete a lisis trombos patológicos. Los "agentes trombolíticos" son agentes que son fibrinolíticos, es decir, agentes que convierten el plasminógeno en plasmina, que lisan la fibrina. Los ejemplos de agentes fibrinolíticos incluyen, entre otros, estreptoquinasa y activador de plasminógeno tisular (t-PA).

El término "endoprótesis" en este documento se refiere a la forma de alambre expandible o tubo perforado que se inserta en un conducto natural del cuerpo, tal como una arteria, generalmente una arteria coronaria, para prevenir o contrarrestar una constricción de flujo localizada inducida por la enfermedad.

El término "opcionalmente sustituido" significa que está sustituido con los sustituyentes definidos o no sustituidos. Por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más medios nitro en algunos casos, el fenilo está sustituido con uno o más grupos nitro y en otros casos, el fenilo no está sustituido.

La unión de mAbs específicos de LIBS a $\alpha\text{IIb}\beta 3$ puede medirse comparando la unión de mAbs específicos de LIBS a $\alpha\text{IIb}\beta 3$ en presencia del compuesto de prueba con la unión de mAbs específicos de LIBS a $\alpha\text{IIb}\beta 3$ en ausencia o presencia de un control tal como plaquetas no tratadas y/u otros inhibidores conocidos de $\alpha\text{IIb}\beta 3$ que se sabe que causan exposición a $\beta 3$ LIBS, por ejemplo, tirofiban. Por ejemplo, el compuesto de prueba puede unirse a αIIb y opcionalmente aumenta la unión de al menos un mAb específico de LIBS αIIb en relación con la unión a plaquetas inactivadas sin aumentar la unión de uno o más mAbs específicos de LIBS $\beta 3$ en relación con la unión a plaquetas inactivadas y/o produce menos unión con respecto a la unión en presencia de un agente que se sabe que se une y activa directamente a $\alpha\text{IIb}\beta 3$ para exponer $\beta 3$ LIBS.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "cadena de alquilo" o "alquileno" se refiere a un hidrocarburo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado. A menos que se especifique otra cosa, alquilo se refiere a una cadena de hidrocarburo que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos de alquilo pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, tert-butilo y similares así como sustituyentes alqueno o alquino.

El término "cicloalquilo C3-C10" o "cicloalquilo C3-10" se refiere a radicales de hidrocarburos carbocíclicos, no aromáticos total o parcialmente saturados que tienen de tres a ocho átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo C3-C10 que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en O o N incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, o ciclohexenilo piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, imidazolinilo, pirrolidinilo. Estos sistemas de cicloalquilo pueden unirse a través del heteroátomo o cualquier otro carbono en el sistema. El cicloalquilo C3-C10 también puede referirse a un sistema cíclico no aromático fusionado a un sistema cíclico aromático. Un ejemplo de esto incluye tetrahydroquinolinilo.

El término "arilo" se refiere a cualquier sistema de anillo aromático. Los compuestos aromáticos incluyen fenilo, naftilo y sus derivados.

El término "heteroarilo" pretende significar un anillo heterocíclico bicíclico estable monocíclico de 5 a 6 miembros o de 7 a 14 miembros que está saturado parcialmente insaturado o insaturado (aromático), y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S e incluyen cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente se fusiona con otro anillo.

El término "acilo" pretende abarcar R-C(O)- en donde R es C₁₋₄ alquilo, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo o C₁₋₄ alcoxi. Un ejemplo de acilo es CH₃-C(O)-.

Los Compuestos descritos/proporcionados pueden comprender uno o más átomos de carbono quirales. Por lo tanto, los compuestos existen en formas isoméricas individuales, por ejemplo, enantioméricas o diastereoméricas o como mezclas de formas individuales, por ejemplo, mezclas racémicas/diastereoméricas. Cualquier isómero puede estar presente en el que el centro asimétrico esté en la configuración (R)-, (S)-, o (R,S)-. Debe entenderse que la invención abarca tanto los isómeros individuales ópticamente activos como las mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas/diastereoméricas) de los mismos. Por consiguiente, el Compuesto descrito/proporcionado puede ser una mezcla racémica o puede estar predominantemente, por ejemplo, en forma isomérica pura o sustancialmente pura, por ejemplo, mayor que 70% de exceso enantiomérico ("ee"), preferiblemente mayor que 80% ee, más preferiblemente mayor que 90% ee, lo más preferiblemente mayor que 95% ee. La purificación de dichos isómeros y la separación de dichas mezclas isoméricas se puede lograr mediante técnicas estándar conocidas en la técnica (por ejemplo, cromatografía de columna, TLC preparativa, HPLC preparativa, lecho móvil simulado y similares).

Los Compuestos descritos/proporcionados pueden existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo, como sales de adición de ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido tolueno sulfónico, ácido metanosulfónico, ácido benceno sulfónico, ácido trifluoroacético y similares). En esta especificación, a menos que se indique otra cosa, se entenderá que lenguaje como Compuestos de la Invención o Compuestos descritos/incluidos abarca los compuestos en cualquier forma, por ejemplo en forma libre o de sal de adición ácida, o cuando los compuestos contienen sustituyentes ácidos, en forma de sal de adición de base. Los compuestos descritos/proporcionados están destinados para uso como productos farmacéuticos, por lo tanto, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Las sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos pueden ser útiles, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de Compuestos libres o sus sales farmacéuticamente aceptables, por lo tanto, también se incluyen. En una realización particular, la sal del compuesto de la invención es una sal de adición de ácido trifluoroacético.

Los compuestos descritos/proporcionados pueden, en algunos casos, también existir en forma de profármaco. Una forma de profármaco es un compuesto que se convierte en el cuerpo en un compuesto descrito/proporcionado. Por ejemplo, cuando tales compuestos contienen sustituyentes hidroxilo o carboxi, estos sustituyentes pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables y aceptables. Como se usa en este documento, "éster fisiológicamente hidrolizable y aceptable" significa ésteres que son hidrolizables en condiciones fisiológicas para producir ácidos (en el

caso de compuestos que tienen sustituyentes hidroxilo) o alcoholes (en el caso de compuestos que tienen sustituyentes carboxi) que son en sí mismos fisiológicamente tolerable en dosis a administrar. Por ejemplo, en donde el compuesto contiene un grupo hidroxilo (por ejemplo, fármaco-OH), el profármaco (por ejemplo, Fármaco-OC(O)-CH₃) puede hidrolizarse en condiciones fisiológicas para producir hidroxilo (Fármaco-OH) por una parte y ácido, por ejemplo, ácido carboxílico en el otro (por ejemplo, CH₃COOH), que son en sí mismos fisiológicamente tolerable en dosis a administrar. De manera similar, en donde el compuesto contiene un grupo ácido carboxílico (por ejemplo, Fármaco-C(O)OH), su profármaco (por ejemplo, Fármaco- C(O)-O-CH₂CH₃) puede hidrolizarse en condiciones fisiológicas para producir el ácido carboxílico (Fármaco-C(O)OH por un lado y alcohol, por ejemplo, etanol por el otro (por ejemplo, CH₃CH₂OH), que son en sí mismos fisiológicamente tolerable en dosis a administrar. Como se apreciará, el término abarca, de este modo, las formas de profármacos farmacéuticos convencionales.

Los compuestos pueden administrarse por vía oral o parenteral, incluida la administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, transdérmica, de las vías respiratorias (aerosol), rectal, vaginal y tópica (incluso bucal y sublingual). Los compuestos pueden proporcionarse generalmente en forma de tabletas o cápsulas, como un polvo o gránulos, o como una solución o suspensión acuosa. Las tabletas para uso oral pueden incluir los ingredientes activos mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes inertes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido algínico son agentes desintegrantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, si está presente, generalmente será estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse con un material como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal.

Las dosificaciones variarán dependiendo de la condición a tratar o prevenir y de la identidad del inhibidor que se esté utilizando. Las estimaciones de las dosificaciones efectivas y las vidas medias in vivo para los compuestos individuales se pueden realizar sobre la base de pruebas in vivo usando un modelo animal, como el modelo de ratón descrito aquí o una adaptación de tal método a mamíferos más grandes. La dosificación adecuada puede variar de 0.01 mg a 5000 mg. Por ejemplo, una dosificación apropiada puede ser 0.01-30mg/Kg, por ejemplo, 26.5mg/Kg, por ejemplo, 12 mg/Kg.

Además de su administración individual, los compuestos pueden administrarse en combinación o junto con otros agentes terapéuticos conocidos útiles para trastornos trombóticos tales como anticoagulantes (por ejemplo, heparina, warfarina, phenprocoumon, fondaparinux, lepirudin, bivalirudin, argatroban, danaparoid, drotrecogin alfa), agentes fibrinolíticos (por ejemplo, estreptoquinasa o activador del plasminógeno tisular (t-PA) u otros antiplaquetarios (por ejemplo, prasugrel, aspirina, ticlopidina, clopidogrel, ticagrelor, abciximab, eptifibatide y tirofiban). En cualquier caso, el médico administrador puede ajustar la cantidad y el momento de la administración del fármaco en base a los resultados observados utilizando medidas estándar de actividad plaquetaria conocidas en la técnica o descritas en este documento.

Ejemplos - de la invención reivindicada o de otra clase

Síntesis de compuestos. Los compuestos descritos en el presente documento y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse usando los métodos como se describen y ejemplifican en el presente documento y mediante métodos similares a los mismos y mediante métodos conocidos en la técnica química. Además, los presentes compuestos pueden prepararse utilizando métodos similares a los descritos en PCT/US11/44267. En la descripción de los métodos sintéticos descritos en el presente documento, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de manipulación, se escogen como condiciones estándar para esa reacción, que deben ser reconocidas fácilmente por un experto en la técnica. Por lo tanto, a veces, la reacción puede requerir que se lleve a cabo a una temperatura elevada, durante un período de tiempo más largo o más corto o en presencia de un ácido o base. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Si no está disponible comercialmente, los materiales de partida para estos procesos se pueden hacer mediante procedimientos, que se seleccionan de la técnica química utilizando técnicas similares o análogas a la síntesis de compuestos conocidos. Los significados de los sustituyentes son los establecidos en las fórmulas aquí definidas anteriormente, a menos que se especifique otra cosa.

Procedimientos sintéticos generales. Los métodos de síntesis descritos anteriormente y/o los siguientes procedimientos generales se utilizan para sintetizar compuestos que tienen estructuras diferentes pero análogas.

