

Tesis Doctoral

ANTAGONISTAS DE LAS INTEGRINAS GPIIb-IIIa Y VLA-4

Jordi Salas Solana

Programa de Doctorado: Química Orgánica

Bienio: 1999-2001

Departamento de Química Orgánica

Facultad de Química

Universidad de Barcelona

Memoria presentada por Jordi Salas Solana para optar al grado de Doctor en Química
por la Universidad de Barcelona

Jordi Salas Solana

Directora de la Tesis Doctoral

Dra. Elena Carceller González

Revisado por

Dr. Francisco López Calahorra

Barcelona, Septiembre de 2003

Como seguramente nunca voy a encontrarme ante una ocasión tan especial como la que me ofrece esta Tesis Doctoral, quiero aprovechar este momento para expresar mi agradecimiento a todas las personas que me han apoyado y ayudado durante estos años, y espero no dejarme a nadie.

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada íntegramente en el Departamento de Química Médica de Laboratorios J. Uriach & Cía. S.A, por lo que quiero empezar agradeciendo a la dirección de la compañía haberme permitido presentar esta memoria, pero sobre todo haberme ofrecido la posibilidad de compartir mi trabajo con un grupo de personas excepcionales desde el punto de vista científico y humano.

Especialmente quiero agradecer a la doctora Elena Carceller no sólo haber sido la directora de esta Tesis, lo cual ha supuesto una dedicación de tiempo extra dentro de una agenda muy apretada, sino también su disposición para ayudarme siempre, tanto en el desarrollo de mi formación académica como profesional, durante todos los años que llevamos trabajando juntos.

Además he tenido la suerte de compartir laboratorio con compañeros que siempre me han facilitado mi trabajo. Desde mi primer compañero, Pere, con el que pasé mis primeros cinco años, aprendiendo, trabajando, compartiendo mesa, preparando sorpresas ...hasta Cristina, con quien compartí el traslado desde la “solitaria” Planta Piloto en Barcelona a las nuevas y “concurridas” instalaciones de

Palau. Quiero agradecer a mis compañeros del Departamento de Química Médica, las doctoras Carmen Almansa y Marina Virgili, a mis compañeros de laboratorio, Andreu, Sergio y Patricia, a mis compañeras de siempre, Conxi y Mari Carmen, a Manolo que además de enseñarnos mucho en el laboratorio nos ha enseñado que la edad no es impedimento para *casí* nada, a la Carmeta, y a los más nuevos en el departamento, los doctores Ramón Rios y Eva Medina.

Al doctor Robert Soliva, de la Sección de Molecular Modelling, le agradezco su ayuda en los análisis de superposición y minimización energética de las moléculas, y su megapaciencia para solucionar todos nuestros problemas informáticos.

Quiero tener presentes también a mis compañeros de los demás departamentos con los que he trabajado. Del Departamento de Análisis, a Jordi Belloc, por su ayuda, y sus consejos en los temas de determinación estructural, a Núria, Lupe, Consòl, Victoria, Judit, Josep y a Encarna Valero, que me ha prestado su ayuda en los momentos más difíciles y siempre he podido contar con ella como una gran amiga. Del Departamento de Screening, a José Alfón, Lluís, Jordi, , Eva, Agata, y a *mi compañero de inglés*, el sigiloso Agustí . Del Departamento de Patentes a Neus Virgili y a Núria Castillo, a quien agradezco todas sus apreciaciones y sugerencias. Del Departamento de Documentación a Laura, Anna y Núria.

Al doctor Xavier Bartrolí y al doctor Julián García Rafanell por su autorización y apoyo para realizar esta Tesis Doctoral.

Al doctor Francisco López Calahorra, por haber sido el tutor de este trabajo y haberlo revisado atentamente.

Pero si importante han sido todas las personas que he mencionado, en el desarrollo de mi carrera, sin duda, el apoyo incondicional de toda mi familia es lo que me ha dado ánimos y fuerza para continuar cuando lo he necesitado. Sobre todo mi madre, por su devoción y su cariño, y Sonia, que ha estado a mi lado en todo momento, ofreciéndome su complicidad y contagiándome siempre su ilusión y su alegría.

Finalmente, quiero acabar recordando a mi padre y a mi abuelo a quienes les hubiera hecho mucha ilusión ver esta Tesis Doctoral acabada.

