



Organización y
Digitalización CSA Lab

Organización y
Digitalización CSA Lab

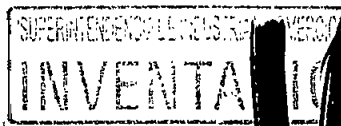
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



10-77072

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO
NUEVOS DERIVADOS DE ÁCIDO 2
MERCAPTOCICLOPENTANOCARBOXILICO, SU PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS
CONTIENEN

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE LES LABORATOIRES SERVIER

DOMICILIO FRANCIA

74. APODERADO JULIO CÉSAR RAMÍREZ PIÑA

22. BOGOTÁ, D. C., JUNIO DE 2010

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-077072- -00000-0000

Fecha 2010-06-25 16:12:34 Dep 2020 DIR NUEVASCR,
Folios 148
Act. 411 PRESENTACION
Folios 148

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

1

SOLICITUD DE:

☒ **X**

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **LES LABORATOIRES SERVIER, y otros (En hoja anexa)**

Dirección: 35, rue de Verdun 92284 **(En hoja anexa)**

Nacionalidad o domicilio: Francia

Lugar de constitución: Francia

Teléfono: 01.55.72.60.00

Fax: 01.55.72.72.13

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **JULIO CÉSAR RAMÍREZ PIÑA**

Dirección: Carrera 11 No. 86 – 32 (Oficina 101) Bogotá

Teléfono: 7420191 Fax: 5300958

E-Mail: julioramirez@estrategiajuridica.net

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número 79 779.990

TP 113.206

4
INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **(En hoja anexa)**

Dirección: **(En hoja anexa)**

Nacionalidad o domicilio: **(En Hoja anexa)**

5

Título(54): NUEVOS DERIVADOS DE ÁCIDO 2 – MERCAPTOCICLOPENTANOCARBOXILICO, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.

6

Clasificación Internacional (51):

7

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33)País de Origen

FRANCIA

(32)Fecha

**26 de junio
de 2009**

(31)N° de Solicitud

**09/03111
75 INPI -
Paris SP34**

8

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses

☒

12 meses

☐

18 meses

☐

Otro

☐

Cual

9

Comprobante de Pago No.:

Fecha

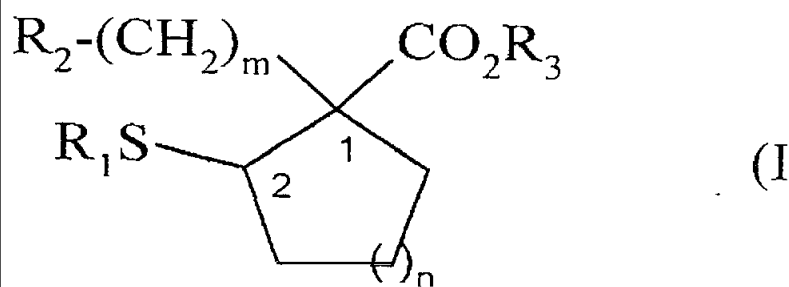
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago de la tasa por concepto de reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud de prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de la comunidad de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patentes o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados total o parcialmente con la invención de esta solicitud

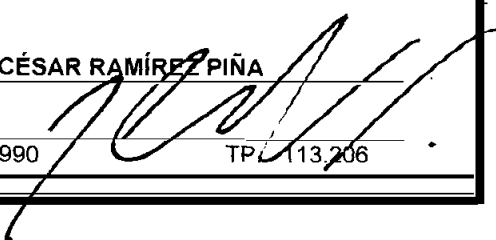
11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

SOLICITO CONCESIÓN DE LA PATENTE.

NOMBRE: JULIO CÉSAR RAMÍREZ PIÑAFIRMA: 

C.C. 79.779.990

TP 113.206

INFORMACIÓN DE LOS SOLICITANTES

NUEVOS DERIVADOS DE ÁCIDO 2 –
MERCAPTOCICLOPENTANOCARBOXILICO, SU PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS
CONTIENEN.

Nombre del Solicitante	Dirección	Nacionalidad / Domicilio	Lugar de Constitución
Les Laboratoires Servier	35, rue de Verdun, 92284, Suresnes Cedex	Francia	Francia
L'Institut National des Sciences Appliquees de Rouen	Place Emile Blondel, 76131, Mont Saint Aignan Cedex	Francia	Francia
Le Centre National de la Recherche Scientifique	3, rue Michel-Ange, 75794, París, Cedex	Francia	Francia
L'Universite de Rouen	1, rue Thomas Becket, 76821, Mont Saint Aignan Cedex	Francia	Francia

INFORMACIÓN DE LOS INVENTORES.

**NUEVOS DERIVADOS DE ÁCIDO 2 –
MERCAPTOCICLOPENTANOCARBOXILICO, SU PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS
CONTIENEN.**

Nombre del Inventor	Domicilio	País
Philippe GLOANEC	18 avenue de l'Abreuvoir F-78160 Marly Le Roi	Francia
Guillaume DE NANTEUIL	12, rue du Chemin Vert F-92150 Suresnes	Francia
Jean-Gilles PARMENTIER	12, rue Edouard Naud F-92130 Issy Les Moulineaux	Francia
Anne-Francoise GUILLOUZIC	52, rue Henri Barbusse F-92000 Nanterre	Francia
Tony VERBEUREN	60 bis, rue Aristide Briand F-78540 Vernouillet	Francia
Alain RUPIN	84, rue du Port F-37510 Savonnières	Francia
Phillipe MENNECIER	29, avenue Jacqueline F-78700 Conflans Sainte Honorine	Francia
Marie-Odile VALLEZ	17, rue Lavoisier F-93100 Montreuil	Francia
Jean-Charles QUIRION	194, rue de Montfort F-27310 Bourg-Achard	Francia
Philippe JUBAULT	89, allée de la Mare Sangsue F-76160 Preaux	Francia
Nicolas BOYER	305, route de Charny F-74490 Saint Jeoire en Faucigny	Francia

ANEXO No. 1

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

**NUEVOS DERIVADOS DE ÁCIDO 2 -
MERCAPTOCICLOPENTANOCARBOXILICO, SU PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS
CONTIENEN.**

**NUEVOS DERIVADOS
DE ÁCIDO 2-MERCAPTOCICLOPENTANOCARBOXÍLICO, SU PROCEDIMIENTO
DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS
CONTIENEN**

**LES LABORATOIRES SERVIER
35, rue de Verdun
F-92284 SURESNES CEDEX**

**L'INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUEES DE ROUEN
Avenue de l'Université
F-76801 SAINT-ETIENNE DU ROUVRAY CEDEX**

**Le CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
3, rue Michel-Ange
F-75794 PARÍS CEDEX 16**

**L'UNIVERSITE DE ROUEN
1, rue Thomas Becket
F-76821 MONT ST AIGNAN CEDEX**

**Inventores : Philippe GLOANEC
Guillaume DE NANTEUIL
Jean-Gilles PARMENTIER
Anne-Françoise GUILLOUZIC
Tony VERBEUREN
Alain RUPIN
Philippe MENNECIER
Marie-Odile VALLEZ
Jean-Charles QUIRION
Philippe JUBAULT
Nicolas BOYER**

La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de ácido 2-mercapto-ciclopentanocarboxílico, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 Los compuestos de la invención son inhibidores de TAFIa (inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina activado).

TAFI (también denominado procarboxipeptidasa B plasmática, procarboxipeptidasa R o procarboxipeptidasa U) es una glicoproteína plasmática de 60 kDa producida por el hígado que circula bajo la forma de un zimógeno. Durante la coagulación y la fibrinólisis sanguínea, la trombina y la plasmina escinden el prosegmento de TAFI a nivel de la unión Arg92-Ala93 para
10 transformarlo en una enzima activa, TAFIa, cuya vida media es de 8 a 15 minutos a 37°C. La escisión del prosegmento por la trombina se acelera por la trombomodulina, un cofactor presente en el plasma y en la superficie de las células vasculares endoteliales (Bouma BN y Meijers JC, *Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*, 2003, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 1 : 1566-1574). TAFIa regula negativamente la fibrinólisis escindiendo los restos lisina C-
15 terminales de las fibras de fibrina que aparecen durante la degradación parcial de la fibrina por las primeras trazas de plasmina. Estos restos lisina C-terminales sobre la fibrina parcialmente degradada se comportan como ligandos del plasminógeno plasmático circulante y del activador tisular del plasminógeno (tPA) generado por las células endoteliales durante la isquemia trombótica. Permiten así localizar la transformación del plasminógeno en plasmina por tPA sin
20 interferencia ni con el inhibidor circulante de la plasmina α 2-antiplasmina ni con el inhibidor circulante del activador tisular del plasminógeno (PAI-1). La escisión de los sitios lisina C-terminales por TAFIa disminuye por lo tanto la velocidad de generación de la plasmina. La fibrinólisis endógena se inhibe y disminuye la lisis de las trombosis arteriales y venosas fibrinosas así como la trombolisis terapéutica emprendida en pacientes en fase aguda isquémica post-trombótica. Los inhibidores de TAFIa tienen, por lo tanto, el potencial de aumentar el
25 potencial fibrinolítico endógeno y terapéutico y de comportarse como agentes antitrombóticos y profibrinolíticos sin riesgo hemorrágico mayor ya que no interfieren ni con la activación plaquetaria ni con la coagulación durante la hemostasis sanguínea.

La propiedad de inhibición de TAFIa permite, por lo tanto, considerar la utilización de los compuestos de la invención en el tratamiento y la prevención de los eventos trombóticos en los pacientes con riesgo.

5 Su utilización será interesante en el tratamiento, la prevención y la prevención secundaria de las complicaciones vasculares, más particularmente cardiovasculares, pulmonares y cerebrovasculares ligadas a las enfermedades aterotrombóticas, a la aterosclerosis, a la diabetes, a la hiperlipidemia, a la hipertensión, a las enfermedades venosas crónicas, al síndrome metabólico ligado a la obesidad o al cáncer.

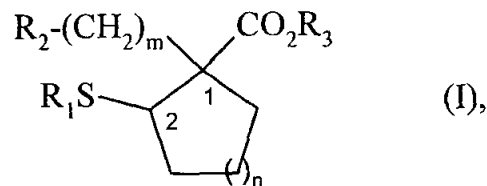
10 Los compuestos según la invención son particularmente útiles para el tratamiento, la prevención y la prevención secundaria de infarto de miocardio, de angina de pecho, de accidentes vasculares cerebrales, de aneurismas aórticos, de arteritis de los miembros inferiores, de trombosis venosas y de embolia pulmonar.

15 Los factores de riesgos vasculares y las enfermedades vasculares tales como la hipertensión, la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardíacas, las enfermedades cerebrovasculares y la hiperlipidemia y, por lo tanto, la aterosclerosis juegan un papel en la génesis de las demencias tales como la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular (Qiu C., De Ronchi D. y Fratiglioni L., *The epidemiology of the dementias : an update*, 2007, Current Opinion in Psychiatry, 20 : 380-385). Los compuestos de la invención serán, por lo tanto, igualmente útiles para el tratamiento y/o la prevención de las demencias tales como la enfermedad de Alzheimer y
20 la demencia vascular.

TAFIa disminuye el potencial fibrinolítico endógeno. Como inhibidores de TAFIa, los compuestos de la presente invención son, por lo tanto, útiles para acompañar el tratamiento agudo con los fibrinolíticos inyectables, tales como tPA recombinante (por ejemplo, alteplasa, tenecteplasa, reteplasa), uPA recombinante o estreptoquinasa, que se utilizan en situación de
25 urgencia (por ejemplo infarto de miocardio, accidente vascular cerebral).

Los compuestos de la presente invención refuerzan la actividad de estos fibrinolíticos inyectables y dan lugar, por lo tanto, a su utilización con menos riesgos hemorrágicos y neurotóxicos (disminución de su dosis y, por lo tanto, reducción de sus efectos secundarios).

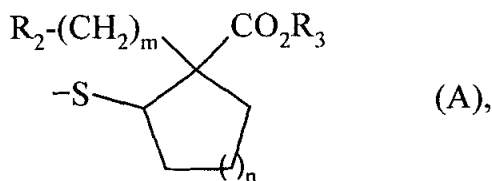
La presente invención se refiere más especialmente a los compuestos de fórmula (I) :



en la que :

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula COR_4 en la que R_4 representa un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un grupo arilo,

5 o bien R_1 representa un grupo de fórmula (A) :



R_2 representa un grupo de fórmula NR_5R_6 en la que R_5 y R_6 , idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o bien R_2 representa un grupo heterocíclico nitrogenado, arilo o heteroarilo,

10 R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,

m representa un número entero comprendido entre 1 y 6,

n representa 0, 1 ó 2,

sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.

15 Por grupo arilo, se entiende fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, amino (sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado), aminoalquilo, estando el grupo amino sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado.

Por grupo heteroarilo, se entiende un grupo aromático mono- o bicíclico de 5 a 12 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre oxígeno, nitrógeno o azufre, entendiéndose que el heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, amino (sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado), aminoalquilo, estando el grupo amino sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado.

Entre los grupos heteroarilo, se pueden citar a título no limitativo los grupos tienilo, piridilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo.

Por grupo heterocíclico nitrogenado, se entiende un grupo monocíclico saturado o insaturado, de 4 a 7 eslabones que contiene uno o varios átomos de nitrógeno, y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegidos entre oxígeno y azufre.

Entre los grupos heterocíclico nitrogenado, se pueden citar a título no limitativo los grupos azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo.

Por isómeros ópticos, se entiende los diastereoisómeros y los enantiómeros.

Los compuestos de fórmula (I) poseen al menos dos centros asimétricos (en posiciones 1 y 2 del ciclo), y pueden existir, por lo tanto, en la forma de un único enantiómero, de un único diastereoisómero o en la forma de una mezcla de diastereoisómeros.

Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables, se pueden citar a título no limitativo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tártrico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico, canfórico.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que R_1 representa un átomo de hidrógeno.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que R_2 representa un grupo amino.

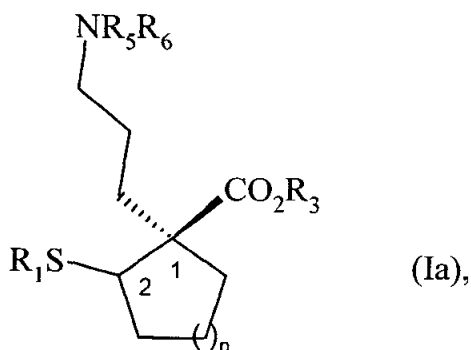
Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que R_2 representa un grupo piridilo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que R_3 representa un átomo de hidrógeno.

- 5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que m representa 3.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que n representa 1.

- 10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (Ia), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :

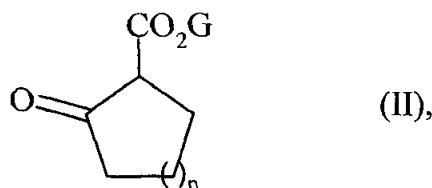


en la que n , R_1 , R_3 , R_5 y R_6 son tales como se han definido en la fórmula (I).

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) siguientes :

- ácido (1*R*, 2*S*)-1-(3-aminopropil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- ácido (1*R*, 2*S*)-2-acetiltio-1-(3-aminopropil)-ciclopentanocarboxílico, así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.

La presente invención tiene igualmente por objeto el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), a partir del compuesto de fórmula (II) :



en la que n representa 0, 1 ó 2, y G representa un grupo protector de la función carboxi,

5 que se pone a reaccionar con un compuesto de fórmula (III) :



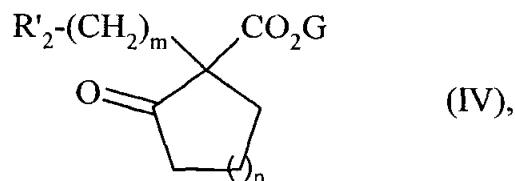
en la que X representa un átomo de halógeno o

un grupo triflato, tosilato o mesilato,

m representa un número entero comprendido entre 1 y 6,

10 y R'_2 representa un grupo de fórmula $NR'_5R'_6$ en la que R'_5 y R'_6 , idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo protector de la función amino o un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o bien R'_2 representa un grupo heterocíclico nitrogenado sustituido opcionalmente con un grupo protector de la función amino o bien R'_2 representa un grupo arilo o heteroarilo,

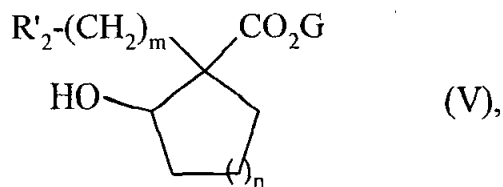
para dar lugar al compuesto de fórmula (IV) :



en la que R'_2 , G, m y n son tales como se han definido anteriormente,

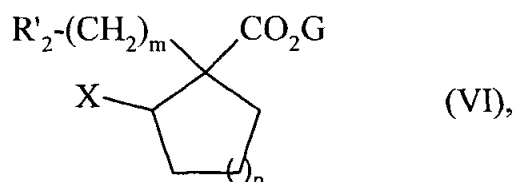
que se somete a un agente reductor de la función oxo,

para dar lugar a un compuesto de fórmula (V) :



en la que R'_2 , G, m y n son tales como se han definido anteriormente,

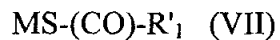
que se pone a reaccionar con cloruro de mesilo, cloruro de tosilo, anhídrido triflico o un reactivo
5 de halogenación, para dar lugar al compuesto de fórmula (VI) :



en la que R'_2 , G, m y n son tales como se han definido anteriormente, y X representa un grupo mesilato, tosilato, triflato o un átomo de halógeno,

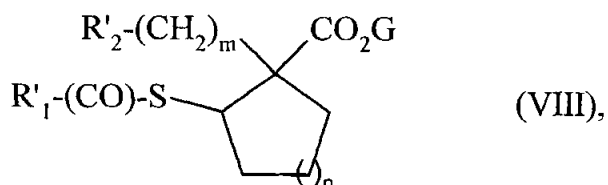
del que se separan los diastereoisómeros, cuando se desea obtener un compuesto de fórmula (I)
en la forma de un único diastereoisómero,

10 y que se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VII) :



en la que M representa potasio, sodio o litio, y R'_1 representa un grupo alquilo o arilo,

para dar lugar al compuesto de fórmula (VIII) :



en la que R'_1 , R'_2 , G, m y n son tales como se han definido anteriormente,

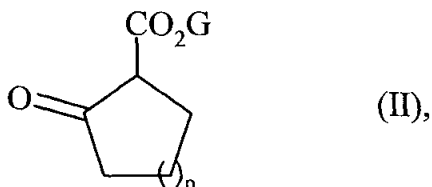
del que se separan los enantiómeros por cromatografía quiral, cuando se desea obtener un compuesto de fórmula (I) en la forma de un único enantiómero,

5 y del que se desprotegen, llegado el caso, las funciones tiol, amino y carboxi, para dar lugar al compuesto de fórmula (I),

que se pone a reaccionar, cuando se desea obtener una sal de adición del compuesto de fórmula (I) a un ácido farmacéuticamente aceptable, con el ácido correspondiente.

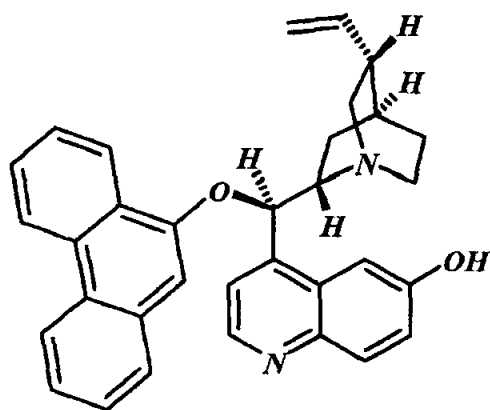
La presente invención tiene igualmente por objeto el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (Ia), caso particular de los compuestos de fórmula (I) para los que m
10 representa 3 y R_2 representa NR_5R_6 ,

a partir del compuesto de fórmula (II) :

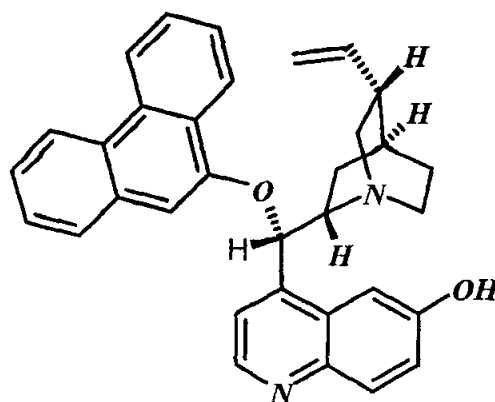


en la que n representa 0, 1 ó 2, y G representa un grupo protector de la función carboxi,

que se pone a reaccionar con acroleína,
15 en presencia de un catalizador asimétrico tal como, por ejemplo, el catalizador Q o QD, según se desee obtener el compuesto de configuración (1R) o (1S),

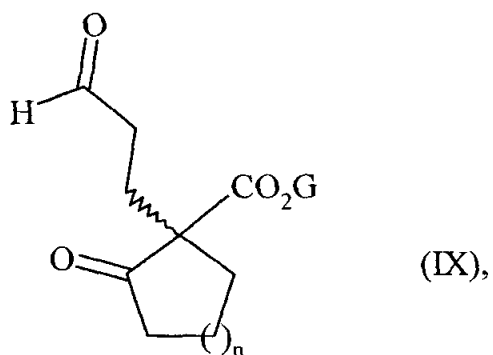


catalizador Q



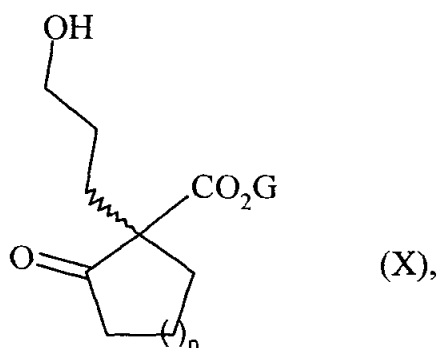
catalizador QD

para dar lugar al compuesto de fórmula (IX), de configuración (1R) o (1S) :



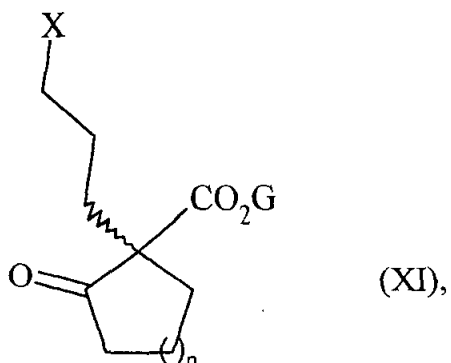
en la que n y G son tales como se han definido anteriormente,

5 del que se reduce la función aldehído, para dar lugar al compuesto de fórmula (X) :



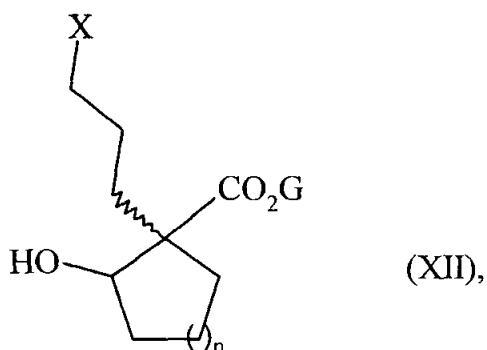
en la que n y G son tales como se han definido anteriormente,

que se pone a reaccionar con cloruro de mesilo, cloruro de tosilo, anhídrido triflico o un reactivo de halogenación, para dar lugar al compuesto de fórmula (XI) :