Términos y abreviaturas:

ACN = acetonitrilo,

Boc-Gly-OH = *N*-(*tert*-Butoxicarbonil)glicina,

	Boc-Gly-NH ₂ = (2-amino-2-oxoetil)carbamato de tert-butilo,
	<i>t</i> -BuOH = <i>tert</i> -butanol,
5	DCM = diclorometano,
	DMF = <i>N,N</i> -dimetilformamida,
	DIPEA = diisopropiletilamina,
10	DMSO = dimetil sulfóxido,
	EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida,
15	EtOAc = acetato de etilo,
	h = hora(s),
	HATU = (2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametluronii, hexafluorofosfato,
20	HCl = ácido clorhídrico,
	HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento,
25	Base de Hunig = <i>N,N</i> -diisopropiletilamina,
	K ₂ CO ₃ = carbonato de potasio,
	m = multiplete,
30	min. = minuto(s),
	MeOH = metanol,
35	MeCN = acetonitrilo,
	MgSO ₄ = sulfato de magnesio,
	NaIO ₄ = Peryodato de sodio,
40	NaHCO ₃ = bicarbonato de sodio,
	Na ₂ SO ₄ = sulfato de sodio,
45	Na ₂ S ₂ O ₄ = ditionita de sodio,
	NH ₄ Cl = cloruro de amonio,
	NMO = <i>N</i> -Metilmorfolin- <i>N</i> -óxido,
50	RMN = resonancia magnética nuclear,
	OSO ₄ = tetraoxido de osmio,
55	p = pentet,
	PPA = Acido polifosfórico,
	Pd/C = paladio sobre carbono,
60	POCl ₃ = oxiclورو de fósforo,
	Pd(PPh ₃) ₄ = Paladio-tetrakis(trifenilfosfina),
65	^{<i>i</i>} Pr ₂ Et = diisopropiletilamina,

rt = temperatura ambiente,

s = singlete,

5 t = triplete,

TFA = ácido trifluoroacético,

THF = tetrahidrofurano,

10 TLC = cromatografía de capa fina,

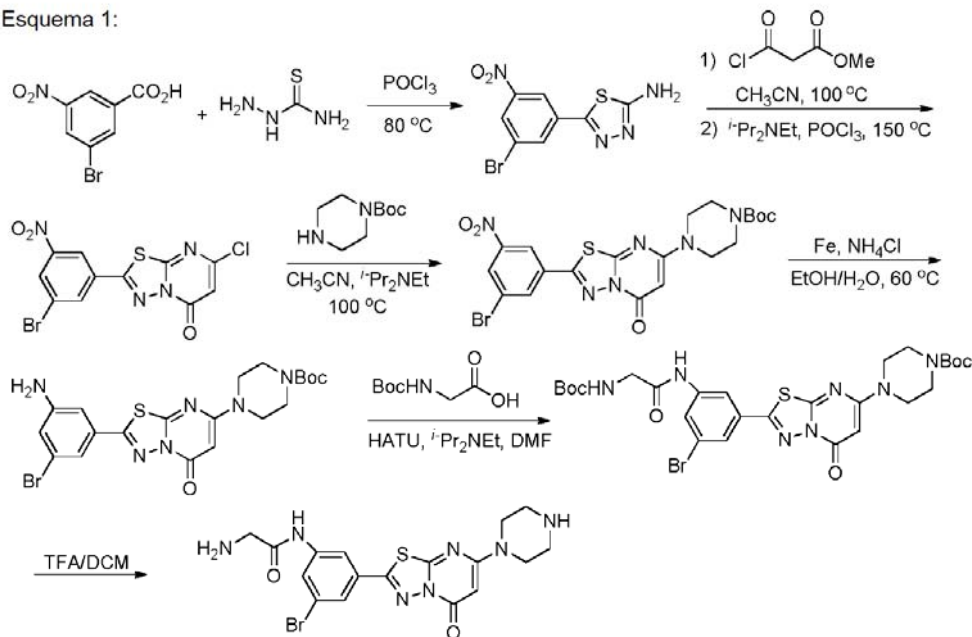
Xantphos = 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantano.

15 Los espectros de ^1H RMN se registran en espectrómetros Varian 400 MHz. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm con DMSO- d_6 como referencia (2.50 ppm). Todos los análogos analizados por RMN son sal de TFA. Las muestras se analizan para determinar su pureza en una serie de Agilent 1200 LC/MS equipada con una columna en fase reversa Luna C18 (3 micrones, 3x75 mm) que tiene una tasa de flujo de 0.8 ml/min. La fase móvil es una mezcla de acetonitrilo que contiene 0.025% de ácido trifluoroacético (TFA) y H_2O que contiene 0.05% de ácido trifluoroacético, respectivamente. Método: Gradiente de acetonitrilo del 4% al 100% durante 7 minutos con una tasa de flujo de 0.8 ml/min. Todos los análogos para el ensayo tienen una pureza superior al 95% en base a LC/MS. La espectrometría de masas de alta resolución se registra en el sistema LC/MS Agilent 6210 de Tiempo de Vuelo (TOF).

Ejemplo 1. (referencia)

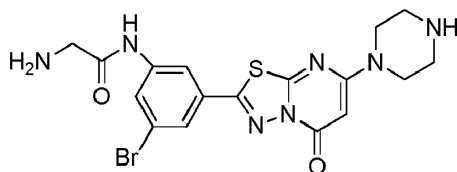
25 El compuesto del Ejemplo 1 se prepara como se describe o se describe de manera similar en los procedimientos a continuación:

Esquema 1:



30 Ejemplo 1: (referencia) 2-amino-N-(3-bromo-5-(5-oxo-7-(piperazin-1-yl)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-yl)fenil)acetamida

35



Paso 1: A una mezcla sólida de ácido 3-bromo-5-nitrobenzoico (660 mg, 2.68 mmol) e hidrazinacarbotoamida (244 mg, 2.68 mmol) se agrega POCl₃ (0.500 ml, 5.37 mmol) gota a gota con enfriamiento con hielo/agua. La mezcla se calienta a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade algo de EtOAc a la mezcla pegajosa que se transfiere lentamente a agua con hielo. Se agrega una solución acuosa saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH = 9 y el precipitado amarillo se filtra, se lava primero con agua y luego con EtOAc para obtener el producto deseado (580 mg, 72%).

Paso 2: A una solución de 5-(3-bromo-5-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (0.550 g, 1.827 mmol) en CH₃CN (15 ml) se le agrega 3-cloro 3-oxopropanoato de metilo (0.235 ml, 2.192 mmol). La mezcla se calienta con microondas a 100°C durante 12 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregan POCl₃ (5.96 ml, 63.9 mmol) e i-Pr₂NEt (0.319 ml, 1.827 mmol) y la mezcla se somete a microondas a 150 °C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, el exceso de POCl₃ y CH₃CN se eliminan al vacío y el residuo se disuelve en DCM y se vierte en hielo. La solución de DCM se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las capas orgánica y acuosa se filtran a través de Celite y la capa orgánica se separa. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el solvente orgánico al vacío, el residuo crudo se purifica por cromatografía en columna Biotage (EtOAc/DCM: 1/100 a 1/20 gradiente) para dar el producto deseado (250 mg, 35%) como un sólido amarillo.

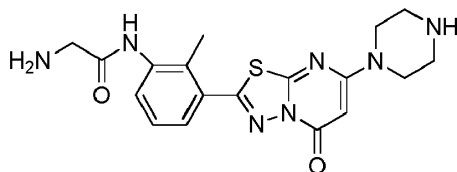
Paso 3: A una mezcla de 2-(3-bromo-5-nitrofenil)-7-cloro-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a] piridin-5-ona (312 mg, 0.81 mmol) y piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (180 mg, 0.968 mmol) en CH₃CN (6 ml) se agrega i-Pr₂NEt (0.21 ml, 1.21 mmol) y la mezcla se somete a microondas a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el sólido comienza a precipitarse. El sólido se filtra y se lava con EtOAc y se recoge. El filtrado se concentra al vacío y el residuo crudo se purifica por cromatografía en columna Biotage (MeOH/DCM: 1/100 a 1/20 gradiente) para dar otra porción de producto. La cantidad total de producto deseado es de 355 mg (82%).

Paso 4: A una suspensión de 4-(2-(3-bromo-5-nitrofenil)-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo [3,2-a] pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (460 mg, 0.86 mmol) en EtOH (5 ml) y agua (1 ml) se agregan polvo de hierro (239 mg, 4.38 mmol) y NH₄Cl (137 mg, 2.57 mmol) y la mezcla se calienta a 70 °C durante 5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agrega EtOAc (30 ml) y la mezcla se agita durante 10 minutos, luego se filtra a través de una capa de Celite. El filtrado combinado se lava con salmuera y la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Después de la eliminación de EtOAc a vacío, el residuo crudo se purifica por cromatografía en columna Biotage (MeOH/DCM: 1/100 a 1/20 gradiente) para dar el producto deseado (380 mg, 88%).

Paso 5: A una solución de 4-(2-(3-amino-5-bromofenil)-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a] pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (30.0 mg, 0.059 mmol) en DMF (2 ml) se agregan Boc-Gly-OH (20.7 mg, 0.118 mmol), HATU (45.0 mg, 0.118 mmol) e i-Pr₂NEt (31 µl, 0.177 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se agrega EtOAc (10 ml) y la solución se lava con H₂O y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Después de eliminar EtOAc, el residuo se purifica mediante cromatografía en columna Biotage (MeOH/DCM: 1/100 a 1/20 gradiente) para dar el producto deseado (33 mg, 84%).

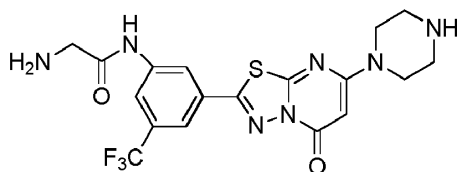
Paso 6: A una solución de 4-(2-(3-bromo-5-(2-(tert-butoxicarbonilamino)-acetamido)fenil)-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a] pirimidin-7-il) piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (30 mg, 0.045 mmol) en DCM (2 ml) se agrega TFA (0.5 ml) y la mezcla se agita durante 1 h. Después de la eliminación de DCM a vacío, el residuo crudo se purifica directamente por HPLC preparativa para dar el producto deseado, 2-amino-N-(3-bromo-5-(5-oxo-7-(piperazin-1-il)-5H-[1,3,4]tiadiazolo [3,2-a] pirimidin-2-il) fenil) acetamida: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70-8.20 (br.s., 3H), 8.19 (t, J= 1.8 Hz, 1H), 8.11 (t, J= 1.8 Hz, 1H), 7.83 (t, J= 1.8 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.79 (t, J= 5.2 Hz, 4H), 3.18 (t, J= 5.2 Hz, 4H); LC/MS: t_R = 2.743 min; HRMS: m/z (M+H⁺) = 464.0495 y 466.0479 (Calculado para C₁₇H₁₉BrN₇O₂S = 464.0499 y 466.0479).