A mi madre, mis abuelas
y especialmente a Sonia

CONTENIDOS

ABREVIATURAS

INTRODUCCIÓN GENERAL

CAPÍTULO 1:	Antagonistas de la integrina GPIIb-IIIa: Optimización de la síntesis del ácido 2(S)-(bencenosulfonilamino)-3-[N-[[2-(4,4'-bipiperidin-1-il)-4-isopropiltiazol-5-il]carbonil]-amino]propionico (UR-12947).....	1
CAPÍTULO 2:	Síntesis y Estudio Estructura-Actividad de derivados de los ácidos 2-acilamino-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanoico, 2-acilamino-3-(piperidin-1-carbonilamino)propiónico y 2-acilamino-3-(piperidin-1-carboniloxi)propiónico como potentes antagonistas de la VLA-4.....	39
CAPÍTULO 3:	PARTE EXPERIMENTAL.....	159

Abreviaturas

ADP	Adenosina difosfato
Ag. Condens.	Agente de condensación
Aq	acuoso
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
(Boc) ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
CI ₅₀	Concentración de fármaco para conseguir una inhibición del 50 %
CCF	cromatografía en capa fina
con.	condiciones
conc.	concentración
COX	Ciclooxigenasa
CS-1	<i>Conecting Segment-1</i>
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCU	diciclohexilurea
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
Desc.	descarboxilado
DIEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina
DME	dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsufóxido
Dte.	Disolvente
ECQ	Electroforesis Capilar Quiral
EM	Espectrometría de Masas
eq.	Equivalentes
esp.	especie

Et	etilo
F	biodisponibilidad
Fig.	figura
HBT	1-hidroxibenzotriazol
HBTU	N-[(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-(dimetilamino)-metilen]-N-metilmetanaminio
	hexafluorofosfato N-oxido
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Presión
inorg.	Inorgánico
Int.	intermedio
IR	infrarrojo
MH ⁺	Pico molecular protonado
MH ⁻	Pico molecular desprotonado
Me	metilo
MEK	metiletilcetona
Ms	Mesilo o metanosulfonilo
NBS	N-Bromosuccinimida
NHS	N-hidroxisuccinimida
NMP	N-metil-2-pirrolidona
org.	Orgánico
PMN	Polimorfonucleares
PRP	Plama Rico en Plaquetas
Rdto.	rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
sat.	Saturada
SAR	Estudio Estructura-Actividad (<i>Structure-Activity Relationship</i>)
t	tiempo

T	temperatura
$t_{1/2}$	tiempo de vida media
t.a.	temperatura ambiente
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
t_r	tiempo de retención
VCAM-1	Molécula de adhesión de células vasculares-1

INDICE GENERAL

ABREVIATURAS

INTRODUCCION GENERAL

CAPÍTULO 1

**ANTAGONISTAS DE LA INTEGRINA GPIIb-IIIa: OPTIMIZACIÓN DE LA
SÍNTESIS DEL ÁCIDO 2(S)-(BENCENOSULFONILAMINO)-3-[N-[[2-(4,4'-
BIPIPERIDIN-1-IL)-4-ISOPROPILTIAZOL-5-IL]CARBONIL]-
AMINO]PROPIONICO (UR-12947)**

1.	PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	1
2.	SÍNTESIS DEL UR-12947	3
2.1	Síntesis de la 1'-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-4,4'-bipiperidina (2)	5
2.1.1	Primera síntesis.....	5
2.1.2	Optimización	6
2.2	Síntesis de la N-etoxicarbonil-[1'-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-4,4'- bipiperidin-1-il]carbotiamida (3)	11
2.2.1	Primera síntesis	11
2.2.2	Optimización	12
2.3	Síntesis de la [1'-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-4,4'-bipiperidin-1- il]carbotiamida (4)	15
2.3.1	Primera síntesis	15
2.3.2	Optimización	15
2.3.3	Obtención directa de la [1'-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-4,4'- bipiperidin-1-il]carbotiamida (4).....	17
2.4	Síntesis del 2-cloro-4-metil-3-oxopentanoato de etilo (5)	18
2.5	Síntesis del 2-[1'-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-4,4'-bipiperidin-1- il]isopropiltiazol-5-carboxilato de etilo (6).....	18
2.5.1	Primera síntesis	18
2.5.2	Optimización	20
2.6	Síntesis del ácido 2-[1'-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-4,4'-bipiperidin-1-il]-4- isopropiltiazol-5-carboxílico (7).....	21
2.6.1	Primera síntesis	21
2.6.2	Optimización	22

2.7	Síntesis del hidrocloreuro del 3-amino-2(S)-(bencenosulfonilamino)-propionato de metilo (10)	25
2.8	Síntesis del ácido 2(S)-(bencenosulfonilamino)-3-[N-[[2-(4,4'-bipiperidin-1-il)-4-isopropiltiazol-5-il]carbonil]amino]propionico (UR-12947).....	27
2.8.1	Primera síntesis	27
2.8.2	Optimización	28
2.8.3	Pureza Óptica del UR-12947	33
3.	CONCLUSIONES	37