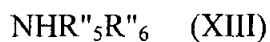
en la que n y G son tales como se han definido anteriormente, y X representa un átomo de halógeno o un grupo triflato, tosilato o mesilato,

del que se reduce la función cetona mediante un agente reductor, para dar lugar al compuesto de fórmula (XII) :



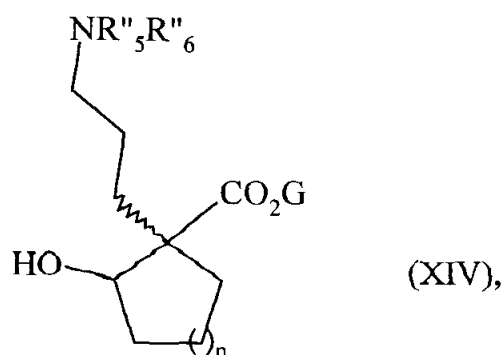
en la que n, G y X son tales como se han definido anteriormente,

que se pone a reaccionar con un compuesto de fórmula (XIII) :



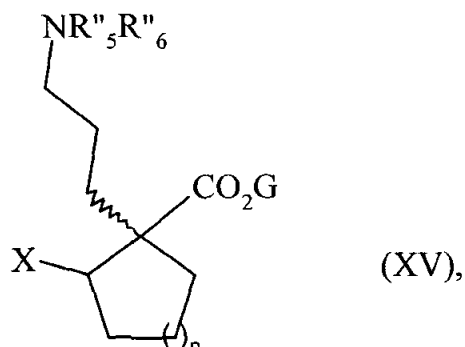
en la que R''₅ y R''₆ representan cada uno un grupo protector de la función amino o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

para dar lugar al compuesto de fórmula (XIV) :



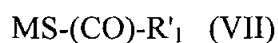
en la que n, G, R["]₅ y R["]₆ son tales como se han definido anteriormente,

que se pone a reaccionar con cloruro de mesilo, cloruro de tosilo, anhídrido triflico o un reactivo de halogenación, para dar lugar al compuesto de fórmula (XV) :



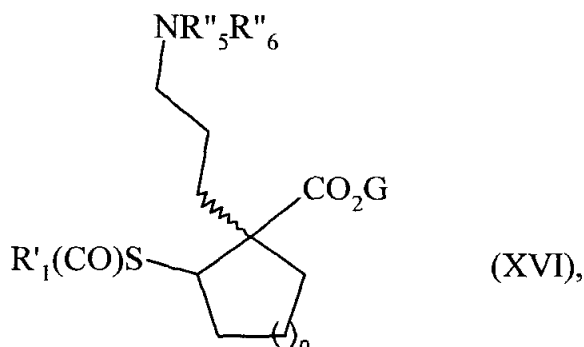
- 5 en la que n, G, R["]₅ y R["]₆ son tales como se han definido anteriormente, y X representa un grupo mesilato, tosilato, triflato o un átomo de halógeno,

y que se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VII) :



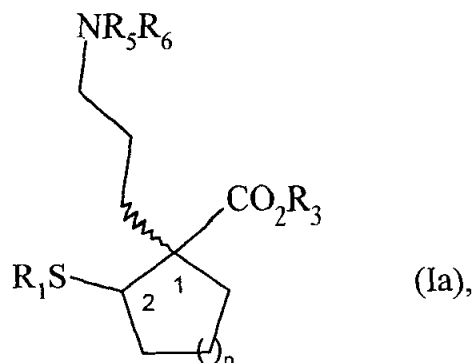
en la que M representa potasio, sodio o litio, y R'₁ representa un grupo alquilo o arilo,

- 10 para dar lugar al compuesto de fórmula (XVI) :



en la que n, R'₁, G, R["]₅ y R["]₆ son tales como se han definido anteriormente,

del que se desprotegen, llegado el caso, las funciones tiol, amino y carboxi, para dar lugar a los compuestos de fórmula (Ia) :



en la que n , R_1 , R_3 , R_5 y R_6 son tales como se han definido anteriormente,

que se pone a reaccionar, cuando se desea obtener una sal de adición del compuesto de fórmula (Ia) a un ácido farmacéuticamente aceptable, con el ácido correspondiente.

- 5 Los compuestos ópticamente puros de fórmula (Ia) se obtienen bien por reducción asimétrica de la cetona de fórmula (XI) utilizando un agente reductor quiral, o bien se separan de la mezcla de diastereoisómeros en una etapa ulterior.

Los compuestos de la invención son inhibidores de TAFIa.

10 A este título, son útiles en la prevención o el tratamiento de los eventos trombóticos en los pacientes con riesgo. Su utilización será interesante en el tratamiento y la prevención de las complicaciones vasculares, más particularmente cardiovasculares, pulmonares y cerebrovasculares ligadas a las enfermedades aterotrombóticas, a la aterosclerosis, a la diabetes, a la hiperlipidemia, a la hipertensión, a las enfermedades venosas crónicas, al síndrome metabólico ligado a la obesidad o al cáncer.

15 Los compuestos según la invención son particularmente útiles para el tratamiento, la prevención y la prevención secundaria de infarto de miocardio, de angina de pecho, de accidentes vasculares cerebrales cualquiera que sea su origen (principalmente aterotrombótico, cardioembólico o causado por una fibrilación auricular), de aneurismas aórticos o de arteritis de los miembros inferiores, de trombosis venosas (principalmente en el paciente canceroso cateterizado) y de
20 embolia pulmonar.

Los factores de riesgos vasculares y las enfermedades vasculares tales como la hipertensión, la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardíacas, las enfermedades cerebrovasculares y la hiperlipidemia y, por lo tanto, la aterosclerosis juegan un papel en la génesis de las demencias tales como la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular (Qiu C., De Ronchi D. y
5 Fratiglioni L., *The epidemiology of the dementias : an update*, 2007, Current Opinion in Psychiatry, 20 : 380-385). Los compuestos de la invención serán, por lo tanto, igualmente útiles para el tratamiento y/o la prevención de las demencias tales como la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular.

TAFIa disminuye el potencial fibrinolítico endógeno. Como inhibidores de TAFIa, los
10 compuestos de la presente invención son, por lo tanto, útiles para acompañar el tratamiento agudo con los fibrinolíticos inyectables, tales como tPA recombinante (por ejemplo, alteplasa, tenecteplasa, reteplasa), uPA recombinante o estreptoquinasa, que se utilizan en situación de urgencia (por ejemplo infarto de miocardio, accidente vascular cerebral).

Los compuestos de la presente invención refuerzan la actividad de estos fibrinolíticos inyectables
15 y dan lugar, por lo tanto, a su utilización con menos riegos hemorrágicos y neurotóxicos (disminución de su dosis y, por lo tanto, reducción de sus efectos secundarios).

La presente invención tiene igualmente por objeto las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula (I), en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

20 Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se citarán más particularmente las que convienen para la administración oral, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), per o transcutánea, nasal, rectal, perlingual, ocular o respiratoria, y principalmente los comprimidos simples o grageados, los comprimidos sublinguales, las cápsulas duras, las
cápsulas, los supositorios, las cremas, las pomadas, los geles dérmicos, las preparaciones
25 inyectables o bebibles, los aerosoles, las gotas oculares o nasales.

Además del compuesto de fórmula (I), las composiciones farmacéuticas según la invención contienen uno o varios excipientes o vehículos tales como diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes de disgregación, absorbentes, colorantes, edulcorantes.

A título de ejemplo de excipientes o vehículos, se pueden citar :

- ♦ *para los diluyentes* : lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerina,
- ♦ *para los lubricantes* : sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y de calcio, polietilenglicol,
- 5 ♦ *para los aglutinantes* : silicato de aluminio y de magnesio, almidón, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona,
- ♦ *para los disgregantes* : agar, ácido algínico y su sal de sodio, mezclas efervescentes.

El porcentaje de principio activo de fórmula (I) en la composición farmacéutica está comprendido preferiblemente entre 5% y 50% en peso.

- 0 La posología útil varía según la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza y la gravedad de la afección, y la toma de tratamientos eventuales asociados y se escalona de 0,5 mg a 1.000 mg en una o varias tomas al día.

Según un aspecto de la presente invención, las composiciones farmacéuticas según la presente invención no contienen otro principio activo aparte del compuesto de fórmula (I).

- 5 Según otro aspecto de la presente invención, las composiciones farmacéuticas según la presente invención, además del compuesto de fórmula (I), contienen igualmente un fibrinolítico, más particularmente un fibrinolítico inyectable tal como tPA recombinante (por ejemplo alteplasa), uPA recombinante o estreptoquinasa. En este caso, las composiciones son en forma inyectable. La escala de dosis de tPA podrá variar entre 0 y 100 mg.

- 0 Según otro aspecto de la presente invención, las composiciones farmacéuticas según la presente invención, contienen, además del compuesto de fórmula (I), un anticoagulante tal como, por ejemplo, warfarina, etexilato de dabigatrán, rivaroxabán.

La escala de dosis de la warfarina podrá variar entre 1 y 100 mg.

- 5 Según otro aspecto de la presente invención, las composiciones farmacéuticas según la presente invención, contienen, además del compuesto de fórmula (I), un antiplaquetario tal como, por ejemplo, aspirina, clopidogrel, prasugrel....

La escala de dosis de la aspirina podrá variar entre 10 y 1.000 mg.

La escala de dosis del clopidogrel podrá variar entre 10 y 1.000 mg.

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención. Las estructuras de los compuestos descritos en los ejemplos se han determinado según las técnicas espectrofotométricas usuales (infrarrojos, resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas).

5 **ABREVIATURAS**

(+)-DIPCl : (+)-diisopinocanfeilcloroborano (cloruro de (+)-diisopinocanfenil boro)

DMAP : dimetilaminopiridina

DMF : dimetilformamida

DMSO : dimetilsulfóxido

10 eq : equivalente molar

HMPA : hexametilfosforamida

HPLC : Cromatografía en Fase Líquida de Alta Resolución RMN : Resonancia Magnética Nuclear

TAFIa : inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina activado

THF : tetrahidrofurano

15 tPA : activador tisular del plasminógeno (tissue plasminogen activator)

uPa : activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (urokinase plasminogen activator) o uroquinasa

EJEMPLO 1 : Ácido (1R, 2S)-1-(3-aminopropil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato

20 **Etapa A : 2-Oxo-ciclopentanocarboxílico de bencilo**

En un matraz de 4L equipado con un aparato de Dean-Stark y un refrigerante, se disuelven 2-oxo-ciclopentanocarboxílico de metilo (380 mL ; 3 moles), alcohol bencílico (342 mL; 3,3 moles; 1,1 eq) y DMAP (18,3g; 0,15 moles; 0,05 eq) en 1.800mL de ciclohexano. El medio de reacción se agita 48 horas a reflujo (temperatura del medio : 90°C) y el metanol formado se
25 destila. Después de enfriar, el medio de reacción se concentra y se recoge con 1.500 mL de diclorometano. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico N, con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio. Se seca, se filtra y se evapora.

El aceite así obtenido se purifica por destilación fraccionada bajo presión reducida (128 – 130°C/ 4.10^{-2} mbares) para dar lugar al producto esperado.

Etapa B : *1-(4-terc-Butoxi-4-oxobutil)-2-oxo-ciclopentanocarboxílico de bencilo*

Se vierte, a temperatura ambiente, con agitación viva, una disolución de 2-oxo-ciclopentanocarboxílico de bencilo obtenido en la etapa anterior (1g; 5,43 mmoles) en 5 mL de acetona anhidra, en una suspensión de carbonato de potasio seco (3g ; 21,7mmoles ; 4 eq) en 10 mL de acetona anhidra. El medio de reacción se mantiene con agitación viva durante una hora, se vierte rápidamente, 4-bromobutanoato de *terc*-butilo (2,04 g; 9,16 mmoles; 2eq) en disolución en 2 mL de acetona. El medio de reacción se lleva a reflujo durante una noche. Después de enfriar, el medio de reacción se filtra y se recoge con 20 mL de diclorometano. La fase orgánica se lava, se seca, se filtra y se evapora.

El producto bruto se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla heptano /acetato de etilo (95/5).

) Etapa C : *Ácido 4-{1-[(benciloxi)carbonil]-2-oxociclopentil}butanoico*

En una disolución del éster de *terc*-butilo obtenido en la etapa anterior (200g; 0,545 moles) en 700 mL de diclorometano anhidro, se vierten, a temperatura ambiente, en veinte minutos, 140 mL de ácido trifluoroacético. El medio de reacción se mantiene, con agitación, una noche a temperatura ambiente.

Nota : Añadir 10% de ácido trifluoroacético adicional si después de una noche de agitación permanece producto de partida y mantener la agitación durante 3 horas.

El medio de reacción se evapora y se recoge con tolueno (3x500ml) con el fin de eliminar el máximo de ácido trifluoroacético. Después de secar en vacío de bomba, el aceite bruto obtenido se recoge con una disolución de hidrógenocarbonato de sodio (84g / 1L; 2eq). La fase acuosa básica se lava con éter (3x 300mL) y se re-acidifica con una disolución de ácido clorhídrico 4N. La fase acuosa ácida se extrae con acetato de etilo (3x300mL). Las fases orgánicas reagrupadas se lavan, se secan y se evaporan. El producto se utiliza sin purificación en la etapa siguiente.

Etapa D : 1-(3-{[Benciloxi]carbonil}amino}propil)-2-oxo-ciclopentanocarboxílico de bencilo

A una disolución del ácido de la etapa anterior (123,7g; 0,406 moles) en 1L de tolueno anhidro, se añaden, gota a gota en 5 minutos, a temperatura ambiente, trietilamina (84,5 mL; 0,610 moles; 1,5eq), alcohol bencílico (75,6mL; 0,731 moles; 1,8eq), y difenilfosforilazida (96,3 mL; 0,447 moles; 1,1eq). El medio de reacción se agita a reflujo durante una noche.

Después de enfriar, el medio de reacción se evapora y se recoge con 1L de acetato de etilo. La fase acetato de etilo se lava con una disolución de ácido clorhídrico N (3x200mL), con agua, con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y con una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca, se filtra y se evapora.

El producto bruto se purifica destilando las impurezas (mayoritariamente alcohol bencílico) de 50 a 70°C bajo 4.10^{-2} mbares.

Etapa E : 1-(3-{[benciloxi]carbonil}amino}propil)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico de bencilo

A una disolución del ceto-éster de la etapa anterior (98g; 0,239 moles) en 600 mL de metanol anhidro, se añade, a -10°C, en diez fracciones borohidruro de sodio (11,4g; 0,301 moles; 1,25eq). Se mantiene el medio de reacción a -10°C durante una hora, se deja que remonte y se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Después de evaporar el metanol, el medio de reacción se recoge con 1L de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución de cloruro de amonio al 10%, con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca, se filtra y se evapora.

Etapa F : 1-(3-{[(benciloxi)carbonil]amino}propil)-2-[(metilsulfonil)oxi]ciclopentano-carboxilato de bencilo (diastereoisómero trans racémico)

A una disolución del alcohol obtenido en la etapa anterior (98g; 0,238 moles) en 950 mL de tetrahidrofurano anhidro, se añade, a temperatura ambiente, trietilamina (49,53 mL; 0,357 moles; 1,5eq). Se enfría el medio de reacción a -30°C y se vierte, gota a gota, cloruro de mesilo (27,61 mL; 0,357 moles; 1,5eq) en disolución en 120 mL de tetrahidrofurano anhidro. Se deja que remonte y se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Después de evaporar el tetrahidrofurano, el medio de reacción se recoge con 1L de acetato de etilo. La fase orgánica se lava, se seca, se filtra y se evapora.

El producto bruto se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (5Kg) utilizando como eluyente un gradiente heptano /acetato de etilo (7/3 a 6/4).

El diastereoisómero trans es el primero en el orden de elución.

Etapa G : 2-(Acetiltio)-1-(3-{[(benciloxi)carbonil]amino}propil)ciclopentanocarboxilato de bencilo (diastereoisómero cis racémico)

Preparación del tioacetato de potasio : Muy higroscópico – No secar – Para preparar y utilizar extemporáneamente.

Se lleva a reflujo una suspensión de 40g de tioacetato de potasio en 350 mL de acetonitrilo anhidro durante 30 minutos, se filtra y se repite la operación una segunda vez.

10 A una disolución de mesilato (racémico trans) de la etapa anterior (25 g ; 0,051 moles) en 800ml de acetonitrilo anhidro, se añaden tioacetato de potasio previamente lavado (45g sin filtrar con succión – teoría :29,2g; 0,255moles; 5eq), éter corona 18C6 (13,5g; 0,051 moles; 1 eq) y se lleva el medio de reacción a reflujo durante veinte horas. Después de enfriar, se filtra el medio de reacción y se evapora el disolvente.

15 El producto bruto se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (2Kg) utilizando como eluyente un gradiente heptano /acetato de etilo (8/2 a 5/5).

Nota : esta primera columna permite una pre-purificación y la recuperación del producto de partida que no ha reaccionado.

20 El lote que contiene el producto esperado (6,5g) se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (200g) utilizando como eluyente un gradiente diclorometano / acetato de etilo (99/1 a 95/5).

Etapa H : (1R, 2S)- 2-(Acetiltio)-1-(3-{[(benciloxi)carbonil]amino}propil)ciclopentano-carboxilato de bencilo

25 Los enantiómeros del compuesto cis racémico obtenido en la etapa anterior se separan por cromatografía quiral preparativa en una columna CHIRALPAK AD-H 5 µm utilizando como fase móvil una mezcla CO₂/EtOH (80/20) .

La longitud de onda de detección es 230 nm.

El enantiómero (1R, 2S) = *enantio* 2 es el *segundo* en el orden de elución.

Etapa I: (1R, 2S)- 1-(3-{{(Benciloxi)carbonil}amino}propil)- 2-mercaptociclopentano-carboxilato de bencilo

A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (8,16g ; 0,0174 moles) en 150mL de dioxano anhidro y desgaseado, se añade, a 10°C, gota a gota, una disolución de sosa N (35 mL; 0,0348 moles; 2eq). Se calienta el medio a 60°C durante 30 minutos. Después de enfriar, se neutraliza el medio de reacción por adición de 35 mL de ácido clorhídrico N y se liofiliza..

Etapa J: Ácido (1R, 2S)- 1-(3-aminopropil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato

En un reactor de 2L, se condensan 600mL de amoniaco y se añade, a -78°C , en diez fracciones sodio (10g ; 0,435 moles; 25eq). Se mantiene el medio de reacción a -78°C durante 45 minutos. Se añade, gota a gota en 30 minutos, una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior en una mezcla tetrahidrofurano/metanol (140mL/12mL) previamente desgaseada. Se mantiene la agitación a -78°C durante 1 hora y se deja que remonte y se agita a temperatura ambiente. Después de eliminar el amoniaco, se añade al medio de reacción en 30 minutos una disolución de cloruro de amonio (23,3g en 110 mL de agua), se evapora el tetrahidrofurano y se acidifica con una disolución de ácido clorhídrico 6M (15 mL). Se filtra y se liofiliza.

El producto bruto se desala por HPLC preparativa en columna Kromasil utilizando como fase móvil un gradiente agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético (100/0/0,1 durante 10 minutos y 100/0/0,1 a 70/30/0,1 en 20 minutos seguido de un isocrático 70/30/0,1).

Se liofilizan las fracciones que contienen el producto esperado así como el dímero correspondiente (puente disulfuro).

A una disolución del liofilizado anterior (4,3g) en 100 mL de ácido acético, se añaden 4,5g de cinc (10eq) y con agitación viva, se lleva el medio de reacción a 60°C hasta la desaparición del dímero (aproximadamente 6 horas). Después de enfriar, se filtra el medio de reacción, se diluye el filtrado con 400mL de agua y se liofiliza.

El producto bruto se purifica por HPLC preparativa en columna Kromasil (1Kg- 600mmx60mm - 70ml/min) utilizando como fase móvil una mezcla agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético (85/15/0,1).

Se liofilizan las fracciones que contienen el producto esperado.

Poder rotatorio: disolvente : metanol, C=1, T=21°C, L=589nm, $[\alpha]_D = +32,46^\circ$.

Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 204,1$ de acuerdo con la estructura esperada.

EJEMPLO 2 : Ácido (1R, 2S)-2-acetiltio-1-(3-aminopropil)-ciclopentanocarboxílico, hidrocloreuro

5

A una disolución del compuesto de la etapa H del ejemplo 1 (2,40g ; 4,72 mmoles) en 20 mL de diclorometano anhidro, se añade gota a gota, a temperatura ambiente, una disolución de HCl/dioxano 4M (35,5 mL ; 141,6 mmoles; 30eq). Se abandona el medio de reacción con agitación a temperatura ambiente hasta la desprotección de las dos funciones (controlado por LC/MS – duración aproximada : 1 noche) y se evaporan los disolventes. El producto obtenido se purifica en una columna BIOGEL P2 utilizando como fase móvil una mezcla agua/acetonitrilo/ácido clorhídrico N (1.000/1.000/2). Se liofilizan las fracciones que contienen el producto esperado.

10

Microanálisis elemental	C	H	N	S	Cl-
Calculado %	46,88	7,15	4,97	11,38	12,58
Encontrado %	46,82	7,2	5,23	10,828	13,13

EJEMPLO 3 : Ácido (1R, 2S)-1-(3-aminopropil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, hidrocloreuro

15

Se lleva a 45°C durante una noche una disolución del compuesto del ejemplo 2 (4,51g ; 16 mmoles) en 148mL de una disolución HCl 4M. Después de enfriar, se diluye el medio de reacción con 150mL de agua y se liofiliza.

El producto bruto se purifica por HPLC preparativa en columna Kromasil (1Kg- 600mmx60mm – 70ml/min) utilizando como fase móvil una mezcla agua/acetonitrilo (95/5).

20

Se liofilizan las fracciones que contienen el producto esperado.

Microanálisis elemental	C	H	N	S	Cl-
Calculado %	45,09	7,57	5,84	13,37	14,79

Encontrado %	44,57	7,68	5,74	12,88	16,69
--------------	-------	------	------	-------	-------

Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 204,1$ de acuerdo con la estructura esperada.

EJEMPLO 3a : Ácido (1R, 2S)- 1-(3-aminopropil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico

Etapa A : Adipato de di-terc-butilo

En una disolución de *terc*-butanol (3,27 L; 34,4 moles – 10eq), de piridina (800 mL; 10,32 moles – 3eq) en 3 L de tolueno anhidro, se vierte, gota a gota, a temperatura ambiente, cloruro de adipato (629,8g ; 3,44 moles). El medio de reacción se lleva a 70°C, con agitación, durante una noche.

Después de enfriar, el precipitado de cloruro de piridinio se filtra y se lava con tolueno. La fase toluénica se lava con una disolución de ácido clorhídrico N (4x500mL), una disolución de carbonato de sodio al 10% (1x500mL), con agua (1x500mL) y con una disolución saturada de cloruro de sodio (1x500mL).

La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora.

El aceite bruto obtenido se purifica por destilación fraccionada bajo presión reducida (100°C / $2 \cdot 10^{-2}$ mmHg) .

15 *Etapa B : 2-Oxo-ciclopentanocarboxílico de *terc*-butilo*

En una suspensión de NaH (108,54g al 60%; 2,71 moles – 2,15eq) en 1,1L de tolueno anhidro, se vierten, a temperatura ambiente, *terc*-butanol (5,66 mL ; 0,06 moles – 0,05eq) así como 14g de adipato de di-*terc*-butilo. El medio de reacción se lleva a reflujo. A esta temperatura, se vierte, gota a gota, una disolución de adipato de di-*terc*-butilo (324,6g ; 1,26 moles) en disolución en 20 500mL de tolueno anhidro, controlando la liberación gaseosa.