Ejemplo 2: (referencia) 2-amino-N-(2-metil-3-(5-oxo-7-(piperazin-1-il)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-il)fenil)acetamida



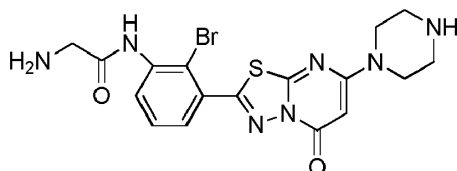
Utilizando los procedimientos descritos o descritos de manera similar en el Ejemplo 1, se prepara el compuesto del Ejemplo 2, excepto que se usa ácido 2-metil-3-nitrobenzoico como material de partida en el paso 1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.20-9.00 (br.s., 2H), 8.35-8.10 (br. s., 3H), 7.62 (dd, J= 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, J= 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.80 (t, J= 5.0 Hz, 4H), 3.19 (t, J= 5.0 Hz, 4H), 2.40 (s, 3H); LC/MS: t_R = 2.224 min; HRMS: m/z (M+H⁺) = 400.1547 (Calculado para C₁₈H₂₂N₇O₂S = 400.1556).

Ejemplo 3: (referencia) 2-amino-N-(3-(5-oxo-7-(piperazin-1-il)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida



Usando los procedimientos descritos o descritos de manera similar en el Ejemplo 1, se prepara el compuesto del Ejemplo 3, excepto que se usa ácido 3-trifluorometil-5-nitrobenzoico como material de partida en el paso 1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.15 (s, 1H), 9.00-8.80 (br.s., 2H), 8.84 (d, *J*= 1.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*= 1.6 Hz, 1H), 8.30-8.10 (br.s., 3H), 7.93 (t, *J*= 0.8 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.95 (t, *J*= 5.2 Hz, 4H), 3.19 (t, *J*= 5.2 Hz, 4H); LC/MS: *t*_R= 2.832 min; HRMS: *m/z* (M+H⁺) = 454.1269 (Calculado para C₁₈H₁₉F₃N₇O₂S = 454.1273).

Ejemplo 4: (referencia) 2-amino-N-(2-bromo-3-(5-oxo-7-(piperazin-1-il)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-il)fenil)acetamida

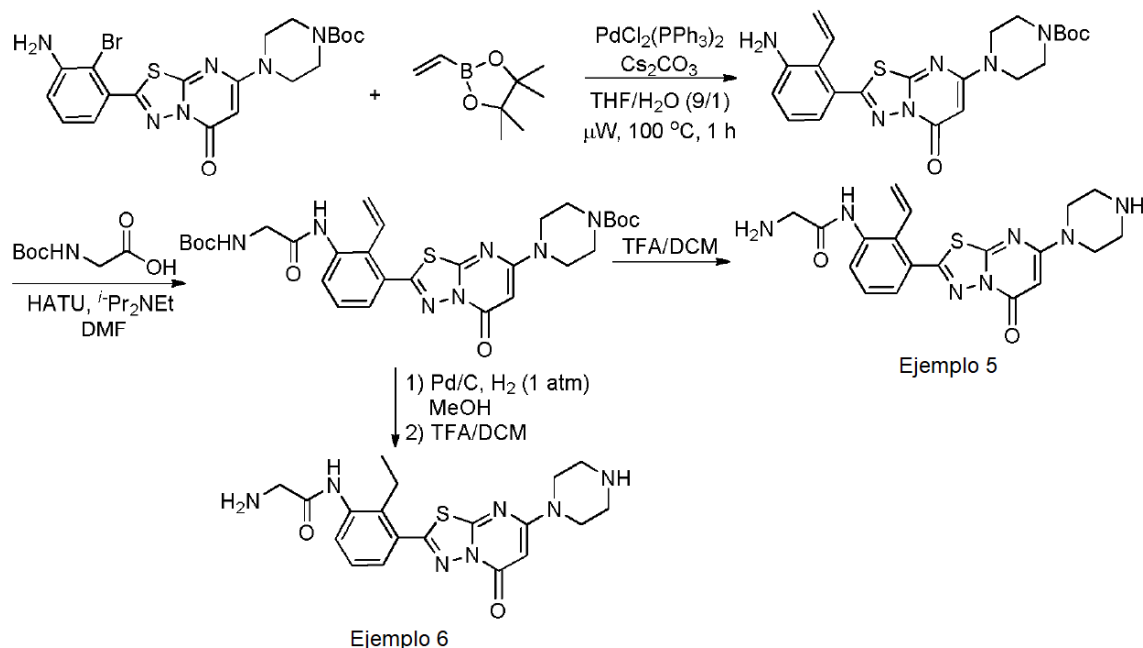


Usando los procedimientos descritos o descritos de manera similar en el Ejemplo 1, se prepara el compuesto del Ejemplo 4, excepto que se usa ácido 2-bromo-3-nitrobenzoico como material de partida en el paso 1. Los picos de algunos protones se dividen en dos grupos con una relación de integración de los mayor/menor 1.7/1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.97 (dd, *J*= 8.0, 1.6 Hz, 1H, menor), 7.88 (dd, *J*= 8.0, 1.6 Hz, 1H, menor), 7.82 (dd, *J*= 8.0, 1.6 Hz, 1H, mayor), 7.78 (dd, *J*= 8.0, 1.6 Hz, 1H, mayor), 7.66 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H, mayor), 7.63 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H, menor), 5.639 (s, 1H, mayor), 5.637 (s, 1H, menor), 3.93 (s, 1H, menor), 3.91 (s, 1H, mayor), 3.81 (t, *J*= 5.2 Hz, 4H), 3.19 (t, *J*= 5.2 Hz, 4H); LC/MS: *t*_R= 2.496 min; HRMS: *m/z* (M+H⁺) = 464.0499 y 466.0476 (Calculado para C₁₇H₁₉BrN₇O₂S = 464.0499 y 466.0479).

Ejemplos 5-8: (referencia)

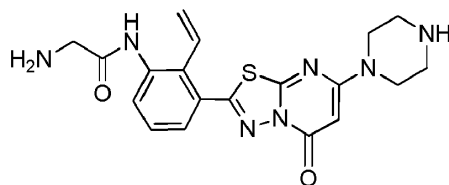
Los compuestos de los Ejemplos 5-8 se preparan como se describe o se describe de manera similar en los siguientes procedimientos:

Esquema 2:



Ejemplo 5: (referencia) 2-amino-N-(3-(5-oxo-7-(piperazin-1-yl)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-il)-2-vinilfenil)acetamida

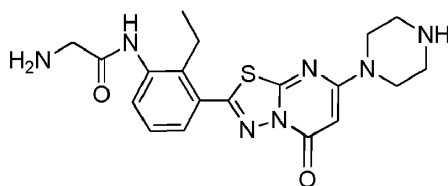
5



Para el acoplamiento Suzuki, véase el documento WO2009024615. A una solución de 4-(2-(3-amino-2-bromofenil)-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo [3,2-a] pirimidin-7-il) piperazin -1-carboxilato de tert-butilo (720 mg, 1.42 mmol) en THF/H₂O (12.6 ml/1.4 ml) se añade pinacol éster de ácido vinilborónico (656 mg, 4.26 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (100 mg, 0.14 mmol) y carbonato de cesio (1.39 g, 4.26 mmol) y la mezcla se calienta con microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla se diluye con H₂O (30 ml) y se extrae con EtOAc (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre Na₂SO₄. Después de eliminar EtOAc a vacío, el residuo se purifica por cromatografía en columna Biotage (MeOH/DCM: gradiente 1/100-1/20) para dar el producto deseado (613 mg, 95%) como un sólido de color amarillo claro.

4-(2-(3-amino-2-vinilfenil)-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo-[3,2-a] pirimidin-7-il)piperazin-1carboxilato de tert-butilo se lleva a cabo como se describe en los pasos 5 y 6 del Ejemplo 1 para producir 2-amino-N-(3-(5-oxo-7-(piperazin-1-yl)-5H-[1,3,4]tiadiazolo [3,2-a] pirimidin-2-il)-2-il) vinilfenil) acetamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.55 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J= 18.0, 11.6 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.66 (dd, J= 11.6, 1.6 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.45 (d, J= 18.0 Hz, 1H), 3.84-3.74 (m, 6H), 3.17 (t, J= 4.2 Hz, 4H); LC/MS: t_R= 2.587 min; HRMS: m/z (M+H⁺) = 412.1545 (Calculado para C₁₉H₂₂N₇O₂S = 412.1556).

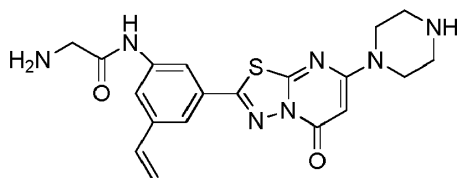
Ejemplo 6: (referencia) 2-amino-N-(3-(5-oxo-7-(piperazin-1-yl)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-il)-2-etilfenil)acetamida



El compuesto de este ejemplo se prepara utilizando el procedimiento descrito de manera similar en el Ejemplo 5, excepto el grupo vinilo en 4-(2-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)acetamido)-2-vinilfenil)-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo [3,2-a]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo se somete a hidrogenación llevando a cabo la reacción bajo condiciones normales con Pd/C bajo 1 atm de H₂. Después de eliminar el catalizador, el producto crudo se usa directamente para la siguiente etapa, desprotección de los grupos -Boc, sin purificación adicional.

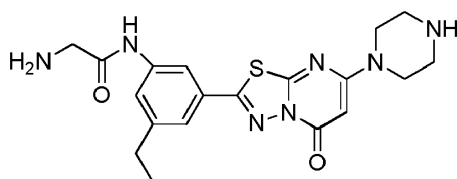
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.96 (s, 1H), 8.86 (br.s., 1H), 8.10 (br.s., 2H), 7.60 (dd, *J*= 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*= 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.78 (t, *J*= 5.2 Hz, 4H), 3.16 (t, *J*= 5.2 Hz, 4H), 2.86 (q, *J*= 7.6 Hz, 2H), 1.07 (t, *J*= 7.6 Hz, 3H); LC/MS: *t*_R= 2.626 min; HRMS: *m/z* (M+H⁺) = 414.1708 (Calculado para C₁₉H₂₄N₇O₂S = 414.1712).

Ejemplo 7: (referencia) 2-amino-N-(3-(5-oxo-7-(piperazin-1-il)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-il)-5-vinilfenil)acetamida



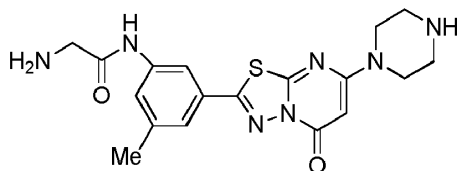
El compuesto del Ejemplo 7 se prepara utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 5, excepto el 4-(2-(3-amino-5-bromofenil)-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo se utiliza como material de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.83 (s, 1H), 8.20 (t, *J*= 1.6 Hz, 1H), 7.90 (t, *J*= 1.6 Hz, 1H), 7.70 (t, *J*= 1.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J*= 14.0, 11.2 Hz, 1H), 5.94 (d, *J*= 14.0 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.46 (d, *J*= 11.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.79 (t, *J*= 5.2 Hz, 4H), 3.19 (t, *J*= 5.2 Hz, 4H); LC/MS: *t*_R= 2.794 min; HRMS: *m/z* (M+H⁺) = 412.1547 (Calculado para C₁₉H₂₂N₇O₂S = 412.1556).