CAPÍTULO 2

SÍNTESIS Y ESTUDIO ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE DERIVADOS DE LOS ÁCIDOS 2-ACILAMINO-5-OXO-5-(PIPERIDIN-1-IL)PENTANOICO, 2-ACILAMINO-3-(PIPERIDIN-1-CARBONILAMINO)PROPIONICO y 2-ACILAMINO-3-(PIPERIDIN-1-CARBONILOXI)PROPIONICO COMO POTENTES ANTAGONISTAS DE LA VLA-4

1.	INTRODUCCIÓN	39
1.1	Antecedentes	39
2.	DISEÑO	45
2.1	Introducción	45
2.2	Diseño racional de peptidomiméticos antagonistas de la VLA-4: antecedentes	47
2.3	Análisis conformacional de los patrones	52
3.	OBJETIVOS: DISEÑO Y SÍNTESIS DE NUEVAS ESTRUCTURAS	59
4.	SÍNTESIS	67
4.1	Síntesis de las aminas NHR_2R_3	71
4.1.1	Síntesis del hidrocloreuro de 4-(2-oxopirrolidin-1-ilmetil)piperidina (7) y del hidrocloreuro de 4-[(2-oxazolidin-3-il)metil]piperidina (10)	71
4.1.2	Síntesis del hidrocloreuro de 4-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)metil]piperidina (12)	72
4.1.3	Síntesis del hidrocloreuro de 2-(4-piperidilmetil)isoindolin-1-ona (14)	72
4.1.4	Síntesis del trihidrocloreuro de 1-metil-4-[(4-piperidil)metil]-piperazina (27), del dihidrocloreuro de <i>N</i> -[2-(4-piperidil)etil]-morfolina (28), del dihidrocloreuro de 4-(dimetilaminometil)-	

- piperidina (**29**), del dihidrocloruro de 4-[2-(1-pirrolidinil)etil]piperidina (**30**), del dihidrocloruro de 4-(1-piperidilmetil)piperidina (**31**), del dihidrocloruro de 4-(2-dietilaminoetil)piperidina (**32**), del trihidrocloruro de 1-[2-(dimetilamino)etil]piperazina (**35**) y del dihidrocloruro de 4-(dietilaminoetil)piperidina (**37**) 73
- 4.1.5 Preparación de las ureas: síntesis de hidrocloreuro de 4-(1-pirrolidinilcarbonilaminometil)piperidina (**40**), del hidrocloreuro de 4-(4-morfolinilcarbonilaminometil)piperidina (**42**), y del dihidrocloruro de 4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonilaminometil]piperidina (**44**) 77
- 4.1.6 Síntesis del hidrocloreuro de 4-(isobutanoilamino)metilpiperidina (**50**), del hidrocloreuro de *N-tert*-butil-*N'*-(4-piperidilmetil)urea (**51**), del hidrocloreuro de (4-piperidilmetil)carbamato de isobutilo (**52**), del hidrocloreuro de *N*-(4-piperidilmetil)isopropansulfonamida (**53**), y del hidrocloreuro de *N*-isopropil-*N'*-(4-piperidilmetil)tiourea (**54**) 78
- 4.1.7 Síntesis del dihidrocloruro de 2-dimetilamino-*N*-(4-piperidilmetil)acetamida (**56**) 79
- 4.1.8 Síntesis de los carbamatos: síntesis del hidrocloreuro de 4-[2-(1-pirrolidinilcarboniloxi)etil]piperidina (**65**), del dihidrocloruro de 4-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidina (**66**), del hidrocloreuro de 4-[2-[(2-metoxietil)aminocarboniloxi]etil]piperidina (**67**), del dihidrocloruro de 4-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]metil]piperidina (**68**), del hidrocloreuro de 4-[(dietilaminocarboniloxi)metil]piperidina (**69**), de la 4-[2-[(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidina (**70**), del dihidrocloruro de 4-[2-[(4-fenilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidina (**75**), de la 4-[2-[(4-metilpiperidin-1-il)carboniloxi]etil]piperidina (**76**), de la 4-[2-[(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidina (**77**), y de la 4-[2-[(4-metil[1,4]diazepan-1-il)carboniloxi]etil]piperidina (**78**) 80
- 4.1.9 Síntesis del trihidrocloruro de 4-(4-piridilaminometil)piperidina (**80**) 82
- 4.1.10 Síntesis del dihidrocloruro de 4-(4-piridiloximetil)piperidina (**83**) 83
- 4.1.11 Síntesis del 2-fenil-1-[(4-piperidil)metil]imidazol (**88**), del dihidrocloruro de 2-etil-5,7-dimetil-3-(piperidin-4-ilmetil)imidazo[4,5-*b*]piridina (**89**), y del dihidrocloruro de 2-etil-5,7-dimetil-3-[2-(piperidin-4-il)etil]imidazo[4,5-*b*]piridina (**91**) 84
- 4.1.12 Síntesis del trihidrocloruro de 2-isopropilamino-1-(4-piperidilmetil)imidazo[4,5-*c*]piridina (**96**), del dihidrocloruro de 3*H*-2-oxo-1-(4-piperidilmetil)imidazo[4,5-*c*]piridina (**97**), del dihidrocloruro de 2-etil-1-(4-piperidilmetil)imidazo[4,5-*c*]piridina (**98**) y del dihidrocloruro de 2-propil-1-(4-