Duración aproximada de la adición : 3 horas.

Nota : se advierte una ganancia importante de masa del medio de reacción durante la adición del adipato de di-terc-butilo pero que evoluciona hacia una suspensión.

Una vez que la adición ha terminado, el medio de reacción se mantiene a reflujo durante 5 horas.

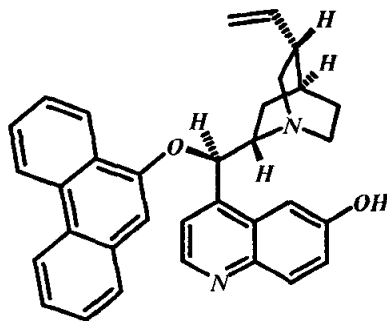
Después de enfriar, el medio de reacción se hidroliza, a 0°C, con una disolución de ácido acético al 10% (1L). Se decanta la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con tolueno (300ml). Las fases toluénicas reagrupadas se lavan con agua (2x300ml) y con una disolución saturada de cloruro de sodio (300ml).

5 La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora.

El aceite anaranjado se purifica por destilación fraccionada bajo presión reducida (65-70°C / 1.10^{-1} mmHg) .

Etapa C : (1S)-2-oxo-1-(3-oxopropil)ciclopentanocarboxilato de terc-butilo

10 En una disolución de 2-oxo-ciclopentanocarboxílico de terc-butilo (5,51 g; 29,93 mmoles) y del catalizador Q (1,46 g ; 2,99 mmoles – 0,1 eq)



Catalizador Q – síntesis descrita en
Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 105-108

15 en 60mL de diclorometano anhidro, se vierte en 30 minutos, a –25°C, bajo argón y agitación lenta, una disolución de acroleína (4,19g ; 74,83 mmoles – 2,5 eq) en 10mL de diclorometano anhidro. Al final de la adición, el medio de reacción se mantiene con agitación durante cuatro horas a esta temperatura y una noche a –5°C.

El filtrado se evapora para dar lugar a un aceite incoloro.

20 Etapa D : (1S)-1-(3-hidroxipropil)-2-oxociclopentanocarboxilato de terc-butilo

A una disolución del cetoéster aldehído de la etapa anterior (6,5 g; 26,9 mmoles) en 80mL de tetrahidrofurano anhidro, se añade triacetoxiborohidruro de sodio (6,84g ; 32,3 mmoles – 1,2 eq). El medio de reacción se lleva a reflujo, con agitación, durante 5 horas 30. Después de volver a

temperatura ambiente, el medio de reacción se evapora. El resto se recoge con 100mL de CH_2Cl_2 y se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (2x20 mL). La fase acuosa básica se extrae con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas reagrupadas se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. El producto bruto se purifica por
5 cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla CH_2Cl_2 /Isopropanol (95/5).

Etapa E : (1S)-1-(3-bromopropil)-2-oxociclopentanocarboxilato de terc-butilo

A una disolución del alcohol de la etapa anterior (5,4 g; 22,12 mmoles) y de trifenilfosfina (6,7 g; 25,44 mmoles – 1,15 eq) en 35mL de diclorometano anhidro, se añade, N-
10 bromosuccinimida (4,53 g; 25,44 mmoles – 1,15 eq) por fracciones manteniendo la temperatura a 5°C. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se evapora. El resto se recoge con 100mL de éter isopropílico y se tritura para obtener la cristalización del óxido de trifenilfosfina. El sólido se filtra y se lava. El filtrado se concentra, se recoge con pentano y se filtra de nuevo. El filtrado pentánico se evapora. El producto bruto se filtra por
15 cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla Heptano/Acetato de etilo (8/2).

Etapa F : (1S,2R)-1-(3-bromopropil)-2-hidroxíciclopentanocarboxilato de terc-butilo

Se vierte, a temperatura ambiente, con agitación, una disolución comercial de (+)DIPCl 1,8M en hexano (320mL; 0,577 moles – 1,5eq) sobre el ceto-éster (117,5g; 0,385 moles) obtenido
20 durante la etapa anterior. El medio de reacción se agita a 55°C una noche a temperatura ambiente.

Se añaden al medio de reacción 950mL de éter etílico y con agitación, a 0°C, acetaldehído (35,9 mL; 0,635 moles – 9,65eq). El medio de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de enfriar el medio de reacción a 10°C, se añade una
25 disolución de sosa 6N (480mL; 2,88 moles – 7,5eq). El medio de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La fase orgánica se decanta, se lava con agua (3x300ml), con una disolución de ácido cítrico al 10% (2x300mL) y con una disolución saturada de cloruro de sodio (3x150mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El

producto bruto se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente Heptano/Acetato de etilo (95/5 a 85/15).

Etapas G : (1S,2R)-1-{3-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-hidroxiciclopentanocarboxilato de terc-butilo

- 5 A una disolución del alcohol bromado de la etapa anterior (11,8 g; 36,06 mmoles) en 110 mL de DMF anhidro, se añade, a temperatura ambiente, iminodicarboxilato de di-terc-butilo (7,83 g ; 36,06 mmoles; 1 eq), y carbonato de cesio (11,75g ; 36,06 mmoles; 1eq). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas.

- El medio de reacción se filtra. Después de concentrar el filtrado, el resto aceitoso se recoge con 10 300 mL de acetato de etilo. La fase acetato de etilo se lava con agua (3x100mL) y con una disolución saturada de cloruro de sodio (100mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora.

El producto bruto se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente Heptano/Acetato de etilo (9/1 a 85/15).

- 15 *Etapas H : (1S,2R)-1-{3-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-2-[(metilsulfonil)oxi]-ciclopentanocarboxilato de terc-butilo*

- A una disolución del alcohol de la etapa anterior (8,70 g; 19,7 mmoles) en 130 mL de tetrahidrofurano anhidro, se añade, a temperatura ambiente, trietilamina (4,11 mL ; 29,55 mmoles; 1,5eq). Se enfría el medio de reacción a -30°C y se vierte, gota a gota, cloruro de 20 mesilo (2,29 mL ; 29,55 mmoles; 1,5eq) en disolución en 10 mL de tetrahidrofurano anhidro. Se deja que remonte y se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Después de evaporar el tetrahidrofurano, el medio de reacción se recoge con 200 mL de acetato de etilo. La fase acetato de etilo se lava con agua (2x20mL) y con una disolución de cloruro de sodio saturada (1x20mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora.

- 25 El producto bruto se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente Heptano/Acetato de etilo (85/15 a 8/2).

Etapas I : (1R,2S)-2-(acetiltio)-{3-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]propil}ciclopentano-carboxilato de terc-butilo

El producto esperado se obtiene a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior según el procedimiento de la Etapa G del Ejemplo 1.

5 *Etapas J : Hidrocloruro del ácido (1R,2S)-1-(3-aminopropil)-2-mercaptociclopentano-carboxílico*

Desprotección de las funciones ácido y amino :

A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (8,80g ; 17,6 mmoles) en 100 mL de CH₂Cl₂ anhidro, se añade gota a gota, a temperatura ambiente, una disolución de HCl/dioxano
10 4M (132 mL ; 0,53 moles; 30 eq). Se abandona el medio de reacción con agitación a temperatura ambiente hasta la desprotección de las dos funciones (controlado por LC/MS – duración aproximada : 1 noche) y se evaporan los disolventes. El producto obtenido se utiliza sin purificación en la etapa siguiente.

Desprotección del tiol :

15 Se recoge el producto de evaporación con 200 mL de una disolución acuosa HCl 4M previamente desgaseada con argón y se lleva a 45°C durante una noche. Después de enfriar, se diluye el medio de reacción con 100mL de agua desgaseada y se liofiliza.

Etapas K : Ácido (1R,2S)-1-(3-aminopropil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico

20 El compuesto de la etapa anterior (10g, 41,5 mmoles) se disuelve en 80 mL de agua y se pone con agitación.

La disolución es amarilla clara transparente (pH aproximadamente 1,2). Se añaden con agitación aproximadamente 11 mL de una disolución de bicarbonato de sosa saturada. A pH=4, se observa un primer precipitado, que se filtra. El filtrado se basifica, hasta pH=5,5, filtrando al mismo tiempo los precipitados formados. El filtrado se pone a evaporar bajo presión reducida
25 (Tbaño=55°C). Cuando quedan 10 mL de disolución aproximadamente, se filtra de nuevo.

Los precipitados de calidad equivalente se juntan y se secan en vacío, para dar lugar al producto del título.

Espectroscopía RMN :

(¹H RMN, D₂O, 600 MHz) δ = 3,08 ppm (1H, dd); 2,91 (2H, t); 2,18 (1H, m); 2,11 (1H, m); 1,79
5 (1H, m); 1,69-1,56 (4H, m); 1,52 (1H, m); 1,45 (1H, m); 1,37 (1H, m).

**EJEMPLO 3b : Ácido (1*R*, 2*S*)- 1-(3-aminopropil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico,
fosfato**

El compuesto del Ejemplo 3a se pone a reaccionar con ácido fosfórico 85% en agua y se liofiliza.

10 Espectroscopía RMN :

(¹H RMN, D₂O, 600 MHz) δ = 3,09 ppm (1H, t); 2,93 (2H, t); 2,18 (2H, m); 1,82 (1H, m); 1,79
(1H, dt); 1,72-1,50 (5H, m); 1,41 (1H, dt).

15 **EJEMPLO 3c : Ácido (1*R*, 2*S*)- 1-(3-aminopropil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico,
besilato**

El compuesto del Ejemplo 3a se pone a reaccionar con ácido bencenosulfónico en agua y se liofiliza.

Espectroscopía RMN :

20 (¹H RMN, DMSO-D₆, 600 MHz) δ = 12,38 ppm (1H, sl); 7,64 (3H, sl); 7,59 (2H, m); 7,32 (2H,
m); 7,29 (1H, m); 3,02 (1H, tl); 2,76 (2H, m); 2,33 (1H, sl); 2,13 (2H, m); 1,84-1,65 (3H, m);
1,61 (1H, m); 1,52 (3H, m); 1,32 (1H, m).

EJEMPLO 4 : Ácido (1*S*, 2*R*)- 1-(3-aminopropil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas I y J del ejemplo 1, a partir del otro enantiómero obtenido en la etapa H del ejemplo 1, es decir (1*S*, 2*R*)-2-(acetiltio)-1-(3-
5 {[(benciloxi)carbonil]amino}propil)ciclopentanocarboxilato de bencilo.

Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 204,1$ de acuerdo con la estructura esperada

EJEMPLO 5 : Ácido (1*S*, 2*R*)-2-acetiltio-1-(3-aminopropil)-ciclopentanocarboxílico, hidrocloreuro

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito para el ejemplo 2, a partir del
10 otro enantiómero obtenido en la etapa H del ejemplo 1, es decir (1*S*, 2*R*)-2-(acetiltio)-1-(3-
{[(benciloxi)carbonil]amino}propil)ciclopentanocarboxilato de bencilo.

Microanálisis elemental	C	H	N	S	Cl-
Calculado %	46,88	7,15	4,97	11,38	12,58
Encontrado %	46,90	7,25	5,02	11,09	12,78

EJEMPLO 6 : Ácido 1-(3-aminopropil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero *cis* racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas I y J del ejemplo
15 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa G del ejemplo 1.

Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 204,1$ de acuerdo con la estructura esperada

**EJEMPLO 7 : Ácido 1-(4-aminobutil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato
(diastereoisómero trans racémico)**

Etapa A : 1-(4-Bromobutil)-2-oxo-ciclopentanocarboxílico de bencilo

En un matraz de tres bocas de 500 mL equipado con una agitación magnética y un refrigerante,
5 bajo atmósfera inerte de nitrógeno, se pone en suspensión hidruro de sodio 95% (2,2 g ;
87,1 mmoles ; 1,25 eq.) en una mezcla de THF anhidro (115 mL) y de HMPA (14,6 mL). La
disolución de 2-oxociclopentanocarboxílico de bencilo (15,3 g ; 70,3 mmoles) en 45 mL de THF
anhidro se añade gota a gota para mantener la temperatura inferior a 45°C. El medio de reacción
se agita 1 hora a temperatura ambiente. A la disolución amarilla transparente, se añade 1,4-
10 dibromobutano (12,6 mL ; 105,4 mmoles ; 1,5 eq.). El medio de reacción se agita a reflujo
durante 14 horas. Después de haber vuelto a temperatura ambiente, se añaden 80 mL de una
disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se vierte en 500 mL de éter y la fase
orgánica se lava 5 veces con 100 mL de agua y 100 mL de una disolución acuosa saturada de
cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra.
15 El producto se purifica en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla ciclohexano/acetato
de etilo (gradiente 95/5 a 80/20) para dar lugar al producto esperado en forma de un aceite
amarillo.

Etapa B : 1-(4-Bromobutil)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico de bencilo

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa E del ejemplo 1, a
20 partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Etapa C : 1-(4-Azidobutil)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico de bencilo

En un matraz, bajo atmósfera inerte de nitrógeno, se ponen en suspensión el compuesto obtenido
en la etapa anterior (4,41 g ; 16,6 mmoles), nitruro de sodio (5,5 g ; 84,6 mmoles ; 5 eq.) y
yoduro de sodio (0,2 g) en 60 mL de etanol. El medio de reacción se agita a reflujo durante 24
25 horas y se concentra a sequedad. El resto aceitoso se solubiliza en 150 mL de éter y 80 mL de
agua. La fase orgánica se lava con 80 mL de agua y 40 mL de una disolución acuosa saturada de
cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra.

La mezcla de nitruros (Rac)-trans y (Rac)-cis formada se utiliza tal cual en lo que sigue de la
reacción.

Etapla D : 1-(4-Aminobutil)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico de bencilo

En un matraz, se disuelve la mezcla de nitruros (Rac)-trans y (Rac)-cis (20,64 g ; 62,3 mmoles) y trifenilfosfina (24,4 g ; 93 mmoles ; 1,5 eq.) en 500 mL de THF. La disolución se agita 1 hora a 50°C. Se añade agua (10 mL ; 556 mmoles ; 9 eq.). El medio de reacción se agita 4 horas a 50°C y se concentra a sequedad. El resto aceitoso se solubiliza en 250 mL de éter y la fase orgánica se extrae 2 veces con 120 mL de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se lava con 100 mL de éter. El pH de la fase acuosa se lleva a 12-13 por adición de potasa sólida. La fase acuosa se extrae 3 veces con 250 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 100 mL de agua y 100 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra.

El producto esperado, obtenido en la forma de una mezcla cis/trans, se utiliza tal cual en lo que se sigue de la reacción.

Etapla E : 1-(4-{[Benciloxi]carbonil}amino}butil)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico de bencilo

En un matraz, el producto obtenido en la etapa anterior (62,3 mmoles) se disuelve en 160 mL de dioxano. Se añade una disolución acuosa de carbonato de sodio (13,16 g ; 124 mmoles ; 2 eq.) en 160 mL de agua. A 0°C, añadir lentamente la disolución de cloroformiato de bencilo (12 mL ; 84,4 mmoles ; 1,35 eq.) en 30 mL de dioxano. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas y se concentra parcialmente. La fase acuosa se extrae 2 veces con 250 mL de éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan, se secan, se filtran y se concentran.

El producto se purifica en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo : gradiente 9/1 a 2/8) para dar lugar al producto esperado en forma de un aceite amarillo.

Etapla F : 1-(4-{[Benciloxi]carbonil}amino}butil)-2-[(metilsulfonyl)oxi-ciclopentanocarboxílico de bencilo (diastereoisómero cis racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa F del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

El diastereoisómero cis es el primero en el orden de elución.

Etapa G : 2-(Acetiltio)-1-(4-{[benciloxi]carbonil}amino}butil)-
ciclopentanocarboxílico de bencilo (diastereoisómero trans racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa G del ejemplo 1, a partir del compuesto cis obtenido en la etapa anterior.

5 Etapa H : Ácido 1-(4-aminobutil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato
(diastereoisómero trans racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas I y J del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Microanálisis elemental	C	H	N	S
Calculado %	43,5	6,08	4,23	9,68
Encontrado %	43,9	6,24	4,22	9,59

10 **EJEMPLO 8** : Ácido 1-(4-aminobutil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico,
trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

Etapa A : 1-(4-{[Benciloxi]carbonil}amino}butil)-2-[(metilsulfonil)oxi]-
ciclopentanocarboxílico de bencilo (diastereoisómero trans racémico)

15 El producto esperado es el otro diastereoisómero obtenido en la etapa F del ejemplo 7
(diastereoisómero trans).

Etapa B : Ácido 1-(4-aminobutil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato
(diastereoisómero cis racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas G, I y J del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Microanálisis elemental	C	H	N	S
Calculado %	43,5	6,08	4,23	9,68
Encontrado %	43,56	6,26	4,13	9,36

EJEMPLO 9 : Ácido 1-(4-aminobutil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis enantio 1)

Etapa A : 2-(Acetiltio)-1-(4-{[benciloxi]carbonil}amino}butil)-ciclopentanocarboxílico de bencilo (diastereoisómero cis, enantio 1)

- 5 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas G y H del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del ejemplo 8.
El enantio 1 es el *primero* en el orden de elución.

Etapa B : Ácido 1-(4-aminobutil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis, enantio 1)

- 10 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas I y J del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 218$ de acuerdo con la estructura esperada.

EJEMPLO 10 : Ácido 1-(4-aminobutil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis enantio 2)

- 15 *Etapa A : 2-(Acetiltio)-1-(4-{[benciloxi]carbonil}amino}butil)-ciclopentanocarboxílico de bencilo (diastereoisómero cis, enantio 2)*

El producto esperado es el otro enantiómero obtenido en la etapa A del ejemplo 9.

Etapa B : Ácido 1-(4-aminobutil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis, enantio 2)

- 20 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas I y J del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.
Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 218$ de acuerdo con la estructura esperada

EJEMPLO 11 : Ácido 1-[(4-aminometil)bencil]-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

Etapa A : 1-(4-Bromometil)bencil]-2-oxo-ciclopentanocarboxílico de bencilo

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 7, a partir de 2-oxo-ciclopentanocarboxílico de bencilo y de 1,4-dibromometilbenceno.

Etapa B : 1-(4-Bromometil)bencil]-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico de bencilo (diastereoisómero trans racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa E del ejemplo 1, seguido de una separación diastereoisomérica del compuesto así obtenido por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla ciclohexano / acetato de etilo (gradiente 90/10 a 65/35).

El diastereoisómero trans es el primero en el orden de elución.

Etapa C : Ácido 1-[(4-aminometil)bencil]-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas C a H del ejemplo 7, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 266,1$ de acuerdo con la estructura esperada

EJEMPLO 12 : Ácido 2-mercapto-1(piperidin-4-ilmetil)-ciclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero trans racémico)

Etapa A : 4-({1-[(Benciloxi)carbonil]-2-hidroxi-ciclopentil}metil)-1-piperidinacarboxilato de bencilo (diastereoisómero cis racémico)

- 5 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A y B del ejemplo 7 a partir de 2-oxo-ciclopentanocarboxílico de bencilo y de 4-bromometil-1-piperidinacarboxilato de bencilo.

El diastereoisómero cis es el segundo en el orden de elución.

- 10 Etapa B : 4-({1-[(Benciloxi)carbonil]-2-[(metilsulfonil)oxi]ciclopentil}metil)-1-piperidinacarboxilato de bencilo (diastereoisómero cis racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa F del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Etapa C : Ácido 2-mercapto-1-(piperidin-4-ilmetil)-ciclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero trans racémico)

- 15 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas G, I y J del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Microanálisis elemental	C	H	N	S
Calculado %	47,05	6,2	3,92	8,97
Encontrado %	47,12	6,52	4,03	7,6

EJEMPLO 13 : Ácido 2-mercapto-1(piperidin-4-ilmetil)-ciclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

Etapa A : 4-({1-[(Benciloxi)carbonil]-2-[(metilsulfonyl)oxi]ciclopentil}metil)-1-piperidinacarboxilato de bencilo (diastereoisómero trans racémico)

- 5 El producto esperado es el otro diastereoisómero obtenido en la etapa B del ejemplo 12 (diastereoisómero trans).

Etapa B : Ácido 2-mercapto-1-(piperidin-4-ilmetil)-ciclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

- 10 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas G, I y J del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Microanálisis elemental	C	H	N	S
Calculado %	47,05	6,2	3,92	8,97
Encontrado %	46,58	6,24	4,02	7,78

EJEMPLO 14 : Ácido 1-(5-aminopentil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero trans racémico)

- 5 Etapa A : 1-(5-{{Benciloxi}carbonil}amino}pentil)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico de bencilo

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A a E del ejemplo 7, a partir de 2-oxo-ciclopentanocarboxílico de bencilo y de 1,5-dibromopentano.

Etapa B : 1-(5-{{Benciloxi}carbonil}amino}pentil)-2-[(metilsulfonyl)oxi]-ciclopentanocarboxílico de bencilo (diastereoisómero cis racémico)

- 20 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa F del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

El diastereoisómero cis es el *segundo* en el orden de elución.

Etapa C : *Ácido 1-(5-aminopentil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato*
(diastereoisómero trans racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas G, I y J del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

- 5 Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 232,1$ de acuerdo con la estructura esperada.

EJEMPLO 15 : Ácido 1-(5-aminopentil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico,
trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

Etapa A : *1-(5-{[Benciloxi]carbonil}amino}pentil)-2-[(metilsulfonyl)oxi-*
ciclopentanocarboxílico de bencilo (diastereoisómero trans racémico)

- 10 El producto esperado es el otro diastereoisómero obtenido en la etapa B del ejemplo 14 (diastereoisómero trans).

Etapa B : *Ácido 1-(5-aminopentil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato*
(diastereoisómero cis racémico)

- 15 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas G, I y J del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Microanálisis elemental	C	H	N	S
Calculado %	45,21	6,42	4,06	9,28
Encontrado %	45,41	6,76	4,1	9,75

EJEMPLO 16 : Ácido 2-mercapto-1-(2-piperidin-4-iletil)-ciclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

Etapa A : 4-(2-{1-[(Benciloxi)carbonil]-2-hidroxi-ciclopentil}etil)-1-piperidinacarboxilato de bencilo

- 5 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A y B del ejemplo 7 a partir de 2-oxo-ciclopentanocarboxílico de bencilo y de 4-(2-bromoetil)-1-piperidinacarboxilato de bencilo.

El diastereoisómero trans es el primero en el orden de elución.

0 Etapa B : 4-(2-{1-[(Benciloxi)carbonil]-2-[(metilsulfonil)oxi]ciclopentil}etil)-1-piperidinacarboxilato de bencilo (diastereoisómero trans racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa F del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Etapa C : Ácido 2-mercapto-1-(2-piperidin-4-iletil)-ciclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

- 5 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas G, I y J del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 258$ de acuerdo con la estructura esperada.