Ejemplo 8: (referencia) 2-amino-N-(3-(5-oxo-7-(piperazin-1-il)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-il)-5-etilfenil)acetamida



El compuesto del Ejemplo 8 se prepara utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto el 4-(2-(3-amino-5-bromofenil)-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo se utiliza como material de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.72 (s, 1H), 8.12 (t, *J*= 1.6 Hz, 1H), 7.65 (t, *J*= 1.6 Hz, 1H), 7.49 (t, *J*= 1.6 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.78 (t, *J*= 5.2 Hz, 4H), 3.19 (t, *J*= 5.2 Hz, 4H), 2.72 (q, *J*= 7.6 Hz, 2H), 1.23 (t, *J*= 7.6 Hz, 3H); LC/MS: *t*_R= 2.792 min; HRMS: *m/z* (M+H⁺) = 414.1709 (Calculado para C₁₉H₂₄N₇O₂S = 414.1712).

Ejemplo 9: (referencia) 2-amino-N-(3-metil-5-(5-oxo-7-(piperazin-1-il)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-il)fenil)acetamida

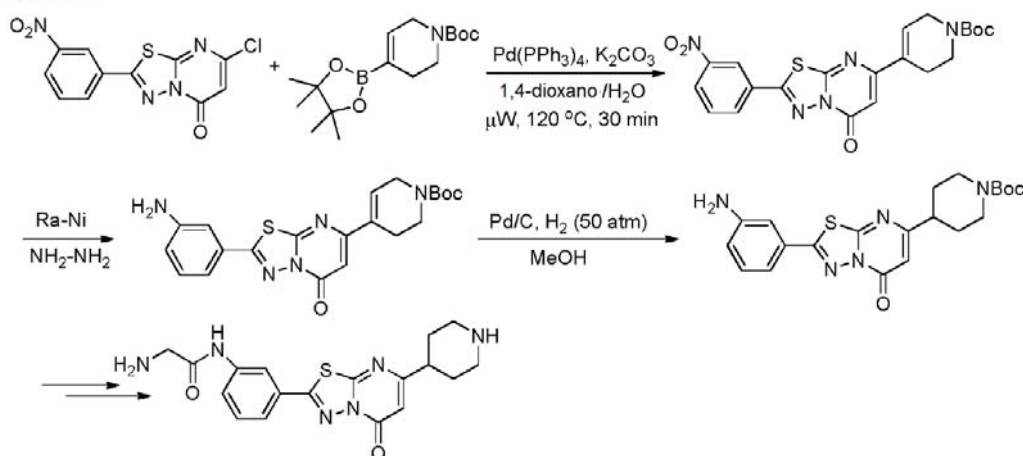


Usando los procedimientos descritos o descritos de manera similar en el Ejemplo 1, se prepara el compuesto del Ejemplo 9, excepto que se usa ácido 3-metil-5-nitrobenzoico como material de partida en el paso 1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 9.00-8.15 (br.s., 2H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.78 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.19 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.67 (s, 1H), 2.41 (s, 3H); LC/MS: t_R = 2.632 min; HRMS: m/z ($M+H^+$) = (Calculado para $C_{18}H_{22}N_7O_2S$ = 400.1556).

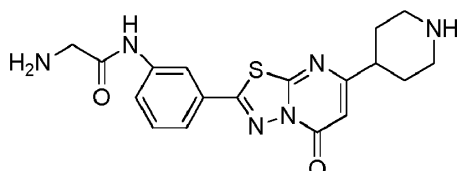
Ejemplo 10: (referencia)

El Compuesto del Ejemplo 10 se prepara como se describe en los procedimientos a continuación:

Esquema 3:



Ejemplo 10: (referencia) 2-amino-N-(3-(5-oxo-7-(piperidin-4-il)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-il)fenil)acetamida



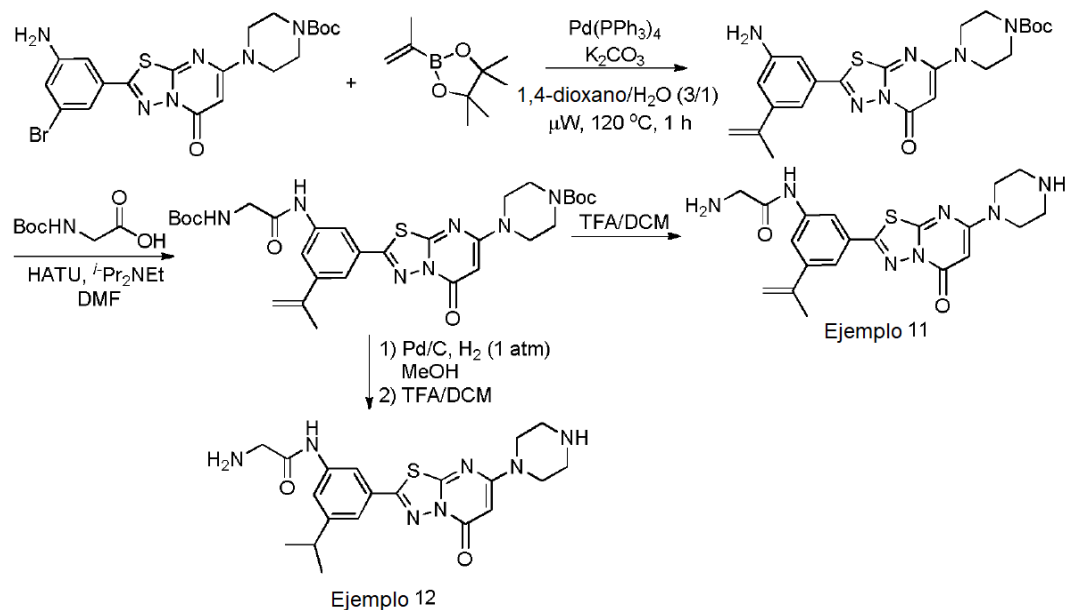
A una solución de 7-cloro-2-(3-nitrofenil)-5H-[1,3,4]tiadiazolo [3,2-a] pirimidin-5-ona (70 mg, 0,227 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,50 ml) se añade 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de tert-butilo (105 mg, 0,340 mmol), Pd(PPh₃)₄ (26,2 mg, 0,023 mmol) y K₂CO₃ (78 mg, 0,567 mmol). La mezcla se calienta con microondas a 120°C durante 30 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregan EtOAc (20 ml) y agua (10 ml) y la capa orgánica se separa y se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄. Después de eliminar EtOAc a vacío, el residuo crudo se purifica por cromatografía en columna Biotage (MeOH/DCM: 1/100 a 1/20 gradiente) para dar el producto deseado (90 mg, 87%) como un sólido amarillo claro. 4-(2-(3-aminofenil)-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo [3,2-a] pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de tert-butilo se convierte en 4-(2-(3-aminofenil)-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato tert-butilo utilizando níquel Raney e hidracina.

A una solución de 4-(2-(3-aminofenil)-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo [3,2-a] pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato tert-butilo (50 mg, 0,12 mmol) en MeOH (10 ml), se agrega Pd/C y la suspensión se somete a hidrogenación en atmósfera de H₂ de 50 psi en un aparato agitador Paar durante 6 h. Después de filtrar el catalizador a través de una capa de Celite, se elimina el solvente orgánico y se purifica el residuo crudo mediante cromatografía en columna Biotage (MeOH/DCM: 1/100 a 1/20) para dar el producto deseado (20 mg, 40%).) como un sólido amarillo claro. Este sólido amarillo claro se convierte en 2-amino-N-(3-(5-oxo-7-(piperidin-4-il)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-il)fenil)acetamida usando procedimientos como los descritos en los Pasos 5 y 6 en el Ejemplo 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.82 (s, 1H), 8,74-8.64 (br.s., 1H), 8.34 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 8.20-8.13 (br.s., 2H), 7.84 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.2 Hz, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.40 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.06-2.94 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.02 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H); LC/MS: t_R = 2.507 min; HRMS: m/z ($M+H^+$) = (Calculado para $C_{18}H_{21}N_6O_2S$ = 385.1447).

Ejemplos 11-12: (referencia)

Los compuestos de los Ejemplos 11-12 se preparan como se describe o se describe de manera similar en los procedimientos a continuación:



5

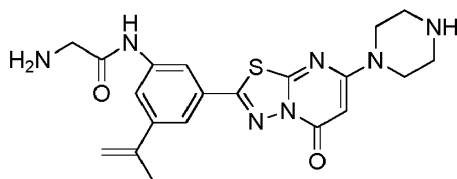
Paso 1: A una solución de 4-(2-(3-amino-5-bromofenil)-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo [3,2-a]pirimidin-7-il) piperazin-1-carboxilato de tert-butilo, (400 mg, 0.79 mmol), que puede prepararse utilizando procedimientos similares a los descritos en esta solicitud, en 1,4-dioxano (7,2 ml) y agua (2,4 ml) se agrega pinacol éster del ácido isopropenil borónico (265 mg, 1.577 mmol), Pd(PPh₃)₄ (91 mg, 0.079 mmol) y carbonato de potasio (218 mg, 1.577 mmol). La mezcla se calienta con microondas a 120°C durante 1 h. La mezcla se diluye con H₂O (10 ml), se extrae con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre Na₂SO₄. Después de eliminar EtOAc a vacío, el residuo se purifica por cromatografía en columna Biotage (MeOH/DCM: gradiente 1/100-1/20) para dar el producto deseado (285 mg, 77%) como un sólido amarillo claro.

Paso 2: A una solución de 4-(2-(3-amino-5-(prop-1-en-2-il) fenil)-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il) piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (375 mg, 0.80 mmol) en DMF (8 ml) se agrega Boc-Gly-OH (280 mg, 1.60 mmol), HATU (609 mg, 1.60 mmol) y i-Pr₂NEt (0.42 ml, 2.40 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se agrega EtOAc (20 ml) y la solución se lava con H₂O y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Después de eliminar EtOAc, el residuo se purifica mediante cromatografía en columna Biotage (MeOH/DCM: 1/100 a 1/20 gradiente) para dar el producto deseado (416 mg, 83%).

Paso 3: A una solución de 4-(2-(3-(2-((tert-butoxicarbonil) amino)acetamido)-5-(prop-1-en-2-il)fenil)-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo [3,2-a] pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (50 mg, 0.80 mmol) en DCM (4 ml) se agrega TFA (1 ml) y la mezcla se agita durante 1 h. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo crudo se purifica directamente mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (Ejemplo 11).