	piperidilmetil)imidazo[4,5-c]piridina (100)	85
4.1.13	Síntesis de la 4-(1-pirrolilmetil)piperidina (102) y del hidrocóloruro de 4-[(2,5-dimetilpirrol-1-il)metil]piperidina (104)	86
4.1.14	Síntesis del dihidrocóloruro de 2-[(4-piperidilmetil)amino]-4-(trifluorometil)pirimidina (106)	87
4.1.15	Síntesis del hidrocóloruro de <i>N</i> -etil- <i>N</i> -(4-piperidilmetil)-carbamato de isobutilo (111) y el hidrocóloruro de <i>N</i> -etil- <i>N</i> -(4-piperidilmetil)trifluoroacetamida (112)	87
4.1.16	Síntesis de la 1-(2-tienilmetil)piperazina (113)	88
4.2	Síntesis de los derivados del Ácido Glutámico	89
4.2.1	Preparación de la <i>N</i> -(3,5-diclorobencenosulfonil)- <i>L</i> -prolina	89
4.2.2	Acoplamiento entre la <i>N</i> -arilsulfonilprolina y el ácido glutámico	90
4.2.3	Obención de los Urs finales	92
4.3	Derivados del Ácido (S)-2,3-Diaminopropiónico (DAP)	109
4.3.1	Antecedentes	109
4.3.2	Preparación de los derivados del DAP	111
4.3.3	Formación de ureas vía apertura nucleófila de imidazolidinonas	114
4.4	Derivados de la Serina	121
4.5	Obtención de los productos finales	125
4.5.1	Técnicas de aislamiento y purificación	125
4.6	Caracterización Estructural	131
5.	EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA	143
5.1	Materiales y Métodos	143
5.2	Resultados de la Evaluación Farmacológica	145
6.	CONCLUSIONES	157

CAPÍTULO 3

PARTE EXPERIMENTAL

CONSIDERACIONES GENERALES	159
PARTE I: SÍNTESIS DEL UR-12947	163
PARTE II: SÍNTESIS DE ANTAGONISTAS DE LA VLA-4	171

Hasta la presente fecha, de este trabajo se han derivado las publicaciones siguientes:

PATENTES

1. “*Novel carboxamides as platelet aggregation inhibitors*”. Carceller, E.; Jiménez, P.J.; Salas, J.; WO 98/46599
2. “*Novel piperidines and piperazines as platelet aggregation inhibitors*”. Carceller, E.; Jiménez, P.J.; Salas, J.; WO 99/20606
3. “*Nuevos derivados heterocíclicos como inhibidores de la agregación plaquetaria*”. Carceller, E.; Jiménez, P.J.; Salas, J.; ES 99/00942
4. “*Nuevos compuestos antagonistas de integrinas α_4* ”. Carceller, E.; Salas, J.; Álvarez, C.; Andreu, J.A.; ES 02/00805

ARTICULOS

1. “*Synthesis and SAR of 2-acylamino-5-oxo-5-(piperidin-1-yl)pentanoic acid and 2-acylamino-3-(piperidine-1-carboxylamino)propionic acid derivatives as Potent VLA-4 Antagonists. Part I.*”. Salas, J.; Soliva, R.; Alfón, J.; Carceller, E. Manuscrito en preparación.
2. “*Synthesis and SAR of 2-acylamino-5-oxo-5-(piperidin-1-yl)pentanoic acid and 2-acylamino-3-(piperidine-1-carboxylamino)propionic acid derivatives as Potent VLA-4 Antagonists. Part II.*”. Salas, J.; Soliva, R.; Alfón, J.; Carceller, E. Manuscrito en preparación.

PRESENTACIONES

1. “*Synthesis and SAR of 2-acylamino-5-oxo-5-(piperidin-1-yl)pentanoic acid and 2-acylamino-3-(piperidine-1-carboxylamino)propionic acid derivatives as Potent VLA-4 Antagonists*”. Salas, J.; Soliva, R.; Alfón, J.; Carceller, E. Poster presentado en el 12th SCI-RSC Medicinal Chemistry Symposium en Cambridge (UK) el 9 de Septiembre de 2003.