EJEMPLO 17 : Ácido 2-mercapto-1-(piridin-3-ilmetil)-ciclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

10 Etapa A : 2-Oxo-1-(3-piridilmetil)ciclopentanocarboxilato de bencilo

En un matraz de tres bocas de 1L equipado con una agitación magnética y un refrigerante, bajo atmósfera inerte de nitrógeno, se pone en suspensión hidruro de potasio 32% (25 g ; 200 mmoles ; 1,1 eq.) en THF anhidro (200 mL). Se enfría el medio de reacción a -78°C y se

añade gota a gota 2-oxociclopentanocarboxílico de bencilo (39,7 g ; 182 mmoles) manteniendo la temperatura inferior a -78°C . El medio de reacción se agita 1 hora a temperatura ambiente. A la disolución amarilla transparente, se añade una disolución de 3-(clorometil)-piridina base (38,7g ; 226 mmoles ; 1,24 eq.) en 100 mL de THF anhidro. El medio de reacción se agita a reflujo durante 12 horas. Después de haber vuelto a temperatura ambiente, se evapora el medio de reacción a sequedad y se recoge con 80 mL de agua y 500mL de acetato de etilo. La fase acuosa se extrae 3 veces con 50 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran. El producto se purifica en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla diclorometano/etanol (gradiente 98/2 a 95/5) para dar lugar al producto esperado en forma de un aceite amarillo.

Etapa B : 2-Hidroxi-1-(3-piridilmetil)ciclopentanocarboxilato de bencilo (diastereoisómero trans racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa E del Ejemplo 1.

El producto se purifica en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla diclorometano/acetato de etilo (gradiente 7/3 a 5/5) para dar lugar al producto esperado en forma de un aceite incoloro.

El diastereoisómero trans es el segundo en el orden de elución.

Etapa C : Ácido 2-mercapto-1-(piridin-3-ilmetil)-ciclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas F, G, I y J del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Microanálisis elemental	C	H	N	S
Calculado %	47,86	4,59	3,99	9,13
Encontrado %	45,85	4,93	3,85	7,26

Espectro CAD/MS/MS de $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238,1$ de acuerdo con la estructura esperada.

EJEMPLO 18 : Ácido 2-mercapto-1-(2-piridin-2-iletíl)-ciclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

Etapa A : 2-Oxo-1-(2-piridin-2-iletíl)ciclopentanocarboxilato de bencilo

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 17, a partir de 2-oxo-ciclopentanocarboxílico de bencilo y de 2-piridin-2-iletanil metano sulfonato.

Etapa B : 2-Hidroxi-1-(2-piridin-2-iletíl)ciclopentanocarboxilato de bencilo (diastereoisómero trans racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del ejemplo 17.

El diastereoisómero trans es el segundo en el orden de elución.

Etapa C : Ácido 2-mercapto-1-(2-piridin-2-iletíl)-ciclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas F, G, I y J del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Microanálisis elemental	C	H	N	S
Calculado %	49,31	4,97	3,83	8,78
Encontrado %	45,54	5,11	3,48	7,56

Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 252,1$ de acuerdo con la estructura esperada.

EJEMPLO 19 : Ácido 1-[(6-aminopiridin-3-ilmetil)]-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

Etapa A : 2-Oxo-ciclopentanocarboxílico de terc-butilo

1) Adipato de di-terc-butilo :

En una disolución de terc-butanol (3,27 L; 34,4 moles – 10eq), de piridina (800 mL; 10,32 moles – 3eq) en 3 L de tolueno anhidro, se vierte, gota a gota, a temperatura ambiente, cloruro de

adipoilo (629,8g ; 3,44 moles). El medio de reacción se lleva a 70°C, con agitación, durante una noche.

Después de enfriar, el precipitado de cloruro de piridinio se filtra y se lava con tolueno. La fase toluénica se lava con una disolución de ácido clorhídrico N (4x500mL), una disolución de
5 carbonato de sodio al 10% (1x500mL), con agua (1x500mL) y con una disolución saturada de cloruro de sodio (1x500mL).

La fase orgánica se seca, se filtra y se evapora.

El aceite bruto obtenido se purifica por destilación fraccionada bajo presión reducida (100°C / $2 \cdot 10^{-2}$ mmHg) .

10 2) 2-Oxo-ciclopentanocarboxílico de terc-butilo

En una suspensión de NaH (108,54g al 60%; 2,71 moles – 2,15eq) en 1,1L de tolueno anhidro, se vierten, a temperatura ambiente, terc-butanol (5,66 mL ; 0,06 moles – 0,05eq) así como 14g de adipato de di-terc-butilo. El medio de reacción se lleva a reflujo. A esta temperatura, se vierte, gota a gota, una disolución de adipato de di-terc-butilo (324,6g ; 1,26 moles) en disolución en
15 500mL de tolueno anhidro, controlando la liberación gaseosa.

Duración aproximada de la adición : 3 horas.

Nota : se advierte una ganancia importante de masa del medio de reacción durante la adición del adipato de di-terc-butilo pero que evoluciona hacia una suspensión.

Una vez que la adición ha terminado, el medio de reacción se mantiene a reflujo durante 5 horas.

Después de enfriar, el medio de reacción se hidroliza, a 0°C, con una disolución de ácido acético al 10% (1L). Se decanta la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con tolueno (300ml). Las fases toluénicas reagrupadas se lavan con agua (2x300ml) y con una disolución saturada de cloruro de sodio (300ml).

La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora.

25 El aceite anaranjado se purifica por destilación fraccionada bajo presión reducida (65-70°C / $1 \cdot 10^{-1}$ mmHg) .

Etapa B : 1-({6-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}metil)-2-oxociclopentanocarboxilato de terc-butilo

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 17, a partir de 2-oxo-ciclopentanocarboxílico de terc-butilo y de [5-(clorometil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo.

5 Etapa C : 1-({6-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}metil)-2-hidroxi-ciclopentano-carboxilato de terc-butilo

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del ejemplo 17.

El producto se purifica en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla diclorometano/etanol (gradiente 98/2 a 95/5) para dar lugar al producto esperado en forma de un aceite incoloro.

10 El diastereoisómero trans es el segundo en el orden de elución.

Etapa D : 1-({6-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}metil)-2-[(metilsulfonyl)oxi]-ciclopentanocarboxilato de terc-butilo (diastereoisómero trans racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa F del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

15 Etapa E : Ácido 1-[(6-aminopiridin-3-ilmetil)]-2-(acetiltio)-ciclopentanocarboxílico (diastereoisómero cis racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa G del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

20 Etapa F : Ácido 1-[(6-aminopiridin-3-ilmetil)]-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

Desprotección de las funciones ácido y amino :

A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (2,40g ; 4,72 mmoles) en 20 mL de CH₂Cl₂ anhidro, se añade gota a gota, a temperatura ambiente, una disolución de HCl/Dioxano

4M (35,5 mL ; 141,6 mmoles; 30eq). Se abandona el medio de reacción con agitación a temperatura ambiente hasta la desprotección de las dos funciones (amino y ácido - controlado por LC/MS – duración aproximada : 1 noche) y se evaporan los disolventes.

Desprotección del tiol :

- 5 Se recoge el producto de evaporación con una disolución acuosa HCl 4M, y se lleva a 45°C durante una noche. Se diluye el medio de reacción con agua y se liofiliza.

El producto se purifica en BIOGEL P2 utilizando como eluyente una mezcla agua/acetonitrilo (1/1). Se liofilizan las fracciones que contienen el producto esperado.

Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 253,1$ de acuerdo con la estructura esperada.

10 **EJEMPLO 20 : Ácido (1R, 2S, 1'R, 2'S)-2,2'-disulfanodiilbis[1-(3-aminopropil)-ciclopentanocarboxílico], dihidrocloruro**

Se lleva a 65°C durante una noche, una disolución del compuesto descrito en la etapa J del ejemplo 1 (0,44g ; 1,39 mmoles) en 3 mL de hidróxido de sodio N. Después de enfriar, se neutraliza el medio de reacción con 3 mL de una disolución de ácido clorhídrico N.

- 15 El producto se purifica en BIOGEL P2 utilizando como eluyente una mezcla agua/acetonitrilo (1/1). Se liofilizan las fracciones que contienen el producto esperado.

Microanálisis elemental	C	H	N	S	Cl-
Calculado %	45,28	7,18	5,87	13,43	14,85
Encontrado %	45,31	6,83	5,94	13,32	14,54

EJEMPLO 21 : Ácido (1R, 2S)-1-[3-(dimetilamino)propil]-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato

Etapa A : Ácido (1R, 2S, 1'R, 2'S)-2,2'-disulfanodiilbis[1-(3-(dimetilamino)propil)-ciclopentanocarboxílico]

A una disolución del compuesto obtenido en el ejemplo 20 (0,57g ; 0,70 mmoles) en 4,5 mL de ácido fórmico, se añaden gota a gota, a temperatura ambiente, 0,2 mL de una disolución acuosa al 37% de formaldehído. Se lleva el medio de reacción con agitación a reflujo durante una hora. Después de enfriar, se diluye el medio de reacción con 10mL de agua y se evaporan los disolventes. El producto se utiliza sin purificación en la etapa siguiente.

***Etapas B :** Ácido (1R, 2S)- 1-[3-(dimetilamino)propil]-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato*

A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior en 35 mL de una mezcla agua/THF (1/1), se añaden gota a gota, a temperatura ambiente, 2 mL de tributilfosfina. Se lleva el medio de reacción con agitación a 50°C durante una noche. Después de enfriar, se diluye el medio de reacción con 100 mL de agua y se lava la fase acuosa con éter (3x25mL). Se evapora la fase acuosa.

El producto bruto se purifica por HPLC preparativa en columna Kromasil (1Kg- 600mmx60mm – 70ml/min) utilizando como fase móvil una mezcla agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético (85/15/0,1).

Se liofilizan las fracciones que contienen el producto esperado.

Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 232,1$ de acuerdo con la estructura esperada

EJEMPLO 22 : Ácido 1-[3-(metilamino)propil]-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

***Etapas A :** 2-[(Metilsulfonil)oxi]-1-(3-piridilmetil)ciclopentanocarboxilato de bencilo (diastereoisómero trans racémico)*

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A, B y C del ejemplo 17, a partir de 2-oxo-ciclopentanocarboxílico de bencilo y de 3-[[[(benciloxi)carbonil](metil)amino]propil metanosulfonato.

El diastereoisómero trans es el segundo en el orden de elución.

Etapa B : *Ácido 1-[3-(metilamino)propil]-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)*

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas G, I y J del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 218,1$ de acuerdo con la estructura esperada.

EJEMPLO 23 : *Ácido 2-mercapto-1-(azetidin-3-ilmetil)-ciclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)*

Etapa A : *3-({1-(terc-Butiloxicarbonil)-2-hidroxi-ciclopentil}metil)-1-azetidina carboxilato de bencilo*

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A y B del ejemplo 7 a partir de 2-oxo-ciclopentanocarboxílico de bencilo y de 3-{{[(metilsulfonyl)oxi]metil}azetidina-1-carbamato de terc-butilo.

Etapa B : *3-({1-(terc-Butiloxicarbonil)-2-[(metilsulfonyl)oxi]ciclopentil}metil)-1-azetidinacarboxilato de bencilo (diastereoisómero trans racémico)*

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa D del ejemplo 19, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

El producto se purifica en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla diclorometano/acetato de etilo (gradiente 9/1 a 8/2) para dar lugar al producto esperado en forma de un aceite incoloro.

El diastereoisómero trans es el segundo en el orden de elución.

Etapa C : *Ácido 2-mercapto-1-(azetidin-3-ilmetil)-ciclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)*

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa F del ejemplo 19, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 216,1$ de acuerdo con la estructura esperada.

ESTUDIO FARMACOLÓGICO

EJEMPLO 24 : Inhibición de TAFIa

TAFI humano purificado (25 ng) se activa por adición del complejo trombina-trombomodulina en presencia de cloruro de calcio. La reacción se para después de 20 minutos de incubación a 20°C por la adición del inhibidor irreversible de la trombina PPACK (TAFI Activity Kit, American Diagnostica).

El compuesto a ensayar se añade a la disolución de TAFIa (3,2 nM) y se incuba durante 5 minutos a 20°C. Se añade un sustrato cromógeno de TAFIa y se incuba durante 30 minutos a 37°C. La reacción enzimática se para por la adición de ácido sulfúrico (TAFI Activity Kit, American Diagnostica). La densidad óptica (DO) de la disolución se mide a 490 nm mediante un espectrofotómetro (Spectramax, Molecular Devices). El valor de DO de un pocillo que contiene los reactivos sin TAFI se sustrae de todos los valores de DO medidos. El porcentaje de inhibición de TAFIa a una concentración dada del compuesto a ensayar se determina mediante la fórmula siguiente :

$$\% \text{ inhibición} = 100 - [(DO \text{ compuesto} \times 100) / DO \text{ vehículo}]$$

La concentración del compuesto de la invención que inhibe 50% de la actividad enzimática de TAFIa (CI_{50}) se calcula a partir de los porcentajes de inhibición de los valores de DO medidos para concentraciones crecientes del compuesto a ensayar mediante una regresión no lineal según una ecuación de cuatro parámetros sigmoidal (efecto-dosis). Las CI_{50} obtenidas con los compuestos representativos de la invención se muestran en la tabla siguiente en nM :

Compuesto	CI_{50} (nM)
Ejemplo 1	$6,7 \pm 0,6$
Ejemplo 2	22 ± 6
Ejemplo 3	$7,4 \pm 1,1$

Compuesto	CI ₅₀ (nM)
Ejemplo 6	14 ± 2
Ejemplo 8	178 ± 11
Ejemplo 10	81 ± 16
Ejemplo 13	184 ± 22
Ejemplo 20	186 ± 26

EJEMPLO 25 : Composición farmacéutica -comprimido

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con una dosis de 10 mg :

Compuesto de uno de los Ejemplos 1 a 23.....	10 g
5 Hidroxipropilcelulosa.....	2 g
Almidón de trigo.....	10 g
Lactosa	100 g
Estearato de magnesio.....	3 g
Talco	3 g

EJEMPLO 26 : Composición farmacéutica—comprimido en asociación con warfarina

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con una dosis de 10 mg :

Compuesto de uno de los Ejemplos 1 a 23.....	10 g
Warfarina	2 g
Hidroxipropilcelulosa.....	2 g
15 Almidón de trigo.....	10 g
Lactosa	100 g
Estearato de magnesio.....	3 g
Talco	3 g

EJEMPLO 27 : Composición farmacéutica —comprimido en asociación con aspirina

20 Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con una dosis de 10 mg :

	Compuesto de uno de los Ejemplos 1 a 23.....	10 g
	Aspirina	100 g
	Hidroxipropilcelulosa.....	2 g
	Almidón de trigo.....	10 g
5	Lactosa	100 g
	Estearato de magnesio.....	3 g
	Talco	3 g

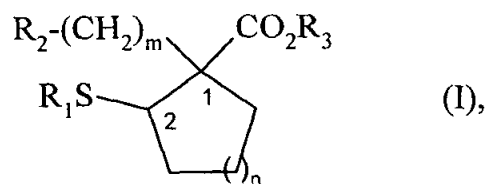
EJEMPLO 28 : Disolución inyectable en asociación con alteplasa

Fórmula de preparación para 10 ml de disolución :

10	Compuesto de uno de los Ejemplos 1 a 23.....	20 mg
)	Alteplasa.....	10 mg
	L-Arginina.....	350 µg
	Polisorbato 80.....	1 mg
	Ácido fosfórico	csp pH7
15	Agua ppi.....	10 ml

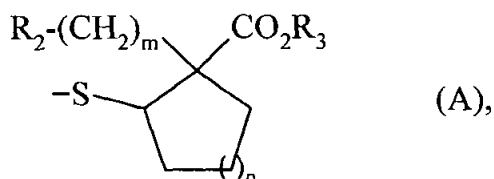
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) :



en la que :

- 5 R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula COR_4 en la que R_4 representa un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un grupo arilo, o bien R_1 representa un grupo de fórmula (A) :



- 10 R_2 representa un grupo de fórmula NR_5R_6 en la que R_5 y R_6 , idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o bien R_2 representa un grupo heterocíclico nitrogenado, arilo o heteroarilo,

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,

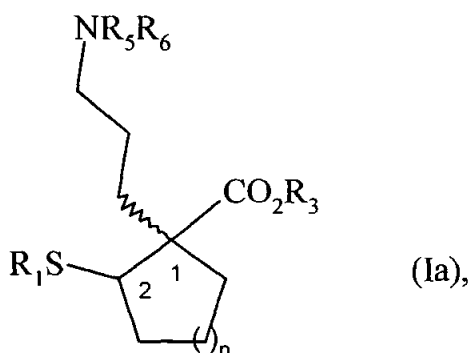
m representa un número entero comprendido entre 1 y 6,

n representa 0, 1 ó 2,

- 15 sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.

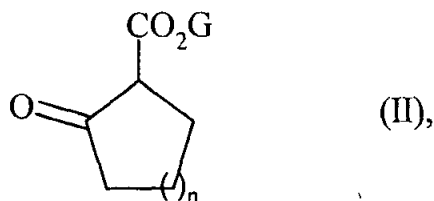
2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que R_2 representa un grupo amino o piridilo.
4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R_3 representa un átomo de hidrógeno.
5. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que m representa 3.
6. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que n representa 1.
7. Compuesto de fórmula (Ia) según la reivindicación 1 :



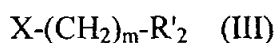
en la que n , R_1 , R_3 , R_5 y R_6 son tales como se han definido en la reivindicación 1.

8. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, elegido entre :
 - ácido (1*R*, 2*S*)-1-(3-aminopropil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, y
 - ácido (1*R*, 2*S*)-2-acetiltio-1-(3-aminopropil)-ciclopentanocarboxílico, así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.
9. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 a partir del compuesto de fórmula (II) :



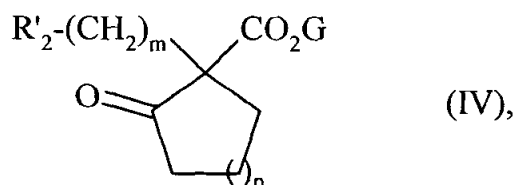
en la que n representa 0, 1 ó 2, y G representa un grupo protector de la función carboxi,

que se pone a reaccionar con un compuesto de fórmula (III) :



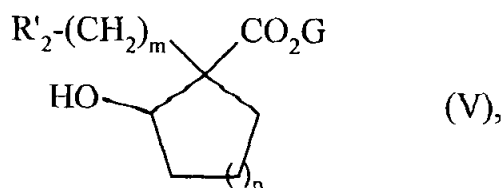
- 5 en la que X representa un átomo de halógeno o un grupo triflato, tosilato o mesilato,
m representa un número entero comprendido entre 1 y 6,
y R'₂ representa un grupo de fórmula NR'₅R'₆ en la que R'₅ y R'₆, idénticos o diferentes,
representan cada uno un grupo protector de la función amino o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o
ramificado, o bien R'₂ representa un grupo heterocíclico nitrogenado sustituido opcionalmente
10 con un grupo protector de la función amino o bien R'₂ representa un grupo arilo o heteroarilo,

para dar lugar al compuesto de fórmula (IV) :



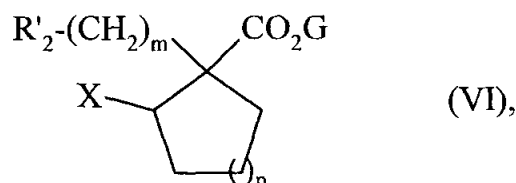
en la que R'₂, G, m y n son tales como se han definido anteriormente,

- que se somete a un agente reductor de la función oxo,
15 para dar lugar a un compuesto de fórmula (V) :



en la que R'_2 , G, m y n son tales como se han definido anteriormente,

que se pone a reaccionar con cloruro de mesilo, cloruro de tosilo, anhídrido triflico o un reactivo de halogenación, para dar lugar al compuesto de fórmula (VI) :



5 en la que R'_2 , G, m y n son tales como se han definido anteriormente, y X representa un grupo mesilato, tosilato, triflato o un átomo de halógeno,

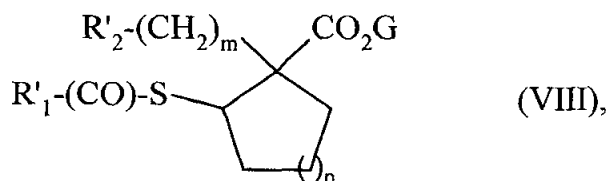
del que se separan los diastereoisómeros, cuando se desea obtener un compuesto de fórmula (I) en la forma de un único diastereoisómero,

y que se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VII) :



en la que M representa potasio, sodio o litio, y R'_1 representa un grupo alquilo o arilo,

para dar lugar al compuesto de fórmula (VIII) :



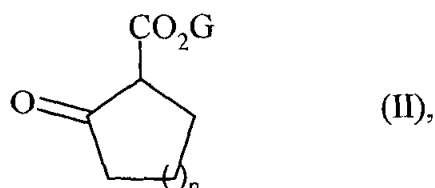
en la que R'_1 , R'_2 , G, m y n son tales como se han definido anteriormente,

15 del que se separan los enantiómeros por cromatografía quiral, cuando se desea obtener un compuesto de fórmula (I) en la forma de un único enantiómero,

y del que se desprotegen, llegado el caso, las funciones tiol, amino y carboxi, para dar lugar al compuesto de fórmula (I),

que se pone a reaccionar, cuando se desea obtener una sal de adición del compuesto de fórmula (I) a un ácido farmacéuticamente aceptable, con el ácido correspondiente.