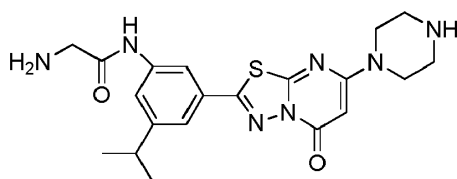
Paso 4: A una solución de 4-(2-(3-bromo-5-(2-(tert-butoxicarbonilamino)-acetamido)fenil)-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (120 mg, 0.19 mmol) en MeOH (20 ml) se agrega Pd/C (100 mg, 10% en peso de Pd). La hidrogenación se lleva a cabo bajo 1 atm de atmósfera de hidrógeno durante la noche. Después de eliminar el catalizador y el solvente, el producto crudo se usa directamente para el siguiente paso de desprotección de -Boc (1/4 de TFA/DCM, v/v) y la purificación por HPLC preparativa para dar el producto deseado (Ejemplo 12).

Ejemplo 11: (referencia) 2-amino-N-(3-(5-oxo-7-(piperazin-1-il)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-il)-5-(prop-1-en-2-il)fenil)acetamida



¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.86 (s, 1H), 9.00-8.63 (br.s., 1H), 8.27 (t, *J*= 1.8 Hz, 1H), 8.25-8.15 (br.s., 2H), 7.96 (t, *J*= 1.8 Hz, 1H), 7.71 (t, *J*= 1.8 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.35 (t, *J*= 1.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.84 (t, *J*= 5.2 Hz, 4H), 3.24 (t, *J*= 5.2 Hz, 4H), 2.22 (s, 3H); LC/MS: *t*_R= 2.905 min; HRMS: *m/z* (M+H⁺) = (Calculado para C₂₀H₂₄N₇O₂S = 426.1712).

Ejemplo 12: (referencia) 2-amino-N-(3-isopropil-5-(5-oxo-7-(piperazin-1-il)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-il)fenil)acetamida

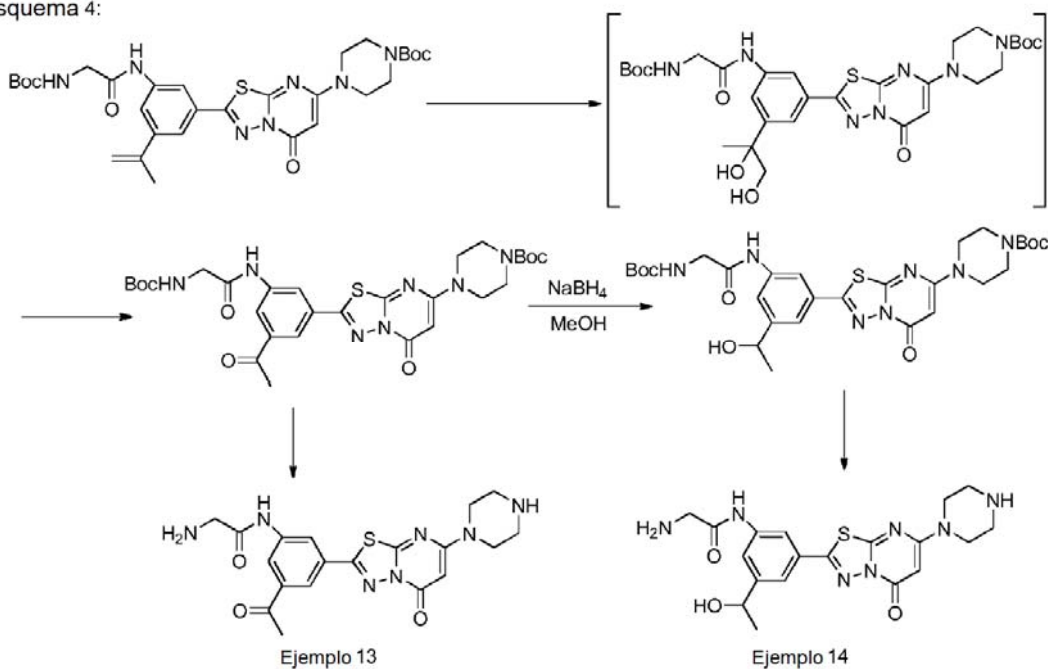


¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.72 (s, 1H), 8.95-8.80 (br.s., 1H), 8.25-8.15 (br.s., 2H), 8.11 (t, *J*= 1.8 Hz, 1H), 7.68 (t, *J*= 1.8 Hz, 1H), 7.50 (t, *J*= 1.8 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.78 (t, *J*= 5.2 Hz, 4H), 3.19 (t, *J*= 5.2 Hz, 4H), 3.08-2.98 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); LC/MS: *t*_R= 2.886 min; HRMS: *m/z* (M+H⁺) = (Calculado para C₂₀H₂₆N₇O₂S = 428.1869).

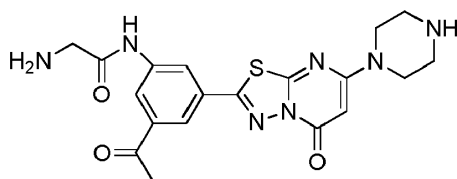
Ejemplos 13-14: (referencia)

Los compuestos de los Ejemplos 13-14 se preparan como se describe o se describe de manera similar en los siguientes procedimientos:

Esquema 4:



Ejemplo 13: (referencia) N-(3-acetilo-5-(5-oxo-7-(piperazin-1-il)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-il)fenil)-2-aminoacetamida

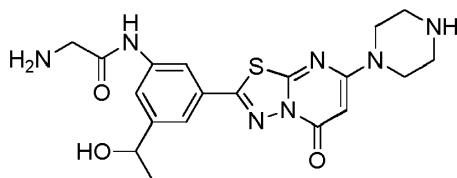


Para la oxidación de alqueno a cetona, véase Angew. Chem. En t. Ed., 2011, 50, 3497-3450. A una solución de 4-(2-(3-(2-(tert-butoxycarbonylamino)acetamido)-5-(prop-1-en-2-il)fenil)-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (103 mg, 0,165 mmoles) en THF (1 ml)/acetona (1,000 ml)/agua (0.2 ml) enfriada con hielo/agua se agrega NMO (97 mg, 0.825 mmol). Luego se agrega OSO_4 en solución de t-BuOH (0.100 ml, 2.5% en peso, 7.97 μmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 h. LC/MS muestra la desaparición total del material de partida. Luego se agrega solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ al 10% (2 ml) y la mezcla se agita durante 1 h. y se extrae con EtOAc (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 . La cromatografía en columna Biotage (MeOH/DCM: 1/100 a 1/10 de gradiente) proporciona el dihidroxilato deseado (27 mg, 25%) como un sólido blanco.

A una solución de 4-(2-(3-(2-(tert-butoxycarbonylamino)acetamido)-5-(1,2-dihydroxiprop-2-il)fenil)-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (27.0 mg, 0.041 mmol) en THF (0.5 ml)/Agua (0.500 ml) se agrega NaIO_4 (17.5 mg, 0.082 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h y luego se extrae con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 . Después de la eliminación del solvente orgánico al vacío, el producto crudo (26 mg) se usa directamente sin purificación adicional para el siguiente paso como se describe en el Paso 6 del Ejemplo 1.

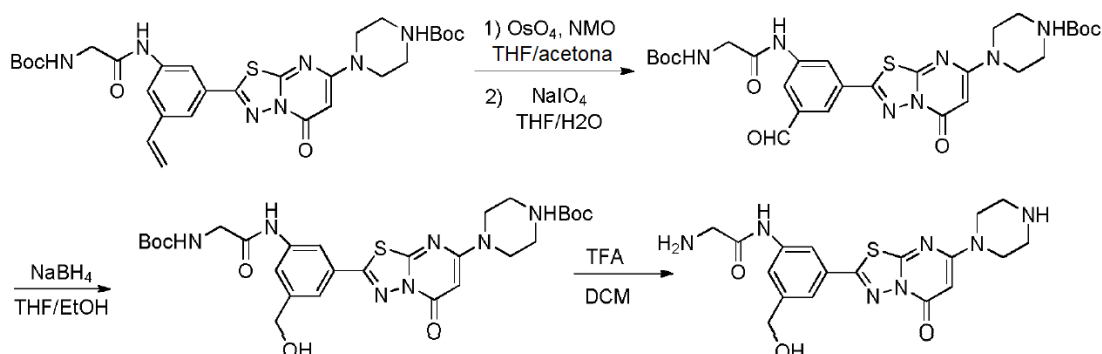
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.75-12.50 (br.s., 1H), 9.45 (s, 1H), 7.77 y 7.75 (s, 1H), 7.32 y 7.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.00 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.40-3.25 (m, 2H), 3.24-2.90 (m, 4H); LC/MS: t_R = 2.576 min; HRMS: m/z ($M+H^+$) = (Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ = 428.1505).

Ejemplo 14: (referencia) 2-amino-N-(3-(1-hidroxiethyl)-5-(5-oxo-7-(piperazin-1-il)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-il)fenil)acetamida



El compuesto de este ejemplo se prepara como se describe en el Ejemplo 13 anterior, excepto que el grupo acetilo de 4-(2-(3-acetil-5-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-acetamido)fenil)-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo se reduce adicionalmente a 4-(2-(3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)acetamido)-5-(1-hidroxiethyl)fenil)-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato utilizando borohidruro de sodio. El producto resultante se desprotege luego como se describe en el Paso 6 del Ejemplo 1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.73 (s, 1H), 8.95-8.80 (br.s., 2H), 8.16 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.16-8.07 (br.s., 2H), 7.76 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59 (s, J = 1.8 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.50-5.45 (br.s., 1H), 4.83 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.78 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.19 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 3H); LC/MS: t_R = 2.417 min; HRMS: m/z ($M+H^+$) = (Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ = 430.1661).

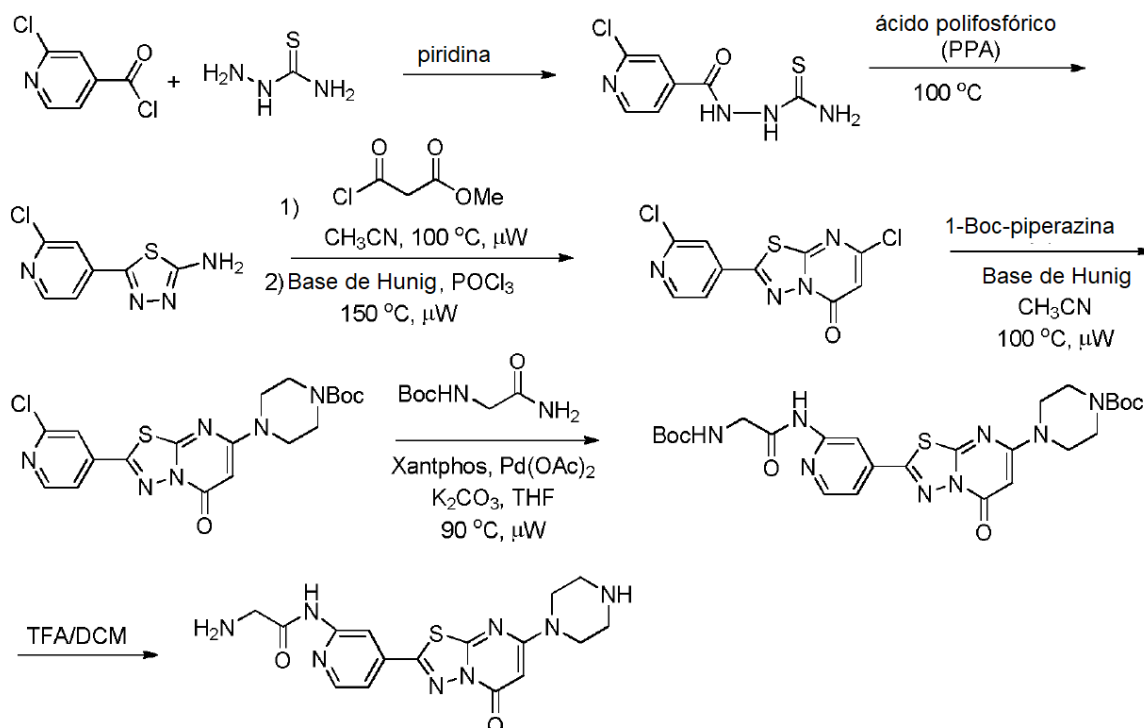
Ejemplo 14-A: (referencia)



El compuesto de este ejemplo se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito o similarmente descrito en Ejemplo 14.

Ejemplos 14-B y 14-C: Los compuestos de los Ejemplos 14-B y 14-C se preparan como se describe o se describe de manera similar en los siguientes procedimientos:

Ejemplo 14-B: 2-amino-N-(4-(5-oxo-7-(piperazin-1-il)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida



Paso 1: A una suspensión de tiosemicarbazida (0.52 g, 5.68 mmol) en piridina (3 ml) enfriada con hielo/agua se agrega cloruro de 2-cloroisonicotinoilo (1.00 g, 5.68 mmol) gota a gota. La adición se completa en 20 min. Luego la mezcla se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 4 h. La mezcla se vierte en hielo/agua y el sólido comienza a precipitar. El sólido se filtra y se lava con una cantidad mínima de EtOAc para eliminar las impurezas para dar el producto deseado como un sólido blanco (0.60 g, 46%).

Paso 2: El ácido polifosfórico (PPA) (20 ml) se precalienta a 100 °C. A este PPA caliente se le añade 2-(2-cloroisonicotinoil) hidrazinacarbotoioamida (3.50 g, 15.17 mmol) en porciones. Después de la adición, la mezcla se agita más a esta temperatura durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vierte lentamente

en hielo y el pH se ajusta a 9.0 con la adición de una solución de hidróxido de amonio (37% en peso en agua). El sólido precipita y se filtra, se lava con EtOAc (3 x 50 ml). El EtOAc se combina y se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio. Después de eliminar la mayor parte de EtOAc, el sólido se filtra y se combina con el sólido obtenido en la primera filtración para obtener un sólido amarillo claro (2.80 g, 87%).

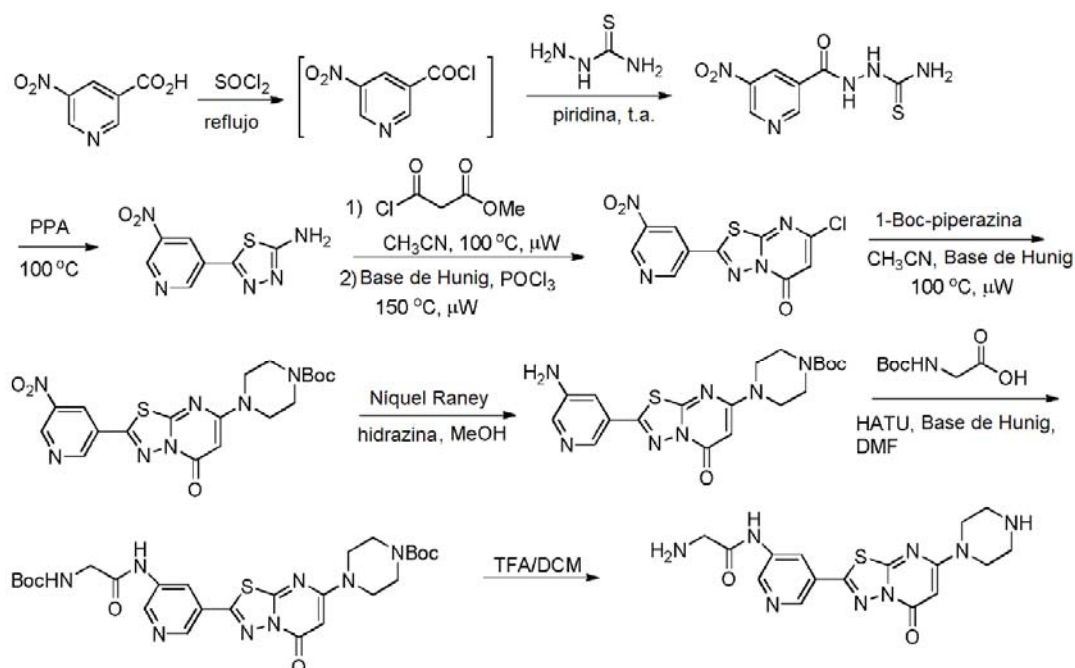
5 Paso 3: A una solución 5-(2-cloropiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (0.500 g, 2.35 mmol) en CH₃CN (13 ml) se le agrega 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo (0.278 ml, 2.59 mmol). La mezcla se calienta con microondas a 100°C durante 12 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron POCl₃ (4.37 ml, 47 mmol) y base de Hunig (0.411 ml, 2.35 mmol) y la mezcla se calienta con microondas a 150 °C durante 30 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el exceso de POCl₃ y CH₃CN se eliminan al vacío y el residuo se disuelve en DCM y se vierte en hielo. La solución de DCM se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la capa orgánica se separa (debido a la formación de ácido polifosfórico, se necesita la filtración de las capas orgánica y acuosa a través de Celite para eliminar el material pegajoso). La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el disolvente orgánico al vacío, el residuo crudo se purifica por cromatografía en columna Biotage (EtOAc/DCM: 1/100 a 1/20 gradiente) para dar el producto deseado (120 mg, 17%) como un sólido amarillo.

20 Paso 4: A una mezcla de 7-cloro-2-(2-cloropiridin-4-il)-5H-[1,3,4]tiadiazolo [3,2-a] pirimidin-5-ona (300 mg, 1.17 mmol) y piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (240 mg, 1.29 mmol) en CH₃CN (12 ml) se agrega base de Hunig (0.245 ml, 1.40 mmol) y la mezcla se calienta en microondas a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el sólido comienza a precipitarse. El sólido se filtra y se lava con EtOAc y se recoge. El filtrado se concentra al vacío y el residuo crudo se purifica mediante cromatografía en columna Biotage (MeOH/DCM: 1/100 a 1/10 de gradiente) para dar otra porción de producto. La cantidad total de producto deseado es 446 mg (rendimiento: 82%).

25 Paso 5: A una solución de 4-(2-(2-cloropiridin-4-il)-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo [3,2-a] pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (160 mg, 0.36 mmol) en THF (5 ml) se agregan Boc-gly-NH₂ (124 mg, 0.72 mmol), XantPhos (124 mg, 0.14 mmol), Pd(OAc)₂ (24 mg, 0.07 mmol) y K₂CO₃ (197 mg, 1.44 mmol). El tubo de microondas se purga con nitrógeno durante 1 minuto y luego se sella. La mezcla se calienta con microondas a 90°C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añaden EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separa, se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente orgánico al vacío, el residuo se purifica mediante cromatografía en columna Biotage (MeOH/DCM = 1/100 a 5/20) para dar el producto deseado (188 mg, 90%).

35 Paso 6: A una solución de 4-(2-(2-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)acetamido)piridin-4-il)-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (50 mg, 0.085 mmol) en DCM (1 ml) se agrega TFA (0.25 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se purifica directamente a través de HPLC preparativa para dar el 2-amino-N-(4-(5-oxo-7-(piperazin-1-il)-5H-[1,3,4]tiadiazolo [3,2-a] pirimidin-2-il) piridin-2-il) acetamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.31 (s, 1H), 9.10-8.60 (br.s., 2H), 8.61 (d, *J*= 5.1 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35-8.05 (br.s., 3H), 7.66 (dd, *J*= 5.1, 1.6 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.79 (t, *J*= 4.7 Hz, 4H), 3.19 (t, *J*= 4.7 Hz, 4H); LC/MS: *t*_R= 2.163 min; HRMS: *m/z* (M+H⁺) = 387.1346 (Calculado para C₁₆H₁₉N₈O₂S = 387.1352).

Ejemplo 14-C: 2-Amino-N-(5-(5-oxo-7-(piperazin-1-il)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-il)piridin-3-il)acetamida



Paso 1: se mezcla ácido 5-nitronicotínico (500 mg, 2,97 mmol) con cloruro de tionilo (15 ml, 206 mmol) y la mezcla se calienta a 80 °C durante 3.5 h. Después de la eliminación del cloruro de tionilo, el residuo se disuelve en piridina (2 ml) y se agrega tiosemicarbazida (271 mg, 2,97 mmol). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en hielo y el precipitado se filtra y se lava con EtOAc para dar el producto deseado como un sólido gris (110 mg, 15%).

Paso 2: PPA (2 ml) se precalienta hasta 100 °C y se agrega en porciones la 2-(5-nitronicotinil) hidrazinacarbotoamida (110 mg, 0.46 mmol). La mezcla se calienta a esta temperatura durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vierte lentamente en hielo y el pH se ajusta a 9.0 con la adición de una solución de hidróxido de amonio (37% en peso en agua). El sólido precipita y se filtra y se lava con EtOAc (3 x 5 ml). El EtOAc se combina, se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. Después de eliminar la mayor parte de EtOAc, el sólido se filtra y se combina con el sólido obtenido en la primera filtración para obtener un sólido amarillo claro (100 mg, 98%).

Paso 3: Paso 3: A una solución 5-(5-nitropiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (80 mg g, 0.36 mmol) en CH₃CN (3,4 ml) se agrega 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo (0,054 ml, 0,50 mmol). La mezcla se calienta con microondas a 100°C durante 12 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregan POCl₃ (1.34 ml, 14.34 mmol) y base de Hunig (0.063 ml, 0.36 mmol) y la mezcla se calienta a 150 °C durante 30 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el exceso de POCl₃ y CH₃CN se eliminan al vacío y el residuo se disuelve en DCM y se vierte en hielo. La solución de DCM se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la capa orgánica se separa (debido a la formación de ácido polifosfórico, se necesita la filtración de las capas orgánica y acuosa a través de Celite para eliminar el material pegajoso). La capa orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Después de la eliminación del solvente orgánico al vacío, el residuo crudo se purifica por cromatografía en columna Biotage (EtOAc/DCM: 1/100 a 1/20 gradiente) para dar el producto deseado (30 mg, 27%) como un sólido amarillo.