- 5 **10.** Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (Ia) según la reivindicación 7, a partir del compuesto de fórmula (II) :

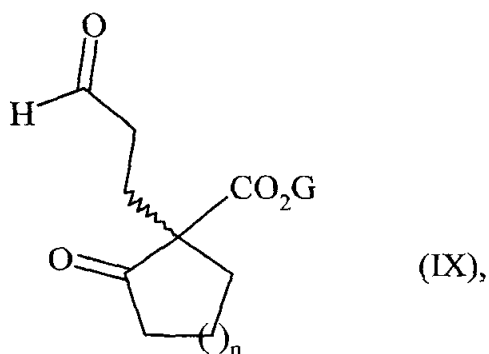


en la que n representa 0, 1 ó 2, y G representa un grupo protector de la función carboxi,

que se pone a reaccionar con acroleína,

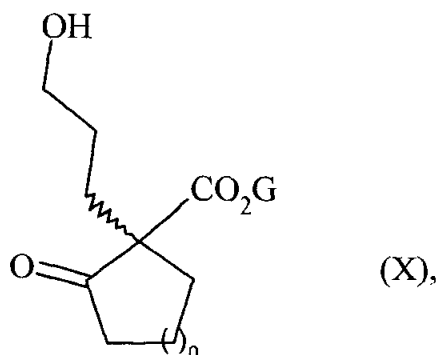
- 10 en presencia de un catalizador asimétrico,

para dar lugar al compuesto de fórmula (IX), de configuración (1R) o (1S) :



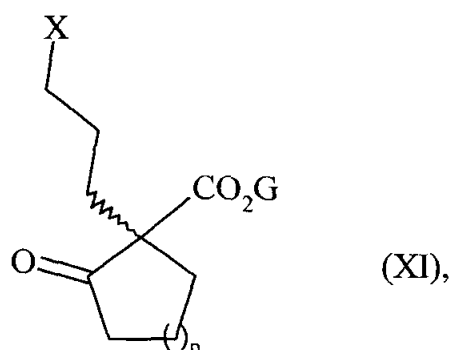
en la que n y G son tales como se han definido anteriormente,

- 15 del que se reduce la función aldehído, para dar lugar al compuesto de fórmula (X) :



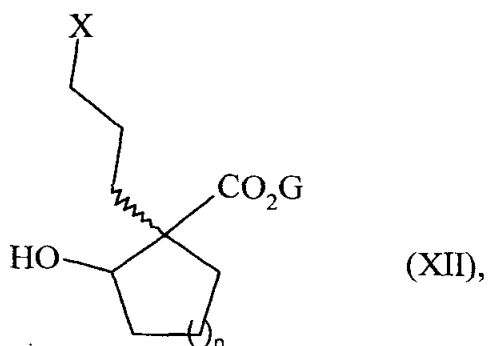
en la que n y G son tales como se han definido anteriormente,

que se pone a reaccionar con cloruro de mesilo, cloruro de tosilo, anhídrido triflico o un reactivo de halogenación, para dar lugar al compuesto de fórmula (XI) :



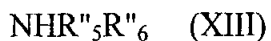
en la que n y G son tales como se han definido anteriormente, y X representa un átomo de halógeno o un grupo triflato, tosilato o mesilato,

del que se reduce la función cetona mediante un agente reductor, para dar lugar al compuesto de fórmula (XII) :



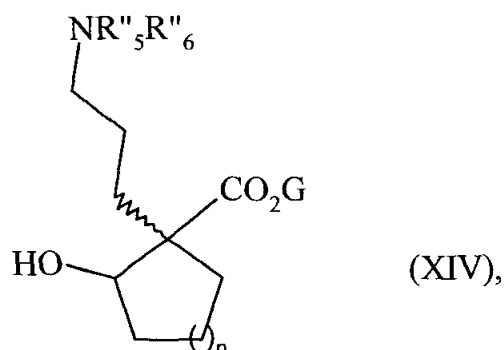
en la que n, G y X son tales como se han definido anteriormente,

que se pone a reaccionar con un compuesto de fórmula (XIII) :



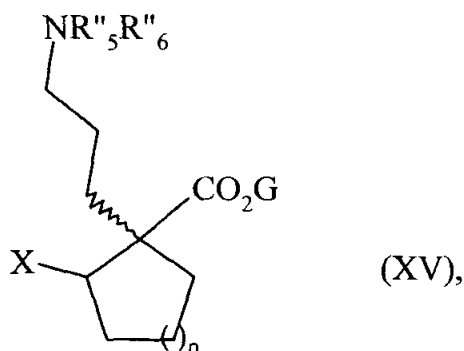
en la que R''_5 y R''_6 representan cada uno un grupo protector de la función amino o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado,

para dar lugar al compuesto de fórmula (XIV) :



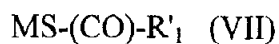
en la que n , G , R''_5 y R''_6 son tales como se han definido anteriormente,

que se pone a reaccionar con cloruro de mesilo, cloruro de tosilo, anhídrido triflico o un reactivo de halogenación, para dar lugar al compuesto de fórmula (XV) :



-) en la que n , G , R''_5 y R''_6 son tales como se han definido anteriormente, y X representa un grupo mesilato, tosilato, triflato o un átomo de halógeno,

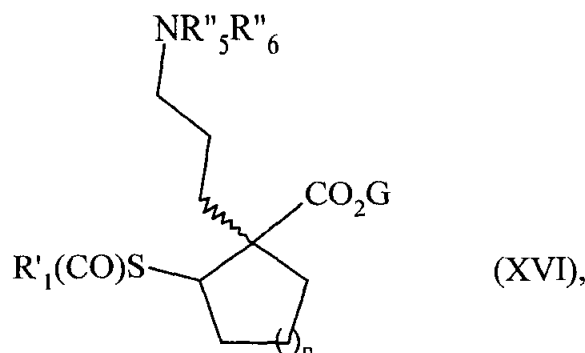
y que se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VII) :



en la que M representa potasio, sodio o litio, y R'₁ representa un grupo alquilo o arilo,

61

para dar lugar al compuesto de fórmula (XVI) :



en la que n, R'₁, G, R''₅ y R''₆ son tales como se han definido anteriormente,

- i del que se desprotegen, llegado el caso, las funciones tiol, amino y carboxi, para dar lugar a los compuestos de fórmula (Ia),

que se pone a reaccionar, cuando se desea obtener una sal de adición del compuesto de fórmula (Ia) a un ácido farmacéuticamente aceptable, con el ácido correspondiente.

- 11. Composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.
- 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, caracterizada porque contiene además un fibrinolítico, un anticoagulante o un antiplaquetario.
- 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 11 en forma inyectable, caracterizada porque contiene además un fibrinolítico elegido entre tPA recombinante, uPA recombinante y estreptoquinasa.
- 14. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de medicamentos útiles para la prevención, la prevención secundaria o el tratamiento de infarto de miocardio, de angina de pecho, de arteritis de los miembros

inferiores, de trombosis venosas, de embolia pulmonar, de accidentes vasculares cerebrales, de complicaciones vasculares de la diabetes, de aneurismas aórticos o de demencias.

62

15. Utilización de un compuesto según la reivindicación 14 en asociación con un fibrinolítico, un anticoagulante o un antiplaquetario.

ANEXO No. 3

RESUMEN Y EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN.

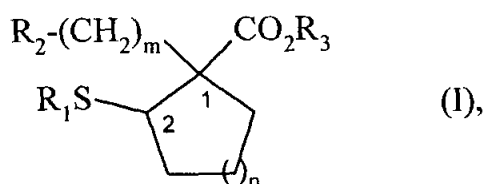
**NUEVOS DERIVADOS DE ÁCIDO 2 -
MERCAPTOCICLOPENTANOCARBOXILICO, SU PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS
CONTIENEN.**

RESUMEN

NUEVOS DERIVADOS

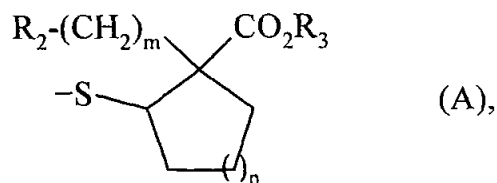
DE ÁCIDO 2-MERCAPTOCICLOPENTANOCARBOXÍLICO, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

Compuestos de fórmula (I) :



en la que :

-) R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula COR_4 ,
0 o bien R_1 representa un grupo de fórmula (A) :



R_2 representa un grupo de fórmula NR_5R_6 , o bien R_2 representa un grupo heterocíclico nitrogenado, arilo o heteroarilo,

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,

m representa un número entero comprendido entre 1 y 6,

n representa 0, 1 ó 2,

sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.

Medicamentos.

ANEXO No. 4

ARTE FINAL 12X12 Y 6X6 CM.

NUEVOS DERIVADOS DE ÁCIDO 2 -
 MERCAPTOCICLOPENTANOCARBOXILICO, SU PROCEDIMIENTO DE
 PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS
 CONTIENEN.

ANEXO No. 5

**CERTIFICADO DE LA FECHA DE
PRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD DE
PRIORIDAD EXPEDIDA POR LA AUTORIDAD
CORRESPONDIENTE
(En español e inglés)**

**NUEVOS DERIVADOS DE ÁCIDO 2 -
MERCAPTOCICLOPENTANOCARBOXILICO, SU PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS
CONTIENEN.**



d'invention

Certificat d'utilité

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 12 AVR. 2010

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Planche', enclosed within a large, loopy oval stroke.

Martine PLANCHE

REMISE DES PIÈCES DATE 26/06/2009 LIEU 75 INPI - Paris SP34 N° D'ENREGISTREMENT 09/03111 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 26 JUIN 2009		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 35, rue de Verdun 92284 SURESNES Cedex FRANCE	
Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> 46913			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet ☒			
Demande de certificat d'utilité ☐			
Demande divisionnaire ☐			
<i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date _____			
<i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> N° _____ Date _____			
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> ☐		N° _____ Date _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVEAUX DERIVES D'ACIDE 2-MERCAPTOCYCLOPENTANECARBOXYLIQUE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ ☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		☒ Personne morale ☐ Personne physique	
Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF		LES LABORATOIRES SERVIER _____ _____ _____ _____ _____	
Domicile ou siège	Rue	35, rue de Verdun	
	Code postal et ville	92 284 SURESNES Cedex	
	Pays	FRANCE	
Nationalité N° de téléphone <i>(facultatif)</i> Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		Française 01.55.72.60.00 N° de télécopie <i>(facultatif)</i> 01.55.72.57.72 _____	
☒ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

REMISE DES PIÈCES 25/06/2009 DATE 75 INPI - Paris SP34 LIEU N° D'ENREGISTREMENT 09/03111 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	DB 540 W - 02 08
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)			
Nom		GIUDICELLI	
Prénom		Cathy	
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER	
Nationalité		Française	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	35, rue de Verdun	
	Code postal et ville	92120 SURESNES Cedex	
	Pays	FRANCE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.57.72	
Adresse électronique (facultatif)			
7 INVENTEUR (S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		☐ Oui ☒ Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement différé		☐ Cochez la case si l'établissement du rapport de recherche doit être différé (si la case n'est pas cochée, la redevance de rapport de recherche doit être payée dans le mois de la remise des pièces)	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		☐ Personne(s) physique(s) ☐ PME (attestation à fournir dans le mois du dépôt) ☐ Organisme à but non lucratif dans le domaine de l'enseignement ou de la recherche (attestation à fournir dans le mois du dépôt)	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		☐	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		☐	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Suresnes, Le 25 Juin 2009 Christine BRUNEL, fondée de pouvoir		VISA DE L'INPI 	

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

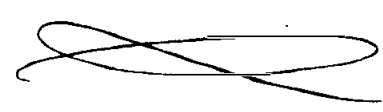
Page suite N° 1.. / 2..

BR/SUITE

REMISE DES PIÈCES **26/06/2009** (Réservé à l'INPI)
DATE **75 INPI - Paris SP34**
LIEU
N° D'ENREGISTREMENT **09/03111**
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 W - 02 08

Vos références pour ce dossier (facultatif)		46913
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N°
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		☒ Personne morale ☐ Personne physique
Nom ou dénomination sociale		L'INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUEES DE ROUEN
Prénoms		
Forme juridique		
N° SIREN		
Code APE-NAF		
Domicile ou siège	Rue	Place Emile Blondel
	Code postal et ville	76131 MONT SAINT AIGNAN CEDEX
	Pays	FRANCE
Nationalité		Française
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		☒ Personne morale ☐ Personne physique
Nom ou dénomination sociale		LE CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
Prénoms		
Forme juridique		
N° SIREN		
Code APE-NAF		
Domicile ou siège	Rue	3, rue Michel-Ange
	Code postal et ville	75794 PARIS CEDEX 16
	Pays	FRANCE
Nationalité		Française
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE L'INPI
Suresnes, Le 25 Juin 2009 Christine BRUNEL, fondée de pouvoir		

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° 2.. / 2..

BR/SUITE

26/06/2009		Réservé à l'INPI	
REMISE DES PIÈCES			
DATE		75 INPI - Paris SP34	
LIEU		09/03111	
N° D'ENREGISTREMENT			
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire	
OS 829 W - 02 0			
Vos références pour ce dossier (facultatif)		46913	
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date Pays ou organisation Date Pays ou organisation Date	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		☒ Personne morale ☐ Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		L'UNIVERSITE DE ROUEN	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Domicile ou siège		Rue 1, rue Thomas Becket Code postal et ville 76 821 MONT SAINT AIGNAN CEDEX Pays FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		☐ Personne morale ☐ Personne physique	
Nom ou dénomination sociale			
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Domicile ou siège		Rue Code postal et ville Pays	
Nationalité			
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Suresnes, Le 25 Juin 2009 Christine BRUNEL, fondée de pouvoir	
		VISA DE L'INPI	

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 4.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		46913	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		09/03-111	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVEAUX DERIVES D'ACIDE 2-MERCAPTOCYCLOPENTANECARBOXYLIQUE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 35, rue de Verdun 92284 SURESNES Cedex France			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		GLOANEC	
Prénoms		Philippe	
Adresse	Rue	18, avenue de l'Abreuvoir	
	Code postal et ville	78160	MARLY LE ROI (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		DE NANTEUIL	
Prénoms		Guillaume	
Adresse	Rue	12, rue du Chemin Vert	
	Code postal et ville	92150	SURESNES (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		PARMENTIER	
Prénoms		Jean-Gilles	
Adresse	Rue	25, rue de la Défense	
	Code postal et ville	92130	ISSY LES MOULINEAUX (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Suresnes, Le 25 Juin 2009 Christine BRUNEL, fondée de pouvoir			

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 4. .

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

09 113 W / 260599

Vos références pour ce dossier (facultatif)		46913	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		09/03111	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVEAUX DERIVES D'ACIDE 2-MERCAPTOCYCLOPENTANECARBOXYLIQUE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMCEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 35, rue de Verdun 92284 SURESNES Cedex France			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		GUILLOUZIC	
Prénoms		Anne-Françoise	
Adresse	Rue	La Bergerie	
	Code postal et ville	56390	COLPO (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		VERBEUREN	
Prénoms		Tony	
Adresse	Rue	60 bis, rue Aristide Briand	
	Code postal et ville	78540	VERNOUILLET (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		RUPIN	
Prénoms		Alain	
Adresse	Rue	84, rue du Port	
	Code postal et ville	37510	SAVONNIERES (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Suresnes, Le 25 Juin 2009, Christine BRUNEL, fondée de pouvoir			



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235*02

75

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3. / 4. .

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)	46913	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	09/03-111	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVEAUX DERIVES 2-MERCAPTOCYCLOPENTANECARBOXYLIQUE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.		
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 35, rue de Verdun 92284 SURESNES Cedex France		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).		
Nom	MENNECIER	
Prénoms	Philippe	
Adresse	Rue	29, avenue Jacqueline
	Code postal et ville	78700 CONFLANS SAINTE HONORINE (France)
Société d'appartenance (facultatif)		
Nom	VALLEZ	
Prénoms	Marie-Odile	
Adresse	Rue	17, rue Lavoisier
	Code postal et ville	93100 MONTREUIL (France)
Société d'appartenance (facultatif)		
Nom	QUIRION	
Prénoms	Jean-Charles	
Adresse	Rue	194, rue de Montfort
	Code postal et ville	27310 BOURG ACHARD (France)
Société d'appartenance (facultatif)		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Suresnes, Le 25 Juin 2009 Christine BRUNEL, fondée de pouvoir		

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 4. / 4.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W. 760899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		46913	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		09/03111	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVEAUX DERIVES 2-MERCAPTOCYCLOPENTANECARBOXYLIQUE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 35, rue de Verdun 92284 SURESNES Cedex France			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		JUBAULT	
Prénoms		Philippe	
Adresse	Rue	89, allée de la mare sangsue	
	Code postal et ville	76160	PREAUX (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		BOYER	
Prénoms		Nicolas	
Adresse	Rue	305, route de Chamy	
	Code postal et ville	74490	SAINT JEORE EN FAUCIGNY (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Suresnes, Le 25 Juin 2009 Christine BRUNEL, fondée de pouvoir			

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d'acide 2-mercapto-cyclopentanecarboxylique, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de l'invention sont des inhibiteurs du TAFIa (activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor).

- 5 Le TAFI (aussi nommé procarboxypeptidase B plasmatique, procarboxypeptidase R ou procarboxypeptidase U) est une glycoprotéine plasmatique de 60 kDa produite par le foie qui circule sous la forme d'un zymogène. Pendant la coagulation et la fibrinolyse sanguine, la thrombine et la plasmine clivent le prosegment du TAFI au niveau de la liaison Arg92-Ala93 pour le transformer en une enzyme active le TAFIa dont la demi-vie est de 8 à 15 minutes à
- 10 37°C. Le clivage du prosegment par la thrombine est accéléré par la thrombomoduline, un cofacteur présent dans le plasma et à la surface des cellules vasculaires endothéliales (Bouma BN and Meijers JC, *Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*, 2003, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 1 : 1566-1574). Le TAFIa régule négativement la fibrinolyse en clivant les résidus lysine C-terminaux des fibres de fibrine qui apparaissent lors de la dégradation partielle
- 15 de la fibrine par les premières traces de plasmine. Ces résidus lysine C-terminaux sur la fibrine partiellement dégradée se comportent comme des ligands du plasminogène plasmatique circulant et de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) généré par les cellules endothéliales lors de l'ischémie thrombotique. Ils permettent ainsi de localiser la transformation du plasminogène en plasmine par le tPA sans interférence ni avec l'inhibiteur circulant de la plasmine l' α 2-
- 20 antiplasmine ni avec l'inhibiteur circulant de l'activateur tissulaire du plasminogène (PAI-1). Le clivage des sites lysine C-terminaux par le TAFIa diminue donc la vitesse de génération de la plasmine. La fibrinolyse endogène est alors inhibée et diminue la lyse des thromboses artérielles et veineuses fibrineuses ainsi que la thrombolyse thérapeutique entreprise chez des patients en phase aiguë ischémique post-thrombotique. Des inhibiteurs de TAFIa ont donc le potentiel
- 25 d'augmenter le potentiel fibrinolytique endogène et thérapeutique et de se comporter comme des agents antithrombotiques et profibrinolytiques sans risque hémorragique majeur puisqu'ils n'interfèrent ni avec l'activation plaquettaire ni avec la coagulation lors de l'hémostase sanguine.

La propriété d'inhibition du TAFIa permet donc d'envisager l'utilisation des composés de l'invention dans le traitement et la prévention des événements thrombotiques chez les patients à risque.

Leur utilisation sera intéressante dans le traitement et la prévention des complications vasculaires, plus particulièrement cardiovasculaires, pulmonaires et cérébrovasculaires liées aux
5 maladies athérotrombotiques, à l'athérosclérose, au diabète, à l'hyperlipidémie, à l'hypertension, aux maladies veineuses chroniques, au syndrome métabolique lié à l'obésité ou au cancer.

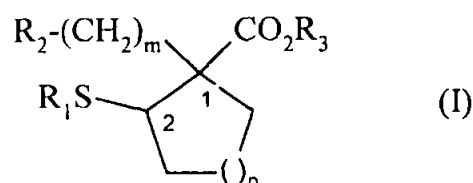
Les composés selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement de l'infarctus du myocarde, de l'angine de poitrine, des accidents vasculaires cérébraux, des anévrismes aortiques
10 ou de l'artérite des membres inférieurs, ainsi que dans le traitement des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire.

Les facteurs de risques vasculaires et les maladies vasculaires tels que l'hypertension, l'obésité, le diabète, les maladies cardiaques, les maladies cérébrovasculaires et l'hyperlipidémie et donc l'athérosclérose jouent un rôle dans la genèse des démences telles que la maladie d'Alzheimer et
15 la démence vasculaire (Qiu C., De Ronchi D. Et Fratiglioni L., *The epidemiology of the dementias : an update*, 2007, Current Opinion in Psychiatry, 20 : 380-385). Les composés de l'invention seront donc également utiles pour le traitement et/ou la prévention des démences telles que la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire.

Le TAFIa diminue le potentiel fibrinolytique endogène. En tant qu'inhibiteurs de TAFIa, les
20 composés de la présente invention sont donc utiles pour accompagner le traitement aigu par les fibrinolytiques injectables, tels que le tPA recombinant (par exemple altéplase, tenecteplase, reteplase), l'uPA recombinant ou la streptokinase, qui sont utilisés en situation d'urgence (par exemple infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

Les composés de la présente invention renforcent l'activité de ces fibrinolytiques injectables et
25 conduisent donc à leur utilisation avec moins de risques hémorragiques et neurotoxiques (diminution de leur dose et donc réduction de leurs effets secondaires).

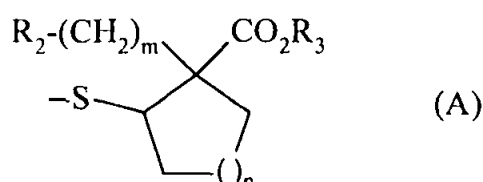
La présente invention concerne plus spécialement les composés de formule (I) :



dans laquelle :

R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupement de formule COR_4 dans laquelle R_4 représente un groupement alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié ou un groupement aryle,

ou bien R_1 représente un groupement de formule (A) :



R_2 représente un groupement de formule NR_5R_6 dans laquelle R_5 et R_6 , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié, ou bien R_2 représente un groupement hétérocyclique azoté, aryle ou hétéroaryle.

R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié,

m représente un entier compris entre 1 et 6,

n représente 0, 1 ou 2,

leurs isomères optiques, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Par groupement aryle, on entend phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6)

linéaire ou ramifié, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), aminoalkyle, le groupement amino étant éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

Par groupement hétéroaryle, on entend un groupement aromatique mono- ou bicyclique de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote ou soufre, étant
5 entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), aminoalkyle, le groupement amino étant éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

10 Parmi les groupements hétéroaryle, on peut citer à titre non limitatif les groupements thiényle, pyridyle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, pyridazinyle.

Par groupement hétérocycloalkyle azoté, on entend un groupement monocyclique saturé ou insaturé, de 4 à 7 chaînons contenant un ou plusieurs atomes d'azote, et éventuellement un ou
15 plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi l'oxygène et le soufre.

Parmi les groupements hétérocycloalkyle, on peut citer à titre non limitatif les groupements azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle et pipérazinyle.

Par isomères optiques, on entend les diastéréoisomères et les énantiomères.

Les composés de formule (I) possèdent au moins deux centres asymétriques (en positions 1 et 2
20 du cycle), et peuvent donc exister sous la forme d'un seul énantiomère, d'un seul diastéréoisomère ou sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique,
25 ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, camphorique.

Un aspect de la présente invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R₁

-5-

représente un atome d'hydrogène.

Un autre aspect de la présente invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R_2 représente un groupement amino.

Un autre aspect de la présente invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R_2 représente un groupement pyridyle.

- 5 Un autre aspect de la présente invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R_3 représente un atome d'hydrogène.

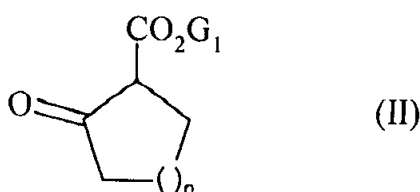
Un autre aspect de la présente invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels m représente 3.

- 10 Un autre aspect de la présente invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels n représente 1.

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) suivants :

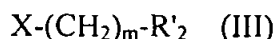
- 15 - l'acide (1*R*, 2*S*)-1-(3-aminopropyl)- 2-mercapto cyclopentanecarboxylique, ainsi que ses isomères optiques et ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- l'acide (1*R*, 2*S*)- 2-acétylthio-1-(3-aminopropyl)-cyclopentanecarboxylique, ainsi que ses isomères optiques et ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des composés de formule (I), à partir du composé de formule (II) :



dans laquelle n représente 0, 1 ou 2, et G₁ représente un groupement protecteur de la fonction carboxy.

que l'on met en réaction avec un composé de formule (III) :



dans laquelle X représente un groupement partant tel que, par exemple, un atome d'halogène ou

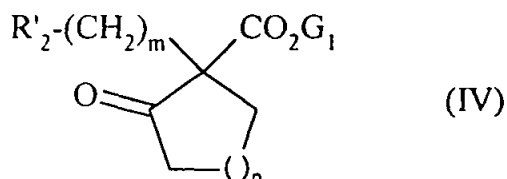
5 un groupement triflate, tosylate ou mésylate,

m représente un entier compris entre 1 et 6,

et R'₂ représente un groupement de formule NR'₅R'₆ dans laquelle R'₅ et R'₆, identiques ou différents, représentent chacun un groupement protecteur de la fonction amino ou un groupement

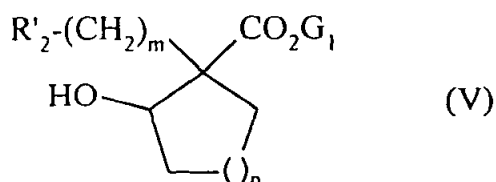
10 éventuellement substitué par un groupement protecteur de la fonction amino ou bien R'₂ représente un groupement aryle ou hétéroaryle,

pour conduire au composé de formule (IV) :



dans laquelle R'₂, G₁, m et n sont tels que définis précédemment,

15 que l'on soumet à un agent réducteur de la fonction oxo,
pour conduire à un composé de formule (V) :



dans laquelle R'₂, G₁, m et n sont tels que définis précédemment,

$$\begin{array}{c}
 R'_2-(CH_2)_m \\
 | \\
 CO_2G_I \\
 | \\
 R'_1-(CO)-S- \text{Cyclopentyl} - ()_n
 \end{array}
 \quad (\text{VIII})$$

que l'on met en réaction, lorsqu'on souhaite obtenir un sel d'addition du composé de formule (I) à un acide pharmaceutiquement acceptable, avec l'acide correspondant.

Les composés de l'invention sont des inhibiteurs de TAFIa.

A ce titre, ils sont utiles dans la prévention ou le traitement des événements thrombotiques chez les patients à risque. Leur utilisation sera intéressante dans le traitement et la prévention des complications vasculaires, plus particulièrement cardiovasculaires, pulmonaires et
5 cérébrovasculaires liées aux maladies athérothrombotiques, à l'athérosclérose, au diabète, à l'hyperlipidémie, à l'hypertension, aux maladies veineuses chroniques, au syndrome métabolique lié à l'obésité ou au cancer.

Les composés selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement de l'infarctus du
10 myocarde, de l'angine de poitrine, des accidents vasculaires cérébraux, des anévrismes aortiques ou de l'artérite des membres inférieurs, ainsi que dans le traitement des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire.

Les facteurs de risques vasculaires et les maladies vasculaires tels que l'hypertension, l'obésité, le diabète, les maladies cardiaques, les maladies cérébrovasculaires et l'hyperlipidémie et donc
15 l'athérosclérose jouent un rôle dans la genèse des démences telles que la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire (Qiu C., De Ronchi D. Et Fratiglioni L., *The epidemiology of the dementias : an update*, 2007, Current Opinion in Psychiatry, 20 : 380-385). Les composés de l'invention seront donc également utiles pour le traitement et/ou la prévention des démences telles que la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire.

20 Le TAFIa diminue le potentiel fibrinolytique endogène. En tant qu'inhibiteurs de TAFIa, les composés de la présente invention sont donc utiles pour accompagner le traitement aigu par les fibrinolytiques injectables, tels que le tPA recombinant (par exemple altéplase, tenecteplase, reteplase), l'uPA recombinant ou la streptokinase, qui sont utilisés en situation d'urgence (par exemple infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

25 Les composés de la présente invention renforcent l'activité de ces fibrinolytiques injectables et conduisent donc à leur utilisation avec moins de risques hémorragiques et neurotoxiques (diminution de leur dose et donc réduction de leurs effets secondaires).

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule (I), en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), per ou transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire, et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les capsules, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables ou buvables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales.

Outre le composé de formule (I), les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiennent un ou plusieurs excipients ou véhicules tels que des diluants, des lubrifiants, des liants, des agents de désintégration, des absorbants, des colorants, des édulcorants.

A titre d'exemple d'excipients ou véhicules, on peut citer :

- ♦ *pour les diluants* : le lactose, le dextrose, le sucrose, le mannitol, le sorbitol, la cellulose, la glycérine,
- ♦ *pour les lubrifiants* : la silice, le talc, l'acide stéarique et ses sels de magnésium et de calcium, le polyéthylène glycol,
- ♦ *pour les liants* : le silicate d'aluminium et de magnésium, l'amidon, la gélatine, la tragacanthé, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium et la polyvinylpyrrolidone,
- ♦ *pour les désintégrants* : l'agar, l'acide alginique et son sel de sodium, les mélanges effervescents.

Le pourcentage de principe actif de formule (I) dans la composition pharmaceutique est préférentiellement compris entre 5% et 50% en poids.

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature et la sévérité de l'affection, et la prise de traitements éventuels associés et s'échelonne de 0,5 mg à 1000 mg en une ou plusieurs prises par jour.

Selon un aspect de la présente invention, les compositions pharmaceutiques selon la présente invention ne contiennent pas d'autre principe actif que le composé de formule (I).

Selon un autre aspect de la présente invention, les compositions pharmaceutiques selon la présente invention contiennent également un fibrinolytique, plus particulièrement un fibrinolytique injectable tel que le tPA recombinant (par exemple altéplase), l'uPA recombinant ou la streptokinase. Dans ce cas, les compositions sont sous forme injectable.

L'échelle de dose du tPA pourra varier entre 0 et 100 mg.

Les exemples suivants illustrent la présente invention. Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de masse).

10 **ABREVIATIONS**

DMAP : diméthylaminopyridine

DMSO : diméthylsulfoxyde

eq : équivalent molaire

HMPA : hexaméthylphosphoramide

15 HPLC : Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance

TAFIa : activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor

THF : tétrahydrofurane

tPA : activateur tissulaire du plasminogène (tissue plasminogen activator)

uPa : activateur du plasminogène de type urokinase (urokinase plasminogen activator) ou

20 urokinase

EXEMPLE 1 : Acide (1R, 2S)- 1-(3-aminopropyl)-2-mercaptocyclopentanecarboxylique, trifluoroacétate

Stade A : 2-Oxo-cyclopentanoate de benzyle

Dans un ballon de 4L muni d'un appareil de Dean-Stark et d'un réfrigérant, le 2-oxo-cyclopentanoate de méthyle (380 mL ; 3 mol), l'alcool benzylique (342 mL ; 3,3 mol; 1,1 eq) et

-11-

la DMAP (18,3g; 0,15 mol; 0,05 eq) sont dissous dans 1800mL de cyclohexane. Le milieu réactionnel est agité 48 heures au reflux (température du milieu : 90°C) et le méthanol formé est distillé. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré, repris par 1500 mL de dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'acide chlorhydrique N, à l'eau, puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Elle est ensuite séchée, filtrée puis évaporée.

- 5 L'huile ainsi obtenue est purifiée par distillation fractionnée sous pression réduite (128 – 130°C / 4.10^{-2} mbar) pour conduire au produit attendu.

Stade B : *1-(4-tert-Butoxy-4-oxobutyl)-2-oxo-cyclopentanoate de benzyle*

- 10 On coule, à température ambiante, sous vive agitation, une solution de 2-oxo-cyclopentanoate de benzyle obtenu au stade précédent (1g; 5,43 mmol) dans 5 mL d'acétone anhydre, à une suspension de carbonate de potassium sec (3g ; 21,7mmol ; 4 eq) dans 10 mL d'acétone anhydre. Le milieu réactionnel est maintenu sous vive agitation pendant une heure, puis on coule
- 15 rapidement, le 4-bromobutanoate de *tert*-butyle (2,04 g; 9,16 mmol; 2eq) en solution dans 2 mL d'acétone. Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant une nuit. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré puis repris par 20 mL dichlorométhane. La phase organique est lavée, séchée, filtrée puis évaporée.

- 20 Le produit brut est purifié par flash chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange heptane /acétate d'éthyle (95/5).

Stade C : *Acide 4-{1-[(benzyloxy)carbonyl]-2-oxocyclopentyl}butanoïque*

- 25 A une solution de l'ester de *tert*-butyle obtenu au stade précédent (200g; 0,545 mol) dans 700 mL de dichlorométhane anhydre, on coule, à température ambiante, en vingt minutes, 140 mL d'acide trifluoroacétique. Le milieu réactionnel est maintenu, sous agitation, une nuit à température ambiante.

- 30 Rq : Ajouter 10% d'acide trifluoroacétique supplémentaire si après une nuit d'agitation il reste du produit de départ et maintenir l'agitation pendant 3 heures.

Le milieu réactionnel est évaporé, repris au toluène (3x500ml) afin d'éliminer le maximum d'acide trifluoroacétique. Après séchage sous vide de pompe, l'huile brute obtenue est reprise par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium (84g / 1L; 2eq). La phase aqueuse basique est alors lavée à l'éther (3x 300mL) puis ré-acidifiée par un solution d'acide chlorhydrique 4N. La

phase aqueuse acide est extraite à l'acétate d'éthyle (3x300mL). Les phases organiques regroupées sont lavées, séchées et évaporées. Le produit est utilisé sans purification dans l'étape suivante.

Stade D : *1-(3-{{Benzyloxy}carbonyl}amino}propyl)-2-oxo-cyclopentanoate de benzyle*

5 A une solution d'acide de l'étape précédente (123,7g; 0,406 mol) dans 1L de toluène anhydre, on ajoute, goutte à goutte en 5 minutes, à température ambiante, la triéthylamine (84,5 mL; 0,610 mol; 1,5eq), l'alcool benzylique (75,6mL; 0,731 mol; 1,8eq), puis le diphénylphosphorylazide (96,3 mL; 0,447 mol; 1,1eq). Le milieu réactionnel est agité au reflux pendant une nuit.

Après refroidissement, le milieu réactionnel est évaporé repris par 1L d'acétate d'éthyle. La phase acétate d'éthyle est lavée par une solution d'acide chlorhydrique N (3x200mL), à l'eau,
10 par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée, filtrée puis évaporée.

Le produit brut est purifié en distillant les impuretés (majoritairement de l'alcool benzylique) de 50 à 70°C sous 4.10^{-2} mbar.

Stade E : *1-(3-{{benzyloxy}carbonyl}amino}propyl)-2-hydroxy-cyclopentanoate de benzyle*

15 A une solution du céto-ester de l'étape précédente (98g; 0,239 mol) dans 600 mL de méthanol anhydre, on ajoute , à -10°C , en dix fractions le borohydrure de sodium (11,4g ; 0,301 mol; 1,25eq). On maintient le milieu réactionnel à -10°C pendant une heure, puis laisse remonter et agiter à température ambiante pendant deux heures. Après évaporation du méthanol, le milieu réactionnel est repris par 1L l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution de
20 chlorure d'ammonium à 10%, à l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée, filtrée puis évaporée.

Stade F : *1-(3-{{(benzyloxy)carbonyl}amino}propyl)-2-[(méthylsulfonyl)oxy]cyclopentane-carboxylate de benzyle (diastéréoisomère trans racémique)*

A une solution de l'alcool obtenu à l'étape précédente (98g ; 0,238 mol) dans 950 mL de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute, à température ambiante, la triéthylamine (49,53 mL ; 0,357 mol; 1,5eq). On refroidit le milieu réactionnel à -30°C, puis coule goutte à goutte, le chlorure de mésyle (27,61 mL ; 0,357 mol ; 1,5eq) en solution dans 120 mL de tétrahydrofurane anhydre. On

-13-

laisse remonter et agiter à température ambiante pendant deux heures. Après évaporation du tétrahydrofurane, le milieu réactionnel est repris par 1L l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée, séchée, filtrée puis évaporée.

Le produit brut est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (5Kg) en utilisant comme éluant un gradient heptane /acétate d'éthyle (7/3 à 6/4).

- 5 Le diastéréoisomère trans est le premier dans l'ordre d'élution.

Stade G : 2-(Acétylthio)-1-(3-{{(benzyloxy)carbonyl}amino}propyl)cyclopentanecarboxylate de benzyle (diastéréoisomère cis racémique)

Préparation du thioacétate de potassium : Très hygroscopique – Ne pas sécher – A préparer et utiliser extemporanément.

- 10 On porte à reflux à une suspension de 40g de thioacétate de potassium dans 350 mL d'acétonitrile anhydre pendant 30 minutes , filtre puis renouvelle l'opération une deuxième fois.

A une solution de mésylate (racémique trans) de l'étape précédente (25 g ; 0,051 mol) dans 800ml d'acétonitrile anhydre, on ajoute le thioacétate de potassium préalablement lavé (45g non essoré – théorie :29,2g; 0,255mol; 5eq), de l'éther couronne 18C6 (13,5g; 0,051 mol; 1 eq) puis

15 porte le milieu réactionnel à reflux pendant vingt heures. Après refroidissement, on filtre le milieu réactionnel puis évapore le solvant.

Le produit brut est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (2Kg) en utilisant comme éluant un gradient heptane /acétate d'éthyle (8/2 à 5/5).

- Rq : cette première colonne permet une pré-purification et la récupération du produit de départ n'ayant pas réagi.
- 20

Le lot contenant le produit attendu (6,5g) est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (200g) en utilisant comme éluant un gradient dichlorométhane / acétate d'éthyle (99/1 à 95/5).

Stade H : (1R, 2S)- 2-(Acétylthio)-1-(3-{{(benzyloxy)carbonyl}amino}propyl)cyclopentane-carboxylate de benzyle

- 25 Les énantiomères du composé cis racémique obtenu au stade précédent sont séparés par chromatographie chirale préparative sur une colonne CHIRALPK AD-H 5 µm en utilisant comme phase mobile un mélange CO₂/EtOH (80/20) .

La longueur d'onde de détection est de 230 nm.

L'énantiomère (1R, 2S) = *énantio* 2 est le *deuxième* dans l'ordre d'élution.

Stade I : (1R, 2S)- 1-(3-{{(Benzyloxy)carbonyl}amino}propyl)- 2-mercaptocyclopentane-carboxylate de benzyle

A une solution du composé obtenu à l'étape précédente (8,16g ; 0,0174 mol) dans 150 mL de dioxane anhydre et dégazé, on ajoute, à 10°C , goutte à goutte, une solution de soude N (35 mL; 0,0348 mol; 2eq). On chauffe le milieu à 60°C pendant 30 minutes. Après refroidissement, on neutralise le milieu réactionnel par addition de 35 mL d'acide chlorhydrique N, puis lyophilise.

Stade J : Acide(1R, 2S)- 1-(3-aminopropyl)-2-mercaptocyclopentanecarboxylique, trifluoroacétate

10 Dans un réacteur de 2L, on condense 600mL d'ammoniac, on ajoute , à -78°C , en dix fractions le sodium (10g ; 0,435 mol; 25eq). On maintient le milieu réactionnel à -78°C pendant 45 minutes. On additionne alors, goutte à goutte en 30 minutes, une solution du composé obtenu à l'étape précédente dans un mélange tétrahydrofurane/méthanol (140mL/12mL) préalablement dégazé. On maintient l'agitation à -78°C pendant 1 heure puis laisse remonter et agiter à
15 température ambiante. Après élimination de l'ammoniac, on ajoute au milieu réactionnel en 30 minutes une solution de chlorure d'ammonium (23,3g dans 110 mL d'eau), évapore le tétrahydrofurane puis acidifie par une solution d'acide chlorhydrique 6M (15 mL). On filtre puis lyophilise.

20 Le produit brut est désalé par HPLC préparative sur colonne Kromasyl en utilisant comme phase mobile un gradient eau/acétonitrile/acide trifluoroacétique (100/0/0,1 pendant 10 minutes puis 100/0/0,1 à 70/30/0,1 en 20 minutes suivi d'un isocratique 70/30/0,1).

On lyophilise les fractions contenant le produit attendu ainsi que le dimère correspondant (pont disulfure).

25 A une solution du lyophilisat précédent (4,3g) dans 100 mL d'acide acétique, on ajoute 4,5g de zinc (10eq) puis sous vive agitation, porte le milieu réactionnel à 60°C jusqu'à disparition du dimère (environ 6 heures). Après refroidissement, on filtre le milieu réactionnel, dilue le filtrat avec 400mL d'eau puis lyophilise.

-15-

Le produit brut est purifié par HPLC préparative sur colonne Kromasyl (1Kg- 600mnx60mn – 70ml/min) en utilisant comme phase mobile un mélange eau/acétonitrile/acide trifluoroacétique (85/15/0,1).

On lyophilise les fractions contenant le produit attendu.

Pouvoir rotatoire: solvant: méthanol, C=1, T=21°C, L=589nm, $[\alpha]_D = +32.46^\circ$.

- 5 Spectre CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 204,1$ en accord avec la structure attendue

EXEMPLE 2 : Acide (1*R*, 2*S*)- 2-acétylthio-1-(3-aminopropyl)-cyclopentane-carboxylique, chlorhydrate

- 10 A une solution du composé du stade H de l'exemple 1 (2,40g ; 4,72 mmoles) dans 20 mL de dichlorométhane anhydre, on ajoute goutte à goutte, à température ambiante, une solution d'HCl/Dioxane 4M (35,5 mL ; 141,6 mmoles; 30eq). On abandonne le milieu réactionnel sous agitation à température ambiante jusqu'à déprotection des deux fonctions (contrôle par LC/MS – durée approximative : 1 nuit) puis on évapore les solvants. Le produit obtenu est purifié sur une colonne BIOGEL P2 en utilisant comme phase mobile un mélange eau/acétonitrile/acide chlorhydrique N (1000/1000/2). On lyophilise les fractions contenant le produit attendu.

Microanalyse élémentaire	C	H	N	S	Cl-
Calculé %	46.88	7.15	4.97	11.38	12.58
Trouvé %	46.82	7.2	5.23	10.828	13.13

- 15 **EXEMPLE 3 : Acide (1*R*, 2*S*)-1-(3-aminopropyl)-2-mercaptocyclopentanecarboxylique, chlorhydrate**

On porte à 45°C pendant une nuit une solution du composé de l'exemple 2 (4,51g ; 16 mmoles) dans 148mL d'une solution HCl 4M. Après refroidissement, on dilue le milieu réactionnel avec 150mL d'eau puis lyophilise.

- 20 Le produit brut est purifié par HPLC préparative sur colonne Kromasyl (1Kg- 600mnx60mn – 70ml/min) en utilisant comme phase mobile un mélange eau/acétonitrile (95/5).
On lyophilise les fractions contenant le produit attendu.

Microanalyse élémentaire	C	H	N	S	Cl-
Calculé %	45.09	7.57	5.84	13.37	14.79
Trouvé %	44.57	7.68	5.74	12.88	16.69

Spectre CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 204,1$ en accord avec la structure attendue.

5 **EXEMPLE 4 : Acide (1S, 2R)- 1-(3-aminopropyl)-2-mercaptocyclopentanecarboxylique, trifluoroacétate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades I et J de l'exemple 1, à partir de l'autre énantiomère obtenu au stade H de l'exemple 1, c'est-à-dire le (1S, 2R)- 2-(acétylthio)-1-(3-{{(benzyloxy)carbonyl}amino}propyl)cyclopentane-carboxylate de benzyle.

10 Spectre CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 204,1$ en accord avec la structure attendue

EXEMPLE 5 : Acide (1S, 2R)- 2-acétylthio-1-(3-aminopropyl)-cyclopentane-carboxylique, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit pour l'exemple 2, à partir de l'autre énantiomère obtenu au stade H de l'exemple 1, c'est-à-dire le (1S, 2R)- 2-(acétylthio)-1-(3-
15 {{(benzyloxy)carbonyl}amino}propyl)cyclopentane-carboxylate de benzyle.

Microanalyse élémentaire	C	H	N	S	Cl-
Calculé %	46.88	7.15	4.97	11.38	12.58
Trouvé %	46.90	7.25	5.02	11.09	12.78

EXEMPLE 6 : Acide 1-(3-aminopropyl)-2-mercaptocyclopentanecarboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère cis racémique)

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades I et J de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade G de l'exemple 1.

Spectre CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 204,1$ en accord avec la structure attendue.

EXEMPLE 7 : Acide 1-(4-aminobutyl)-2-mercaptocyclopentanecarboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère trans racémique)

Stade A : 1-(4-Bromobutyl)-2-oxo-cyclopentanoate de benzyle

Dans un tricol de 500 mL muni d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, sous atmosphère inerte d'azote, l'hydruure de sodium 95% (2,2 g ; 87,1 mmol ; 1,25 éq.) est mis en suspension dans un mélange de THF anhydre (115 mL) et de HMPA (14,6 mL). La solution de 2-oxocyclopentanoate de benzyle (15,3 g ; 70,3 mmol) dans 45 mL de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte pour maintenir la température inférieure à 45°C. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à température ambiante. A la solution jaune limpide, le 1,4-dibromobutane (12,6 mL ; 105,4 mmol ; 1,5 éq.) est ajoutée. Le milieu réactionnel est encore agité au reflux pendant 14 heures. Après être revenu à température ambiante, 80 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium sont ajoutés. Le mélange est versé dans 500 mL d'éther et la phase organique est lavée par 5 fois 100 mL d'eau puis 100 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée.

Le produit est purifié sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (gradient 95/5 à 80/20) pour conduire au produit attendu sous forme d'une huile jaune.

Stade B : 1-(4-Bromobutyl)-2-hydroxy-cyclopentanoate de benzyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade E de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Stade C : 1-(4-Azidobutyl)-2-hydroxy-cyclopentanoate de benzyle

Dans un ballon, sous atmosphère inerte d'azote, le composé obtenu à l'étape précédente (4,41 g ; 16,6 mmol), l'azoture de sodium (5,5 g ; 84,6 mmol ; 5 éq.) et l'iodure de sodium (0,2 g) sont mis en suspension dans 60 mL d'éthanol. Le milieu réactionnel est agité au reflux pendant 24 heures puis concentré à sec. Le résidu huileux est solubilisé dans 150 mL d'éther et 80 mL d'eau. La phase organique est lavée par 80 mL d'eau et 40 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée.

Le mélange d'azotures (Rac)-trans et (Rac)-cis formé est utilisé tel quel dans la suite de la réaction.

Stade D : 1-(4-Aminobutyl)-2-hydroxy-cyclopentanoate de benzyle

Dans un ballon, le mélange d'azotures (Rac)-trans et (Rac)-cis (20,64 g ; 62,3 mmol) et la triphénylphosphine (24,4 g ; 93 mmol ; 1,5 équ.) sont dissous dans 500 mL de THF. La solution
5 est agitée 1 heure à 50°C. De l'eau (10 mL ; 556 mmol ; 9 équ.) est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité 4 heures à 50°C puis concentré à sec. Le résidu huileux est solubilisé dans 250 mL d'éther et la phase organique est extraite par 2 fois 120 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N. La phase aqueuse est lavée par 100 mL d'éther. Le pH de la phase aqueuse est ramené à 12-13 par ajout de potasse solide. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 250 mL
10 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par 100 mL d'eau puis 100 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée.

Le produit attendu, obtenu sous la forme d'un mélange cis/trans, est utilisé tel quel dans la suite de la réaction.

15 Stade E : 1-(4-{[Benzyloxy]carbonyl}amino)butyl)-2-hydroxy-cyclopentanoate de benzyle

Dans un ballon, le produit obtenu au stade précédent (62,3 mmol) est dissous dans 160 mL de dioxane. Une solution aqueuse de carbonate de sodium (13,16 g ; 124 mmol ; 2 équ.) dans 160 mL d'eau est ajoutée. À 0°C, ajouter lentement la solution de chloroformiate de benzyle (12 mL ; 84,4 mmol ; 1,35 équ.) dans 30 mL de dioxane. Le milieu réactionnel est agité à température
20 ambiante pendant 12 heures puis partiellement concentré. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 250 mL d'éther. Les phases organiques réunies sont lavées, séchées, filtrées et concentrées.

Le produit est purifié sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : gradient 9/1 à 2/8) pour conduire au produit attendu sous forme d'une huile jaune.

25 Stade F : 1-(4-{[Benzyloxy]carbonyl}amino)butyl)-2-[(méthylsulfonyl)oxy-cyclopentanoate de benzyle (diastéréoisomère cis racémique)

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade F de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Le diastéréoisomère cis est le premier dans l'ordre d'élution.