Paso 4: A una mezcla de 7-cloro-2-(2-cloropiridin-4-il)-5H-[1,3,4]tiadiazolo [3,2-a] pirimidin-5-ona (30 mg, 0.097 mmol) y piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (22 mg, 0.12 mmol) en CH₃CN (2 ml) se agrega base de Hunig (0.024 ml, 0.140 mmol) y la mezcla se calienta al microondas a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el sólido comienza a precipitarse. El sólido se filtra, se lava con EtOAc y se recoge. El filtrado se concentra al vacío y el residuo crudo se purifica mediante cromatografía en columna Biotage (MeOH/DCM: 1/100 a 1/10 de gradiente) para dar otra porción de producto. La cantidad total de producto deseado es de 40 mg (rendimiento: 90%).

Paso 5: A una solución de 4-(2-(5-nitropiridin-3-il)-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo [3,2-a] pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de de tert-butilo (40 mg, 0.087 mmol) en MeOH (3 ml) se agrega níquel Raney en una suspensión acuosa. Luego se agrega gota a gota la hidracina (0.027 ml, 0.87 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla se agita durante otros 5 minutos, luego se filtra a través de una almohadilla de Celite para eliminar el catalizador. El filtrado se concentra al vacío y se seca al vacío para dar el producto deseado (20 mg, 54%).

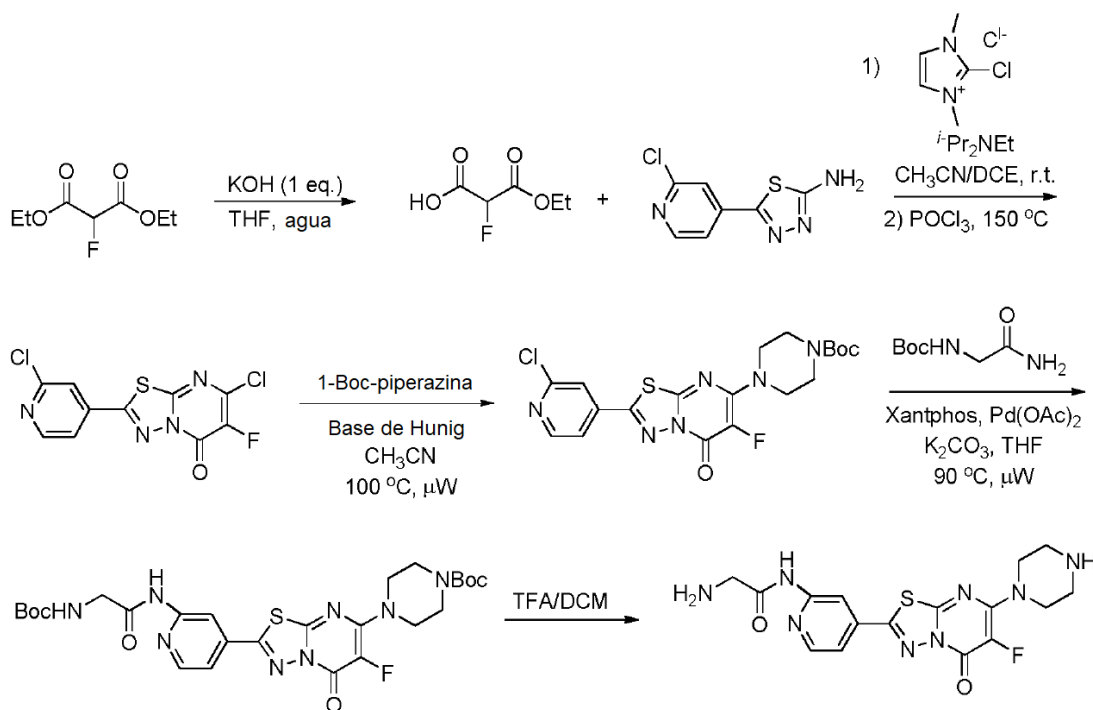
Paso 6: A una solución de 4-(2-(5-aminopiridin-3-il)-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo [3,2-a] pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (20 mg, 0.047 mmol) en DMF (1 ml) se agrega Boc-gly-OH (16 mg, 0.093 mmol), HATU (35

mg, 0.093 mmol) y base de Hunig (0.024 mmol, 0,14 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se agrega EtOAc (10 ml) y la solución se lava con H₂O y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Después de eliminar EtOAc a vacío, el residuo se purifica por cromatografía en columna Biotage (MeOH/DCM: 1/100 a 1/10 de gradiente) para dar el producto deseado (20 mg, 73%).

Paso 7: A una solución de 4-(2-(5-(2-(tert-butoxicarbonilamino)acetamido)piridin-3-il)-5-oxo-5H-[1,3,4]tiadiazolo [3,2-a]pirimidin-7-il) piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (20 mg, 0.034 mmol) en DCM (2 ml) se agrega TFA (0,5 ml). La mezcla se agita durante 2 h, se concentra al vacío y el residuo se purifica directamente por HPLC preparativa para dar el producto deseado 2-Amino-N-(5-(5-oxo-7-(piperazin-1-il)-5H-[1,3,4]tiadiazolo [3,2-a] pirimidin-2-il) piridin-3-il) acetamida: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 9.10-8.90 (br.s., 2H), 8.94 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 8.83 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 8.67 (t, *J*= 2.0 Hz, 1H), 8.35-8.15 (br.s., 3H), 5.62 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.85 (t, *J*= 5.2 Hz, 4H), 3.20 (t, *J*= 5.2 Hz, 4H); LC/MS: *t*_R= 1.908 min; HRMS: *m/z*(M+H⁺) = 387.1344 (Calculado para C₁₆H₁₉N₈O₂S = 387.1352).

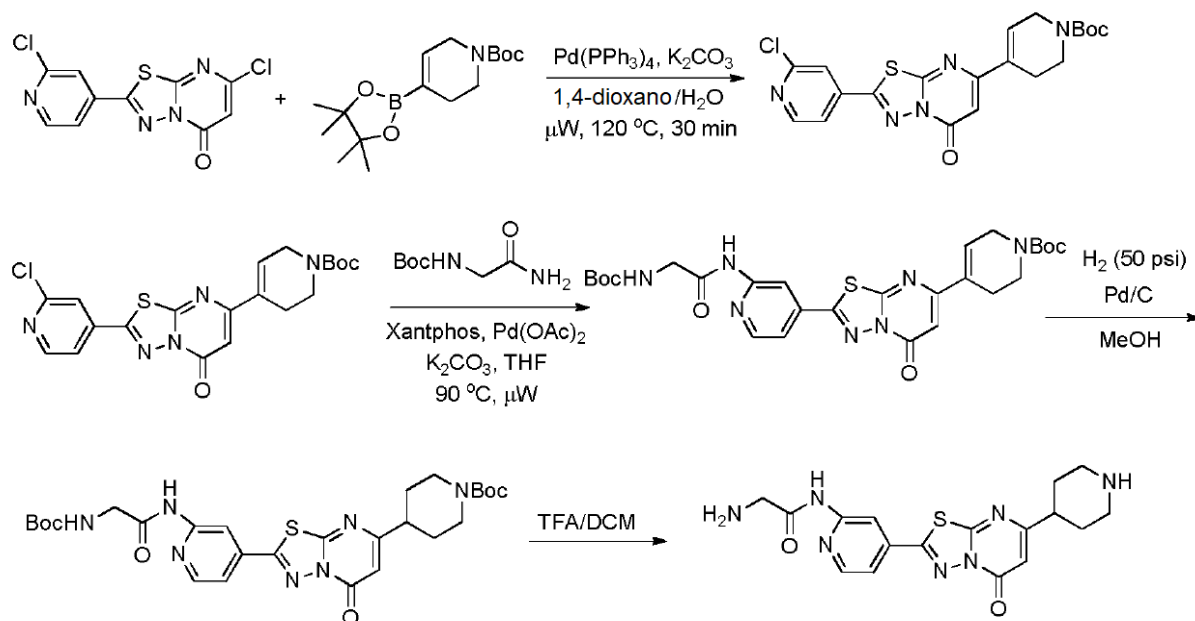
Ejemplo 14-D:

El compuesto de Fórmula P, en donde A es nitrógeno, B es carbono, R₂ es fluoruro y R₃ y R₄ son hidrógeno se puede preparar como se describe o se describe de manera similar a continuación:



Nota: DCE= 1,2-dicloroetano

Ejemplo 14-E: El compuesto de Fórmula P-II, en donde A es nitrógeno, R₂ es hidrógeno se puede preparar utilizando un procedimiento descrito o similarmente descrito a continuación.:



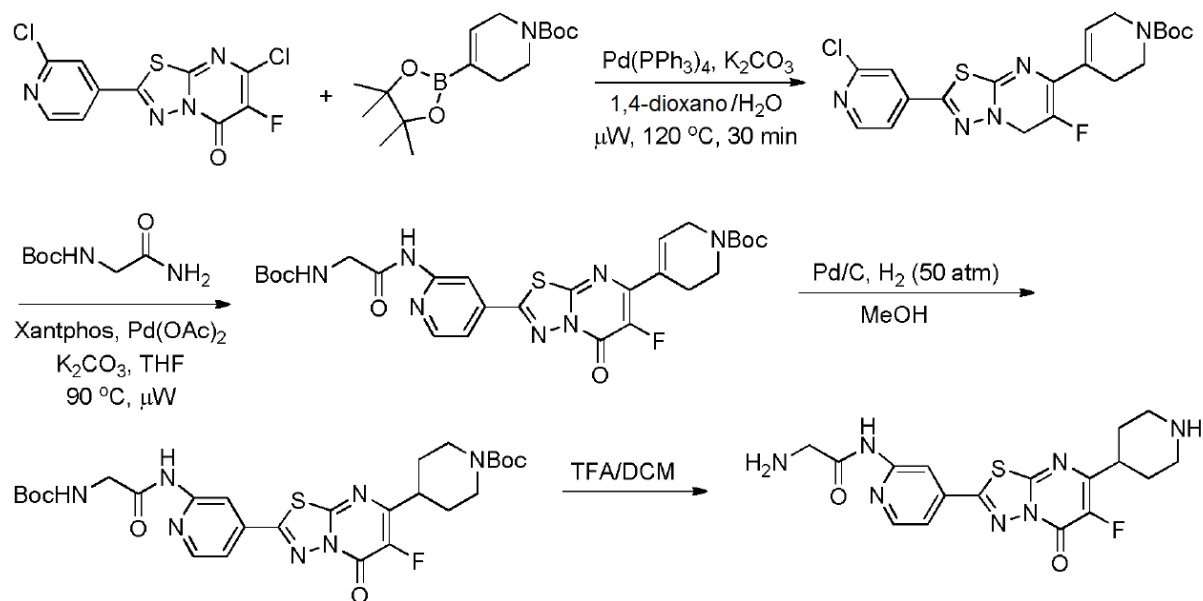
El material de partida puede prepararse utilizando los procedimientos descritos o descritos de manera similar en el Ejemplo 14-D.