Stade G : 2-(Acétylthio)-1-(4-{[benzyloxy]carbonyl}amino}butyl)-cyclopentanoate de benzyle
(diastéréoisomère trans racémique)

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade G de l'exemple 1, à partir du composé cis obtenu au stade précédent.

Stade H : Acide 1-(4-aminobutyl)-2-mercaptocyclopentanecarboxylique, trifluoroacétate
(diastéréoisomère trans racémique)

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades I et J de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Microanalyse élémentaire	C	H	N	S
Calculé %	43,5	6,08	4,23	9,68
Trouvé %	43,9	6,24	4,22	9,59

EXEMPLE 8 : Acide 1-(4-aminobutyl)-2-mercaptocyclopentanecarboxylique,
trifluoroacétate (diastéréoisomère cis racémique)

Stade A : 1-(4-{[Benzyloxy]carbonyl}amino}butyl)-2-[(méthylsulfonyl)oxy-cyclopentanoate de benzyle (diastéréoisomère trans racémique)

Le produit attendu est l'autre diastéréoisomère obtenu au stade F de l'exemple 7 (diastéréoisomère trans).

Stade B : Acide 1-(4-aminobutyl)-2-mercaptocyclopentanecarboxylique, trifluoroacétate
(diastéréoisomère cis racémique)

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades G, I et J de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Microanalyse élémentaire	C	H	N	S
Calculé %	43,5	6,08	4,23	9,68
Trouvé %	43,56	6,26	4,13	9,36

EXEMPLE 9 : Acide 1-(4-aminobutyl)-2-mercaptocyclopentanecarboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère cis énantiomère 1)

Stade A : 2-(Acétylthio)-1-(4-([benzyloxy]carbonyl)amino)butyl)-cyclopentanoate de benzyle (diastéréoisomère cis, énantiomère 1)

- 5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades G et H de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade A de l'exemple 8.

L'énantiomère 1 est le *premier* dans l'ordre d'élution.

Stade B : Acide 1-(4-aminobutyl)-2-mercaptocyclopentanecarboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère cis, énantiomère 1)

- 10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades I et J de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Spectre CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 218$ en accord avec la structure attendue.

EXEMPLE 10 : Acide 1-(4-aminobutyl)-2-mercaptocyclopentanecarboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère cis énantiomère 2)

- 15 *Stade A : 2-(Acétylthio)-1-(4-([benzyloxy]carbonyl)amino)butyl)-cyclopentanoate de benzyle (diastéréoisomère cis, énantiomère 2)*

Le produit attendu est l'autre énantiomère obtenu au stade A de l'exemple 9.

Stade B : Acide 1-(4-aminobutyl)-2-mercaptocyclopentanecarboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère cis, énantiomère 2)

- 20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades I et J de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Spectre CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 218$ en accord avec la structure attendue

EXEMPLE 11 : Acide 1-[(4-aminométhyl)benzyl]-2-mercaptocyclopentanecarboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère cis racémique)

Stade A : 1-(4-Bromométhyl)benzyl]-2-oxo-cyclopentanoate de benzyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 7, à partir de 2-oxo-cyclopentanoate de benzyle et de 1,4-dibromométhylbenzène.

5 *Stade B : 1-(4-Bromométhyl)benzyl]-2-hydroxy-cyclopentanoate de benzyle (diastéréoisomère trans racémique)*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade E de l'exemple 1, suivi par une séparation diastéréoisomérique du composé ainsi obtenu par flash chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (gradient 90/10 à 65/35).

Le diastéréoisomère trans est le premier dans l'ordre d'élution.

Stade C : Acide 1-[(4-aminométhyl)benzyl]-2-mercaptocyclopentanecarboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère cis racémique)

5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades C à H de l'exemple 7 à partir du composé obtenu au stade précédent.

Spectre CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 266,1$ en accord avec la structure attendue

EXEMPLE 12 : Acide 2-mercapto-1(pipéridin-4-ylméthyl)-cyclopentane-carboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère trans racémique)

10 *Stade A : 4-({1-[(Benzyloxy)carbonyl]-2-hydroxy-cyclopentyl}méthyl)-1-pipéridinecarboxylate de benzyle (diastéréoisomère cis racémique)*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades A et B de l'exemple 7 à partir de 2-oxo-cyclopentanoate de benzyle et de 4-bromométhyl-1-pipéridinecarboxylate de benzyle.

Le diastéréoisomère cis est le deuxième dans l'ordre d'élution.

Stade B : 4-({1-[(Benzyloxy)carbonyl]-2-[(méthylsulfonyl)oxy]cyclopentyl}méthyl)-1-pipéridinecarboxylate de benzyle (diastéréoisomère cis racémique)

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade F de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

5 Stade C : Acide 2-mercapto-1-(pipéridin-4-ylméthyl)-cyclopentane-carboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère trans racémique)

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades G, I et J de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Microanalyse élémentaire	C	H	N	S
Calculé %	47,05	6,2	3,92	8,97
Trouvé %	47,12	6,52	4,03	7,6

10 **EXEMPLE 13** : Acide 2-mercapto-1(pipéridin-4-ylméthyl)-cyclopentane-carboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère cis racémique)

Stade A : 4-({1-[(Benzyloxy)carbonyl]-2-[(méthylsulfonyl)oxy]cyclopentyl}méthyl)-1-pipéridinecarboxylate de benzyle (diastéréoisomère trans racémique)

15 Le produit attendu est l'autre diastéréoisomère obtenu au stade B de l'exemple 12 (diastéréoisomère trans).

Stade B : Acide 2-mercapto-1-(pipéridin-4-ylméthyl)-cyclopentane-carboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère cis racémique)

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades G, I et J de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

-23-

Microanalyse élémentaire	C	H	N	S
Calculé %	47,05	6,2	3,92	8,97
Trouvé %	46,58	6,24	4,02	7,78

5 **EXEMPLE 14 : Acide 1-(5-aminopentyl)-2-mercaptocyclopentanecarboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère trans racémique)**

Stade A : 1-(5-{{Benzyloxy}carbonyl}amino}pentyl)-2-hydroxy-cyclopentanoate de benzyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades A à E de l'exemple 7 à partir de 2-oxo-cyclopentanoate de benzyle et de 1,5-dibromopentane.

10 *Stade B : 1-(5-{{Benzyloxy}carbonyl}amino}pentyl)-2-[(méthylsulfonyl)oxy-cyclopentanoate de benzyle (diastéréoisomère cis racémique)*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade F de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Le diastéréoisomère cis est le *deuxième* dans l'ordre d'élution.

15 *Stade C : Acide 1-(5-aminopentyl)-2-mercaptocyclopentanecarboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère trans racémique)*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades G, I et J de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Spectre CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 232,1$ en accord avec la structure attendue

20 **EXEMPLE 15 : Acide 1-(5-aminopentyl)-2-mercaptocyclopentanecarboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère cis racémique)**

Stade A : 1-(5-{{Benzyloxy}carbonyl}amino}pentyl)-2-[(méthylsulfonyl)oxy-cyclopentanoate de benzyle (diastéréoisomère trans racémique)

Le produit attendu est l'autre diastéréoisomère obtenu au stade B de l'exemple 14

(diastéréoisomère trans).

Stade B : Acide 1-(5-aminopentyl)-2-mercaptocyclopentanecarboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère cis racémique)

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades G, I et J de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

5

Microanalyse élémentaire	C	H	N	S
Calculé %	45,21	6,42	4,06	9,28
Trouvé %	45,41	6,76	4,1	9,75

EXEMPLE 16 : Acide 2-mercapto-1-(2-pipéridin-4-yléthyl)-cyclopentane-carboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère cis racémique)

Stade A : 4-(2-{1-[(Benzyloxy)carbonyl]-2-hydroxy-cyclopentyl}éthyl)-1-pipéridinecarboxylate de benzyle

- 10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades A et B de l'exemple 7 à partir de 2-oxo-cyclopentanoate de benzyle et de 4-(2-bromoéthyl)-1-pipéridinecarboxylate de benzyle. Le diastéréoisomère trans est le premier dans l'ordre d'élution.

Stade B : 4-(2-{1-[(Benzyloxy)carbonyl]-2-[(méthylsulfonyl)oxy]cyclopentyl}éthyl)-1-pipéridinecarboxylate de benzyle (diastéréoisomère trans racémique)

- 15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade F de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Stade C : Acide 2-mercapto-1-(2-pipéridin-4-yléthyl)-cyclopentane-carboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère cis racémique)

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades G, I et J de l'exemple 1, à partir

du composé obtenu au stade précédent.

Spectre CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 258$ en accord avec la structure attendue.

EXEMPLE 17 : Acide 2-mercapto-1-(pyridin-3-ylméthyl)-cyclopentane-carboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère cis racémique)

Stade A : 2-Oxo-1-(3-pyridylméthyl)cyclopentanecarboxylate de benzyle

- 5 Dans un tricol de 1L muni d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, sous atmosphère inerte d'azote, l'hydruide de potassium 32% (25 g ; 200 mmoles ; 1,1 éq.) est mis en suspension dans un mélange de THF anhydre (200 mL). On refroidit le milieu réactionnel à -78°C puis le 2-oxocyclopentanoate de benzyle (39,7 g ; 182 mmoles) est ajouté goutte à goutte en maintenant la température inférieure à -78°C . Le milieu réactionnel est agité 1 heure à température ambiante.
- 10 A la solution jaune limpide, une solution de 3-(chlorométhyl)-pyridine base (38,7g ; 226 mmoles ; 1,24 éq.) dans 100 mL de THF anhydre est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité au reflux pendant 12 heures. Après être revenu à température ambiante, on évapore le milieu réactionnel à sec reprend par 80 mL d'eau et 500mL d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 50 mL d' d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par une
- 15 solution saturée de chlorure de sodium puis séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées.
- Le produit est purifié sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/éthanol (gradient 98/2 à 95/5) pour conduire au produit attendu sous forme d'une huile jaune.

Stade B : 2-Hydroxy-1-(3-pyridylméthyl)cyclopentanecarboxylate de benzyle (diastéréoisomère trans racémique)

20

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade E de l'exemple 1.

Le produit est purifié sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (gradient 7/3 à 5/5) pour conduire au produit attendu sous forme d'une huile incolore.

- 25 Le diastéréoisomère trans est le deuxième dans l'ordre d'élution.

Stade C : Acide 2-mercapto-1-(pyridin-3-ylméthyl)-cyclopentane-carboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère cis racémique)

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades F,G, I et J de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

5

Microanalyse élémentaire	C	H	N	S
Calculé %	47,86	4,59	3,99	9,13
Trouvé %	45,85	4,93	3,85	7,26

Spectre CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 238,1$ en accord avec la structure attendue

EXEMPLE 18 : Acide 2-mercapto-1-(2-pyridin-2-yléthyl)-cyclopentane-carboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère cis racémique)

10 Stade A : 2-Oxo-1-(2-pyridin-2-yléthyl)cyclopentanecarboxylate de benzyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 17, à partir de 2-oxo-cyclopentanoate de benzyle et de 2-pyridin-2-yléthanyl méthane sulfonate.

Stade B : 2-Hydroxy-1-(2-pyridin-2-yléthyl)cyclopentanecarboxylate de benzyle (diastéréoisomère trans racémique)

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 17.

Le diastéréoisomère trans est le deuxième dans l'ordre d'élution.

Stade C : Acide 2-mercapto-1-(2-pyridin-2-yléthyl)-cyclopentane-carboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère cis racémique)

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades F,G, I et J de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

20

Microanalyse élémentaire	C	H	N	S
--------------------------	---	---	---	---

-27-

Calculé %	49,31	4,97	3,83	8,78
Trouvé %	45,54	5,11	3,48	7,56

Spectre CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 252,1$ en accord avec la structure attendue

5 **EXEMPLE 19 : Acide 1-[(6-aminopyridin-3-ylméthyl)]-2-mercaptocyclopentane-carboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère cis racémique)**

Stade A : 2-Oxo-cyclopentanoate de tert-butyle

1) Adipate de di-tert-butyle :

10 A une solution de tert-butanol (3,27 L; 34,4 moles – 10eq), de pyridine (800 mL; 10,32 moles – 3eq) dans 3 L de toluène anhydre, on coule, goutte à goutte, à température ambiante, le chlorure d'adipoyle (629,8g ; 3,44 moles). Le milieu réactionnel est porté à 70°C, sous agitation, pendant une nuit.

Après refroidissement, le précipité de chlorure de pyridinium est filtré, rincé au toluène. La phase toluénique est lavé avec une solution d'acide chlorhydrique N (4x500mL), une solution de
15 carbonate de sodium à 10% (1x500mL), à l'eau (1x500mL) puis avec une solution saturée de chlorure de sodium (1x500mL).

La phase organique est séchée, filtrée puis évaporée.

L'huile brute obtenue est purifiée par distillation fractionnée sous pression réduite (100°C / $2 \cdot 10^{-2}$ mmHg) .

20 2) 2-Oxo-cyclopentanoate de tert-butyle

A une suspension de NaH (108,54g à 60%; 2,71 moles – 2,15eq) dans 1,1L de toluène anhydre, on coule, à température ambiante, du tert-butanol (5,66 mL ; 0,06 mole – 0,05eq) ainsi que 14g d'adipate de di-tert-butyle. Le milieu réactionnel est porté au reflux. A cette température, on coule, goutte à goutte, une solution d'adipate de di-tert-butyle (324,6g ; 1,26 moles) en solution
25 dans 500mL de toluène anhydre, en contrôlant le dégagement gazeux.

Durée approximative de l'addition : 3 heures.

- 5 Rq : on note une prise en masse importante du milieu réactionnel au cours de l'addition de l'adipate de di-tert-butyle mais qui évolue vers une suspension.

Une fois l'addition terminée, le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 5 heures.

Après refroidissement, le milieu réactionnel est hydrolysé, à 0°C, avec une solution d'acide acétique à 10% (1L). On décante la phase organique, extrait la phase aqueuse au toluène
10 (300ml). Les phases toluéniques regroupées sont lavées à l'eau (2x300ml), puis par une solution saturée de chlorure de sodium (300ml).

La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée.

L'huile orangée est purifiée par distillation fractionnée sous pression réduite (65-70°C / 1.10^{-1} mmHg) .

- 15 Stade B : 1-({6-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-3-pyridinyl)méthyl}-2-oxocyclopentane-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 17, à partir de 2-oxo-cyclopentanoate de tert-butyle et de [5-(chlorométhyl)pyridin-2-yl]carbamate de tert-butyle.

- 20 Stade C : 1-({6-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-3-pyridinyl)méthyl}-2-hydroxy-cyclopentane-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 17.

Le produit est purifié sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/éthanol (gradient 98/2 à 95/5) pour conduire au produit attendu sous forme d'une huile incolore.

- 25 Le diastéréoisomère trans est le deuxième dans l'ordre d'élution.

Stade D : 1-({6-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-3-pyridinyl)méthyl}-2-[(méthylsulfonyl)oxy]-cyclopentanecarboxylate de tert-butyle (diastéréoisomère trans racémique)

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades F de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Stade E : Acide 1-[(6-aminopyridin-3-ylméthyl)]-2-(acéthylthio)-cyclopentane-carboxylique
(diastéréoisomère cis racémique)

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades G de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Stade F : Acide 1-[(6-aminopyridin-3-ylméthyl)]-2-mercaptocyclopentane-carboxylique,
5 trifluoroacétate (diastéréoisomère cis racémique)

Déprotection des fonctions acide et amine :

A une solution du composé obtenu dans l'étape précédente (2,40g ; 4,72 mmoles) dans 20 mL de CH₂Cl₂ anhydre, on ajoute goutte à goutte, à température ambiante, une solution d'HCl/Dioxane 4M (35,5 mL ; 141,6 mmoles; 30eq). On abandonne le milieu réactionnel sous agitation à
10 température ambiante jusqu'à déprotection des deux fonctions (amine et acide - contrôle par LC/MS – durée approximative : 1 nuit) puis on évapore les solvants.

Déprotection du thiol :

On reprend le produit d'évaporation par mL d'une solution aqueuse HCl 4M, puis porte à 45°C pendant heures. On dilue le milieu réactionnel avec mL d'eau puis lyophilise.

15 Le produit est purifié sur BIOGEL P2 en utilisant comme éluant un mélange eau/acétonitrile (1/1). On lyophilise les fractions contenant le produit attendu.

Spectre CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 253,1$ en accord avec la structure attendue

EXEMPLE 20 : Acide (1R, 2S, 1'R, 2'S)- 2,2'-disulfanediylobis[1-(3-aminopropyl) cyclopentanecarboxylique, dichlorhydrate

20 On porte à 65°C pendant une nuit, une solution du composé décrit au stade J de l'exemple 1 (0,44g ; 1,39 mmoles) dans 3 mL d'hydroxyde de sodium N. Après refroidissement, on neutralise le milieu réactionnel par 3 mL d'une solution d'acide chlorhydrique N.

Le produit est purifié sur BIOGEL P2 en utilisant comme éluant un mélange eau/acétonitrile (1/1). On lyophilise les fractions contenant le produit attendu.

Microanalyse élémentaire	C	H	N	S	Cl-
Calculé %	45.28	7.18	5.87	13.43	14.85
Trouvé %	45.31	6.83	5.94	13.32	14.54

5 **EXEMPLE 21 : Acide (1R, 2S)- 1-[3-(diméthylamino)propyl]-2-mercaptocyclopentane-carboxylique, trifluoroacétate**

Stade A : Acide (1R, 2S, 1'R, 2'S)- 2,2'-disulfanediylbis[1-(3-(diméthylamino)propyl) cyclopentanecarboxylique

A une solution du composé obtenu dans l'exemple 20 (0,57g; 0,70 mmoles) dans 4,5 mL d'acide formique, on ajoute goutte à goutte, à température ambiante, 0,2 mL d'une solution aqueuse à 37% de formaldéhyde. On porte le milieu réactionnel sous agitation à reflux pendant une heure. Après refroidissement, on dilue le milieu réactionnel avec 10 mL d'eau puis on évapore les solvants. Le produit est utilisé sans purification dans l'étape suivante.

15 *Stade B : Acide (1R, 2S)- 1-[3-(diméthylamino)propyl]-2-mercaptocyclopentane-carboxylique, trifluoroacétate*

A une solution du composé obtenu dans l'étape précédente dans 35 mL d'un mélange eau/THF(1/1), on ajoute goutte à goutte, à température ambiante, 2 mL de tributylphosphine. On porte le milieu réactionnel sous agitation à 50°C pendant une nuit. Après refroidissement, on dilue le milieu réactionnel avec 100 mL d'eau puis lave la phase aqueuse avec de l'éther (3x25mL). On évapore la phase aqueuse.

Le produit brut est purifié par HPLC préparative sur colonne Kromasyl (1Kg- 600mnx60mn – 70ml/min) en utilisant comme phase mobile un mélange eau/acétonitrile/acide trifluoroacétique (85/15/0,1).

On lyophilise les fractions contenant le produit attendu.

25 Spectre CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 232,1$ en accord avec la structure attendue

EXEMPLE 22 : Acide 1-[3-(méthylamino)propyl]-2-mercaptocyclopentane-carboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère cis racémique)

Stade A : 2-[(Méthylsulfonyl)oxy]-1-(3-pyridylméthyl)cyclopentanecarboxylate de benzyle (diastéréoisomère trans racémique)

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades A,B et C de l'exemple 17, à partir de 2-oxo-cyclopentanoate de benzyle et de 3-[[[(benzyloxy)carbonyl](méthyl)amino]propyl méthanesulfonate.

Le diastéréoisomère trans est le deuxième dans l'ordre d'élution.

Stade B : Acide 1-[3-(méthylamino)propyl]-2-mercaptocyclopentane-carboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère cis racémique)

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades G, I et J de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Spectre CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 218,1$ en accord avec la structure attendue

EXEMPLE 23 : Acide 2-mercapto-1-(azétidin-3-ylméthyl)-cyclopentane-carboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère cis racémique)

Stade A : 3-({1-(tert-Butyloxycarbonyl)-2-hydroxy-cyclopentyl}méthyl)-1-azétidine carboxylate de benzyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades A et B de l'exemple 7 à partir de 2-oxo-cyclopentanoate de benzyle et de 3-{{[(méthylsulfonyl)oxy]méthyl}azétidine-1-carbamate de tert-butyle.

Stade B : 3-({1-(tert-Butyloxycarbonyl)-2-[(méthylsulfonyl)oxy]cyclopentyl}méthyl)-1-azétidinecarboxylate de benzyle (diastéréoisomère trans racémique)

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade D de l'exemple 19, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Le produit est purifié sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (gradient 9/1 à 8/2) pour conduire au produit attendu sous forme d'une huile incolore.

Le diastéréoisomère trans est le deuxième dans l'ordre d'élution.

5 Stade C : *Acide 2-mercapto-1-(azétidin-3-ylméthyl)-cyclopentane-carboxylique, trifluoroacétate (diastéréoisomère cis racémique)*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade F de l'exemple 19, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Spectre CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 216,1$ en accord avec la structure attendue

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

10 EXEMPLE 24 : Inhibition de TAFIa

Le TAFI humain purifié (25 ng) est activé par ajout du complexe thrombine-thrombomoduline en présence de chlorure de calcium. La réaction est arrêtée après 20 minutes d'incubation à 20°C par l'ajout de l'inhibiteur irréversible de la thrombine PPACK (TAFI Activity Kit, American Diagnostica).