5

Ejemplo 14-F:

El compuesto de Fórmula P-II, en donde A es nitrógeno, R₂ es fluoro se puede preparar utilizando un procedimiento descrito o similarmente descrito a continuación.:

10



El material de partida se puede preparar utilizando los procedimientos descritos o descritos de manera similar anteriormente.

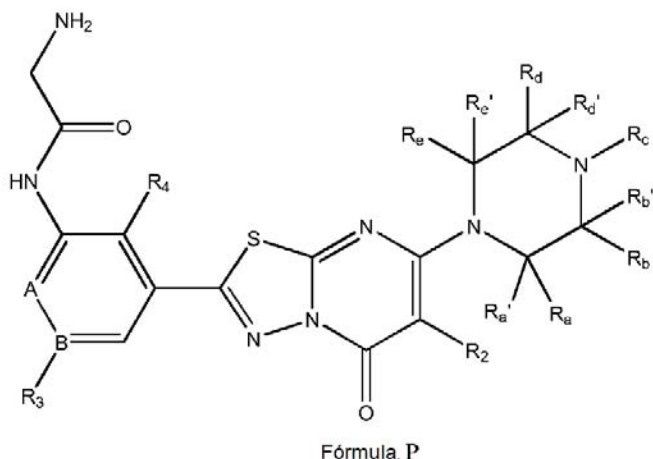
15

Ejemplo 15 - Adhesión y/o agregación de plaquetas

- Para determinar la adhesión y/o agregación de plaquetas, el ensayo de adhesión de plaquetas se puede realizar mediante una modificación del ensayo como se describe en Blue et al., Blood 2008, 111, 1248. Treinta microlitros de fibrinógeno humano (50 µg/mL) en Tris/solución salina (100 mM NaCl, 50 mM Tris/HCl, pH 7,4; American Diagnostica, Stamford, CT) se puede agregar a los pozos de placa de microtitulación de 384 pozos no estériles, de poliestireno no tratado, de fondo transparente, negro, (Corning no. 3711; Acton, MA). Después de incubar a 22 °C durante 1 hora, las placas se pueden lavar 3 veces con Tris/solución salina, y los pozos se pueden bloquear con HBMT (NaCl 138 mM, NaHCO₃ 12 mM, HEPES 10 mM, KCl 2.7 mM, NaH₂PO₄ 0.4 mM, 0.1% de glucosa, 0.35% de BSA, pH 7,4) durante al menos 1 hora. Se puede realizar un lavado adicional utilizando HBMT con MgCl₂ 1 mM y CaCl₂ 2 mM. Las plaquetas marcadas con calceína (concentración final 1 x 10¹¹/L) se pueden tratar con compuestos de la invención (concentración final de 100 µM, 30 µM, 10 µM o 1 µM) a 22 °C durante 20 minutos. Luego se pueden añadir treinta microlitros de plaquetas a los pozos. Después de 1 hora de adhesión, los pozos se pueden lavar 3 veces con HBMT-1 mM MgCl₂/ CaCl₂ 2 mM y las placas se pueden leer con un lector de placas de microtitulación fluorescente (Envision; Perkin Elmer) para detectar la fluorescencia de calceína (490 nm de excitación y 515 emisión de nm). Los controles negativos consisten en pozos que contienen plaquetas sin los compuestos de la invención. Los controles positivos son pozos que contienen plaquetas e inhibidores conocidos de αIIbβ₃, incluidos los mAbs 7E3 y 10E5, y EDTA.
- El ensayo de agregación de plaquetas se puede llevar a cabo mediante la modificación del ensayo como se divulga en Blue et al., Blood 2008, 111, 1248. El plasma rico en plaquetas citratado (PRP) puede generarse mediante la centrifugación de la sangre completa a 650 g para 4 minutos a 22 °C, y luego se pueden incubar en cubetas de agregómetro con compuestos de la invención (concentración final de 100 µM, 30 µM, 10 µM, 1 µM, 0.30 µM, 0.1 µM, 0.03 µM y 0.01 µM) o controles durante 15 minutos a 37 °C. Después de 30 segundos en el agregómetro (Bio/Data PAP8; Horsham, PA) a 37 °C con agitación, se puede agregar ADP (5 - 20 µM) para inducir la agregación y se mide la transmitancia de la luz durante 8 minutos. Las pendientes iniciales de agregación en presencia de diferentes concentraciones del Compuesto probado pueden usarse para generar una IC₅₀.
- Se espera que los estudios de adhesión y/o agregación de plaquetas de diversos compuestos presenten un valor de IC₅₀ inferior a 100 µM en un estudio de agregación de plaquetas y/o inhibición de más del 20%, preferiblemente, mayor del 30% a una concentración de 100 µM en un estudio de adhesión de plaquetas.
- Usando el ensayo de agregación de plaquetas como se describió de manera similar anteriormente, el compuesto de los Ejemplos 14-B y 14-C inhibe la agregación plaquetaria con un IC₅₀ de 53.6 ± 15.5nM y 62.0 ± 10.0nM, respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula P:



en donde:

i) A es carbono y B es nitrógeno, o A es nitrógeno y B es carbono;

ii) con la condición de que cuando B sea nitrógeno, R₃ no existe;

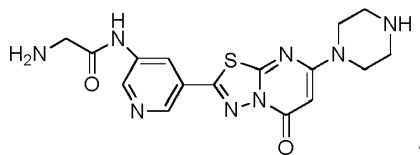
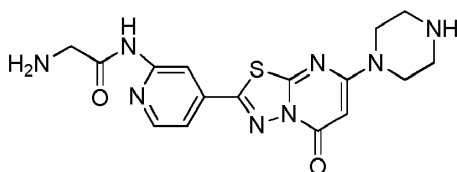
iii) R₂ es H o halo (por ejemplo, fluoro);

iv) R_a, R_{a'}, R_b, R_{b'}, R_c, R_d, R_{d'}, R_e, y R_{e'} son H;

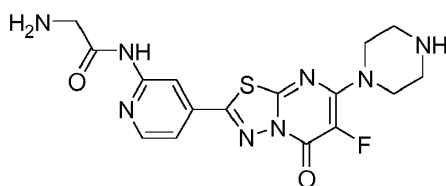
v) R₃ y R₄ son independientemente, halo (por ejemplo, bromo), C₁₋₄alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, o etenilo (-CH=CH₂), o propenilo (-C(CH)=CH₂) o isopropilo), haloC₁₋₄alquilo (por ejemplo, CF₃), hidroxi-C₁₋₄alquilo (-C(H)(OH)CH₃ o -CH₂(OH)) o acetilo;

en forma libre o de sal.

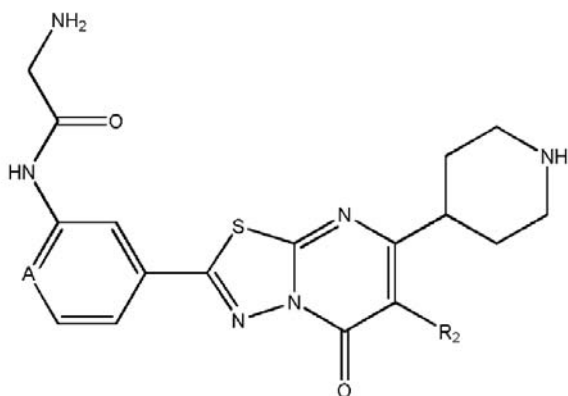
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:



;



3. Un compuesto de fórmula P-II:



Fórmula P-II

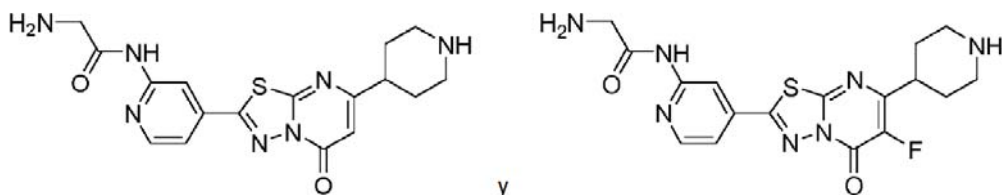
5 en donde:

A es nitrógeno;

R₂ es H o halo (por ejemplo, fluoro);

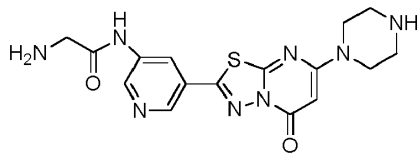
en forma libre o de sal.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que se selecciona de:



en forma libre o de sal.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la fórmula:



en forma libre o de sal.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para uso en un método de tratamiento o profilaxis de un trastorno trombótico, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto en riesgo de trastorno trombótico una cantidad efectiva de dicho compuesto de tal manera que se reduzca la agregación y/o adhesión de las plaquetas.

8. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde en dicho método se reducen tanto la agregación de plaquetas como la adhesión.

- 5 9. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en donde dicho trastorno trombótico se selecciona de un grupo que consiste en apoplejía, infarto de miocardio, angina inestable, cierre abrupto después de la colocación de una cánula o angioplastia, trombosis inducida por cirugía vascular periférica, enfermedad vascular periférica o trastornos trombóticos resultantes de la fibrilación o inflamación auricular, preferiblemente en donde dicho trastorno trombótico es trombosis inducida por cirugía vascular periférica.
- 10 10. Un compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en donde dicho método comprende además administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de al menos un agente terapéutico seleccionado de un grupo que consiste en agentes anticoagulantes, antiplaquetarios y fibrinolíticos junto con el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente en donde dicho agente terapéutico se selecciona de un grupo que consiste en heparina, heparinas de bajo peso molecular, bivalirudina, fondaparinux, warfarina, acenocumarol, fenoprocoumon, Phenindione, Abbokinase (uroquinasa), estreptoquinasa, alteplasa, retaplase, tenecteplasa, prasugrel, aspirina, ticlopidina, clopidogrel, ticagrelor, abciximab, eptifibatide y tirofiban.
- 15 11. Un compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en donde dicho método comprende además administrar heparina.
- 20 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para uso en un método para inhibir o reducir la agregación y adhesión de plaquetas, comprendiendo dicho método administrar una cantidad efectiva de dicho compuesto de tal manera que se reduce la agregación y adhesión de plaquetas.
- 25 13. Una cánula eluyente de fármaco en donde el fármaco eluido comprende un compuesto descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.
14. La cánula de acuerdo con la reivindicación 13, en donde:
- 30 (a). dicha cánula es una cánula metálica recubierta con un polímero biocompatible que comprende o está asociada con un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable; y/o
- 35 (b). dicho aparato comprende además al menos un agente seleccionado de un grupo que consiste en un agente antiproliferativo o un anticoagulante, preferiblemente en donde dicho agente antiproliferativo se selecciona de un grupo que consiste en sirolimus, everolimus, zotarolimus, tacrolimus y paclitaxel, más preferiblemente en donde dicho anticoagulante es heparina.