15 Le composé à tester est ajouté à la solution de TAFIa (3.2 nM) et incubé pendant 5 minutes à 20°C. Un substrat chromogène du TAFIa est ajouté puis incubé pendant 30 minutes à 37°C. La réaction enzymatique est stoppée par l'ajout d'acide sulfurique (TAFI Activity Kit, American Diagnostica). La densité optique (DO) de la solution est mesurée à 490 nm à l'aide d'un spectrophotomètre (Spectramax, Molecular Devices). La valeur de DO d'un puit contenant les
20 réactifs sans le TAFI est soustraite de toutes les valeurs de DO mesurées. Le pourcentage d'inhibition du TAFIa à une concentration donnée du composé à tester est déterminée à l'aide de la formule suivante :

$$\% \text{ inhibition} = 100 - [(DO \text{ composé} \times 100) / DO \text{ véhicule}]$$

La concentration du composé de l'invention qui inhibe 50% de l'activité enzymatique du TAFIa (IC_{50}) calculée à partir des pourcentages d'inhibition des valeurs de DO mesurées pour des concentrations croissantes du composé à tester à l'aide d'une régression non linéaire selon une équation quatre paramètres sigmoïdale (effet-dose). Les IC_{50} obtenues avec les composés représentatifs de l'invention sont rapportées dans le tableau ci-dessous en nM :

Composé	IC_{50} (nM)
Exemple 1	6.7 ± 0.6
Exemple 2	22 ± 6
Exemple 3	7.4 ± 1.1
Exemple 6	14 ± 2
Exemple 8	178 ± 11
Exemple 10	81 ± 16
Exemple 13	184 ± 22
Exemple 20	186 ± 26

EXEMPLE 25 : Composition pharmaceutique (comprimé)

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg :

Composé de l'un des Exemples 1 à 23	10 g
Hydroxypropylcellulose.....	2 g
Amidon de blé.....	10 g
Lactose	100 g
Stéarate de magnésium	3 g
Talc	3 g

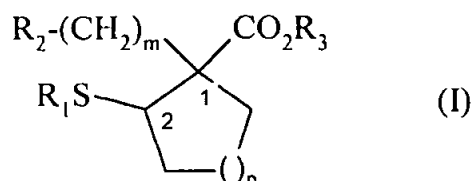
EXEMPLE 26 : Solution injectable

Formule de préparation pour 10 ml de solution :

	Composé de l'un des Exemples 1 à 23	20 mg
	Altéplase.....	10 mg
	L-Arginine.....	350 µg
5	Polysorbate 80.....	1 mg
	Acide phosphorique	qsp pH7
	Eau ppi.....	10 ml

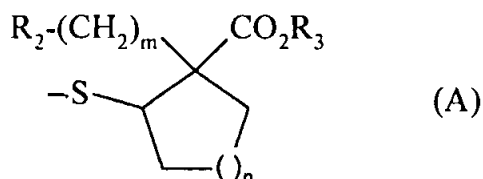
REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



dans laquelle :

R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupement de formule COR_4 dans laquelle R_4 représente un groupement alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié ou un groupement aryle, ou bien R_1 représente un groupement de formule (A) :



R_2 représente un groupement de formule NR_5R_6 dans laquelle R_5 et R_6 , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié, ou bien R_2 représente un groupement hétérocyclique azoté, aryle ou hétéroaryle,

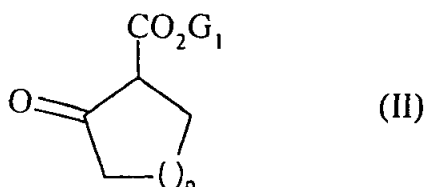
R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié,

m représente un entier compris entre 1 et 6,

n représente 0, 1 ou 2,

ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

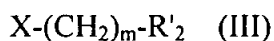
2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène.
3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle R_2 représente un groupement amino ou pyridyle.
- 5 4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle R_3 représente un atome d'hydrogène.
5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle m représente 3.
6. Composé de formule (I) l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle n représente 1.
- 10 7. Composé de formule (I) selon la revendication 1, choisi parmi :
 - l'acide (1*R*, 2*S*)-1-(3-aminopropyl)- 2-mercapto cyclopentanecarboxylique, ainsi que ses isomères optiques et ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et
 - 15 - l'acide (1*R*, 2*S*)- 2-acétylthio-1-(3-aminopropyl)-cyclopentanecarboxylique, ainsi que ses isomères optiques et ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
8. Procédé de synthèse des composés de formule (I) selon la revendication 1 à partir du composé de formule (II) :



-37-

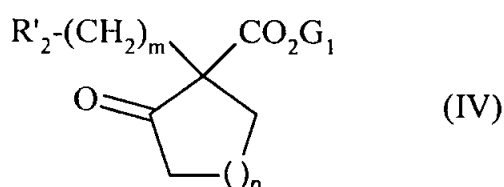
5 dans laquelle n représente 0, 1 ou 2, et G_1 représente un groupement protecteur de la fonction carboxy,

que l'on met en réaction avec un composé de formule (III) :



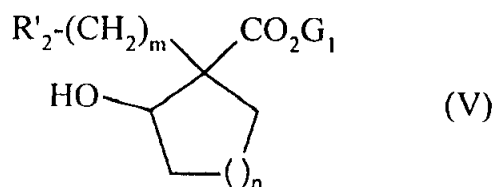
10 dans laquelle X représente un groupement partant tel que, par exemple, un atome d'halogène ou un groupement triflate, tosylate ou mésylate,
 m représente un entier compris entre 1 et 6,
 et R'_2 représente un groupement de formule $NR'_5R'_6$ dans laquelle R'_5 et R'_6 , identiques ou différents, représentent chacun un groupement protecteur de la fonction amino ou un groupement alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié, ou bien R'_2 représente un groupement
 15 hétérocyclique azoté éventuellement substitué par un groupement protecteur de la fonction amino ou bien R'_2 représente un groupement aryle ou hétéroaryle,

pour conduire au composé de formule (IV) :



dans laquelle R'_2 , G_1 , m et n sont tels que définis précédemment,

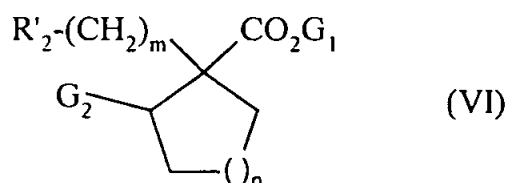
que l'on soumet à un agent réducteur de la fonction oxo,
 pour conduire à un composé de formule (V) :



20

dans laquelle R'_2 , G_1 , m et n sont tels que définis précédemment,

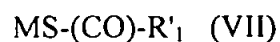
que l'on met en réaction avec du chlorure de mésyle, du chlorure de tosylo, de l'anhydride triflique ou un réactif d'halogénéation, pour conduire au composé de formule (VI) :



dans laquelle R'_2 , G_1 , m et n sont tels que définis précédemment, et G_2 représente un groupement mésylate, tosylate, triflate ou un atome d'halogène,

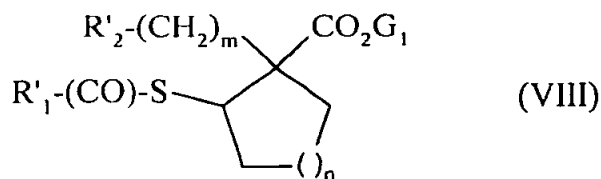
5 dont on sépare les diastéréoisomères, lorsque l'on souhaite obtenir un composé de formule (I) sous la forme d'un seul diastéréoisomère,

et que l'on fait ensuite réagir avec un composé de formule (VII) :



10 dans laquelle M représente le potassium, le sodium ou le lithium, et R'_1 représente un groupement alkyle ou aryle,

pour conduire au composé de formule (VIII) :



dans laquelle R'_1 , R'_2 , G_1 , m et n sont tels que définis précédemment,

15 dont on sépare les énantiomères par chromatographie chirale, lorsque l'on souhaite obtenir un composé de formule (I) sous la forme d'un seul énantiomère,
et dont on déprotège le cas échéant les fonctions thiol, amino et carboxy, pour conduire au composé de formule (I),

que l'on met en réaction, lorsqu'on souhaite obtenir un sel d'addition du composé de formule (I) à un acide pharmaceutiquement acceptable, avec l'acide correspondant.

9. Composition pharmaceutique contenant un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.
- 5 10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un fibrinolytique.
11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 sous forme injectable, caractérisée en ce que le fibrinolytique est choisi parmi le tPA recombinant, l'uPA recombinant et la streptokinase.
- 10 12. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la fabrication de médicaments utiles pour la prévention ou le traitement de l'infarctus du myocarde, de l'artérite des membres inférieurs, de la thrombose veineuse, de l'embolie pulmonaire, des accidents vasculaires cérébraux, des anévrismes aortiques ou des démences.
- 15 13. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la fabrication de médicaments utiles pour le traitement de l'infarctus du myocarde ou des accidents vasculaires cérébraux en association avec un fibrinolytique.
- 20 14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 utile pour la prévention ou le traitement de l'infarctus du myocarde, de l'artérite des membres inférieurs, de la thrombose veineuse, de l'embolie pulmonaire, des accidents vasculaires cérébraux, des anévrismes aortiques ou des démences.
15. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 utile pour le traitement de l'infarctus du myocarde ou des accidents vasculaires cérébraux, en association avec un fibrinolytique.

ANEXO No. 6

COPIA OFICIAL CERTIFICADO DE UTILIDAD

**NUEVOS DERIVADOS DE ÁCIDO 2 -
MERCAPTOCICLOPENTANOCARBOXILICO, SU PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS
CONTIENEN.**



Patente de invención

Certificado de utilidad

COPIA OFICIAL

El Director general del Instituto nacional de la propiedad industrial certifica que el documento anejo es la copia certificada conforme de una solicitud de título de propiedad industrial solicitada en el Instituto.

Hecho en París, el 12 abril 2010

Por el Director general del Instituto
nacional de la propiedad industrial
El Jefe del Departamento de patentes

(firma)

Martine PLANCHE



INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD
Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI

cerfa
N° 11354*05

BR1

26bis, rue de Saint-Petersbourg - 75800 PARIS Cedex 08

Para su información: INPI Direct 0 820 210 211

Para presentación por fax: 33 (0)1 53 04 52 65

PETICIÓN DE CONCESIÓN
página 1/2

Reservado para el INPI Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra DB 540 W - 02 08

ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS FECHA 26/06/2009 LUGAR 75 INPI - Paris SP34 N° DE REGISTRO NACIONAL OTORGADO POR EL INPI 09/03111 FECHA DE PRESENTACIÓN OTORGADA POR EL INPI 26 JUNIO 2009 Sus referencias para este expediente <i>(optativo)</i> 46913		1 NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO A QUIEN DEBE DIRIGIRSE LA CORRESPONDENCIA LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 35, rue de Verdun 92284 SURESNES Cedex FRANCIA
Confirmación de una presentación por fax ☐ N° otorgado por el INPI al fax		
2 TIPO DE SOLICITUD	Marcar una de las 4 casillas siguientes	
Solicitud de patente	☒	
Solicitud de certificado de utilidad	☐	
Solicitud divisional	☐	
<i>Solicitud de patente inicial</i> <i>o solicitud de certificado de utilidad inicial</i>	N° _____ Fecha N° _____ Fecha	
Transformación de una solicitud de patente europea <i>Solicitud de patente inicial</i>	☐ N° _____ Fecha	
3 TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo) NUEVOS DERIVADOS DE ÁCIDO 2-MERCAPTOCICLOPENTANOCARBOXÍLICO, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.		
4 DECLARACIÓN DE PRIORIDAD O PETICIÓN DEL BENEFICIO DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE UNA SOLICITUD ANTERIOR FRANCESA	País u organización _____ N° _____ Fecha País u organización _____ N° _____ Fecha País u organización _____ N° _____ Fecha ☐ Si hay otras prioridades, marcar la casilla y utilizar el impreso "Siguiente"	
5 SOLICITANTE (Marcar una de las dos casillas)	☒ Persona jurídica ☐ Persona física	
Apellidos o denominación social	LES LABORATOIRES SERVIER	
Nombre		
Forma de sociedad		
N° SIREN		
Código APE-NAF		
Domicilio	Calle 35, rue de Verdun	
o	Código postal y ciudad 9 2 2 8 4 SURESNES Cedex	
sede	País FRANCIA	
Nacionalidad	Francesa	
N° de teléfono <i>(optativo)</i>	01.55.72.60.00 N° de fax <i>(optativo)</i> 01.55.72.57.72	
Correo electrónico <i>(optativo)</i>		
☒ Si hay más de un solicitante, marcar la casilla y utilizar el impreso "Siguiente"		

Rellenar imperativamente la 2ª página



INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD

PETICION DE CONCESION
pagina 2/2

BR2

Reservado para el INPI

ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS FECHA 26/06/2009 LUGAR 75 INPI - Paris SP34 Nº DE REGISTRO NACIONAL OTORGADO POR EL INPI 09/03111		DB 540 W - 02 08
6 MANDATARIO (si ha lugar)		
Apellido		GIUDICELLI
Nombre		Cathy
Agencia o Sociedad		LES LABORATOIRES SERVIER
Nacionalidad		Francesa
Nº de poder permanente y/o de vínculo contractual		
Dirección	Calle	35, rue de Verdun
	Código postal y ciudad	9 2 2 8 4 SURESNES Cedex
	País	FRANCIA
Nº de teléfono (optativo)		01.55.72.60.00
Nº de fax (optativo)		01.55.72.57.72
Correo electrónico (optativo)		
7 INVENTOR(ES)		Los inventores son necesariamente personas físicas.
Los solicitantes y los inventores son las mismas personas.		☐ Si ☒ No : En este caso rellenar el formulario de Designación de inventor(es)
8 INFORME DE BÚSQUEDA		Solamente para una solicitud de patente (que comprende división y transformación)
Establecimiento diferido		☐ Marcar la casilla si debe diferirse el establecimiento del informe de búsqueda (si la casilla no está marcada debe pagarse la tasa del informe de búsqueda dentro del mes de la entrega de los documentos)
9 REDUCCIÓN DEL PORCENTAJE DE LAS TASAS		☐ Persona(s) física(s) ☐ PyME (proporcionar certificado en el plazo de un mes desde la fecha de depósito) ☐ Organismo no lucrativo en el campo de la enseñanza o de la investigación (proporcionar certificado en el plazo de un mes desde la fecha de depósito)
10 SECUENCIAS DE NUCLEÓTIDOS Y/O AMINOÁCIDOS		☐ Marcar la casilla si la descripción contiene una lista de secuencias
Se adjunta el soporte electrónico de datos		☐
Se adjunta la declaración de conformidad de la lista de secuencias en soporte de papel con el soporte electrónico de datos		☐
Si Vd. ha utilizado el impreso "Siguiente" indique el número de páginas adjuntas		
11 FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante) Suresnes, el 25 junio 2009 Christine BRUNEL, otorgada en poder		VISADO DEL INPI [firma] [firma]

Conforme a las disposiciones de la Ley nº 78-17 de 6.01.1978 modificada relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades, usted se beneficia de un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI. Los datos de carácter personal que está obligado(a) a proporcionar en este formulario se utilizan exclusivamente para identificar al titular de la solicitud y a su opcional mandatario.



INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD
Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI

cerfa
N° 11354*05

100

PETICIÓN DE CONCESIÓN
Siguiente, página 1/2

BR/Siguiente

Reservado para el INPI

ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS FECHA 26/06/2009 LUGAR 75 INPI - Paris SP34 N° DE REGISTRO NACIONAL OTORGADO POR EL INPI 09/03111		Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra DB 829 W - 02 08	
Sus referencias para este expediente (optativo)		46913	
4 DECLARACIÓN DE PRIORIDAD O PETICIÓN DEL BENEFICIO DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE UNA SOLICITUD ANTERIOR FRANCESA		País u organización Fecha N° País u organización Fecha N° País u organización Fecha N°	
5 SOLICITANTE (Marcar una de las dos casillas)		☒ Persona jurídica ☐ Persona física	
Apellidos o denominación social		L'INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUEES DE ROUEN	
Nombre			
Forma de sociedad			
N° SIREN			
Código APE-NAF			
Domicilio o sede	Calle	Place Emile Blondel	
	Código postal y ciudad	7 6 1 3 1 MONT SAINT AIGNAN CEDEX	
	País	FRANCIA	
Nacionalidad		Francesa	
N° de teléfono (optativo)			
N° de fax (optativo)			
Correo electrónico (optativo)			
5 SOLICITANTE (Marcar una de las dos casillas)		☒ Persona jurídica ☐ Persona física	
Apellidos o denominación social		LE CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE	
Nombre			
Forma de sociedad			
N° SIREN			
Código APE-NAF			
Domicilio o sede	Calle	3, rue Michel-Ange	
	Código postal y ciudad	7 5 7 9 4 PARIS CEDEX 16	
	País	FRANCIA	
Nacionalidad		Francesa	
N° de teléfono (optativo)			
N° de fax (optativo)			
Correo electrónico (optativo)			
11 FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante)		Suresnes, el 25 junio 2009 Christine BRUNEL, otorgada en poder [firma]	VISADO DEL INPI [firma]

Conforme a las disposiciones de la Ley n° 78-17 de 6.01.1978 modificada relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades, usted se beneficia de un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI. Los datos de carácter personal que está obligado(a) a proporcionar en este formulario se utilizan exclusivamente para identificar al titular de la solicitud y a su opcional mandatario.



INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD
Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI

cerfa
Nº 11354*05

PETICIÓN DE CONCESIÓN
Siguiente, página 2/2

BR/Siguiente

Reservado para el INPI

ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS FECHA 26/06/2009 LUGAR 75 INPI - Paris SP34 Nº DE REGISTRO NACIONAL OTORGADO POR EL INPI 09/03111		Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra DB 829 W - 02 08	
Sus referencias para este expediente (optativo)		46913	
4 DECLARACIÓN DE PRIORIDAD O PETICIÓN DEL BENEFICIO DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE UNA SOLICITUD ANTERIOR FRANCESA		País u organización _____ Nº _____ Fecha País u organización _____ Nº _____ Fecha País u organización _____ Nº _____ Fecha	
5 SOLICITANTE (Marcar una de las dos casillas)		☒ Persona jurídica ☐ Persona física	
Apellidos o denominación social		L'UNIVERSITE DE ROUEN	
Nombre			
Forma de sociedad			
Nº SIREN			
Código APE-NAF			
Domicilio o sede	Calle	1, rue Thomas Becket	
	Código postal y ciudad	7 6 8 2 1 MONT SAINT AIGNAN CEDEX	
	País	FRANCIA	
Nacionalidad		Francesa	
Nº de teléfono (optativo)			
Nº de fax (optativo)			
Correo electrónico (optativo)			
5 SOLICITANTE (Marcar una de las dos casillas)		☐ Persona jurídica ☐ Persona física	
Apellidos o denominación social			
Nombre			
Forma de sociedad			
Nº SIREN			
Código APE-NAF			
Domicilio o sede	Calle		
	Código postal y ciudad		
	País		
Nacionalidad			
Nº de teléfono (optativo)			
Nº de fax (optativo)			
Correo electrónico (optativo)			
11 FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante)		Suresnes, el 25 junio 2009 Christine BRUNEL, otorgada en poder [firma]	VISADO DEL INPI [firma]

Conforme a las disposiciones de la Ley nº 78-17 de 6.01.1978 modificada relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades, usted se beneficia de un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI. Los datos de carácter personal que está obligado(a) a proporcionar en este formulario se utilizan exclusivamente para identificar al titular de la solicitud y a su opcional mandatario.

DEPARTAMENTO DE PATENTES

 26 bis, rue de Saint Pétersbourg
 75800 Paris Cedex 08
 Teléfono: 01 53 04 53 04
 Fax: 01 42 93 59 30
DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES)**Página N° 1 / 4**

(Si el solicitante no es el inventor o el único inventor)

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 113 W /260899

Sus referencias para este expediente (<i>optativo</i>)		46913	
N° DE REGISTRO NACIONAL		09/03111	
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo) NUEVOS DERIVADOS DE ÁCIDO 2-MERCAPTOCICLOPENTANOCARBOXÍLICO, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN			
EL (LOS) SOLICITANTE(S): LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 35, rue de Verdun 92284 SURESNES Cedex FRANCIA			
DESIGNA(N) COMO INVENTOR(ES) : (Indicar arriba a la derecha <<Página N° 1/1>>. Si hay más de tres inventores, utilizar un formulario idéntico y numerar cada página indicando el número total de páginas).			
Apellido		GLOANEC	
Nombre		Philippe	
Dirección	Calle	18, avenue de l'Abreuvoir	
	Código postal y ciudad	78160	MARLY LE ROI (Francia)
Sociedad a la que pertenece (<i>optativo</i>)			
Apellido		DE NANTEUIL	
Nombre		Guillaume	
Dirección	Calle	12, rue du Chemin Vert	
	Código postal y ciudad	92150	SURESNES (Francia)
Sociedad a la que pertenece (<i>optativo</i>)			
Apellido		PARMENTIER	
Nombre		Jean-Gilles	
Dirección	Calle	25, rue de la Défense	
	Código postal y ciudad	92130	ISSY LES MOULINEAUX (Francia)
Sociedad a la que pertenece (<i>optativo</i>)			
FECHA Y FIRMA(S) DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante) Suresnes, el 25 junio 2009 [firma] Christine BRUNEL, otorgada en poder			

La Ley n° 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades se aplica a las respuestas hechas en este formulario. Ella garantiza un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI.

DEPARTAMENTO DE PATENTES

 26 bis, rue de Saint Pétersbourg
 75800 Paris Cedex 08
 Teléfono: 01 53 04 53 04
 Fax: 01 42 93 59 30

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES)

Página N° 2 / 4

(Si el solicitante no es el inventor o el único inventor)

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 113 W /260899

Sus referencias para este expediente (optativo)		46913	
N° DE REGISTRO NACIONAL		09/03111	
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo) NUEVOS DERIVADOS DE ÁCIDO 2-MERCAPTOCICLOPENTANOCARBOXÍLICO, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.			
EL (LOS) SOLICITANTE(S): LES LABORATOIRES SERVIER 35, rue de Verdun 92284 SURESNES Cedex FRANCIA			
DESIGNA(N) COMO INVENTOR(ES) : (Indicar arriba a la derecha <<Página N° 1/1>>. Si hay más de tres inventores, utilizar un formulario idéntico y numerar cada página indicando el número total de páginas).			
Apellido		GUILLOUZIC	
Nombre		Anne-Françoise	
Dirección	Calle	La Bergerie	
	Código postal y ciudad	56390	COLPO (Francia)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido		VERBEUREN	
Nombre		Tony	
Dirección	Calle	60 bis, rue Aristide Briand	
	Código postal y ciudad	78540	VERNOUILLET (Francia)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido		RUPIN	
Nombre		Alain	
Dirección	Calle	84, rue du Port	
	Código postal y ciudad	37510	SAVONNIERES (Francia)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
FECHA Y FIRMA(S) DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante)			
Suresnes, el 25 junio 2009 [firma]			
Christine BRUNEL,			
otorgada en poder			

La Ley n° 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades se aplica a las respuestas hechas en este formulario. Ella garantiza un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI.

DEPARTAMENTO DE PATENTES

 26 bis, rue de Saint Pétersbourg
 75800 Paris Cedex 08
 Teléfono: 01 53 04 53 04
 Fax: 01 42 93 59 30

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES)

Página N° 3 / 4

(Si el solicitante no es el inventor o el único inventor)

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 113 W /260899

Sus referencias para este expediente (optativo)		46913	
N° DE REGISTRO NACIONAL		09/03111	
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo) NUEVOS DERIVADOS 2-MERCAPTOCICLOPENTANOCARBOXÍLICO, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.			
EL (LOS) SOLICITANTE(S): LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 35, rue de Verdun 92284 SURESNES Cedex FRANCIA			
DESIGNA(N) COMO INVENTOR(ES) : (Indicar arriba a la derecha <<Página N° 1/1>>. Si hay más de tres inventores, utilizar un formulario idéntico y numerar cada página indicando el número total de páginas).			
Apellido		MENNECIER	
Nombre		Philippe	
Dirección	Calle	29, avenue Jacqueline	
	Código postal y ciudad	78700	CONFLANS SAINTE HONORINE (Francia)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido		VALLEZ	
Nombre		Marie-Odile	
Dirección	Calle	17, rue Lavoisier	
	Código postal y ciudad	93100	MONTREUIL (Francia)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido		QUIRION	
Nombre		Jean-Charles	
Dirección	Calle	194, rue de Montfort	
	Código postal y ciudad	27310	BOURG ACHARD (Francia)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
FECHA Y FIRMA(S) DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante)			
Suresnes, el 25 junio 2009 [firma]			
Christine BRUNEL, otorgada en poder			

La Ley n° 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades se aplica a las respuestas hechas en este formulario. Ella garantiza un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI.

DEPARTAMENTO DE PATENTES
 26 bis, rue de Saint Pétersbourg
 75800 Paris Cedex 08
 Teléfono: 01 53 04 53 04
 Fax: 01 42 93 59 30

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES)
Página N° 4 / 4
 (Si el solicitante no es el inventor o el único inventor)

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 113 W /260899

Sus referencias para este expediente (optativo)		46913	
N° DE REGISTRO NACIONAL		09/03111	
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo) NUEVOS DERIVADOS 2-MERCAPTOCYCLOPENTANOCARBOXÍLICO, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.			
EL (LOS) SOLICITANTE(S): LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 35, rue de Verdun 92284 SURESNES Cedex FRANCIA			
DESIGNA(N) COMO INVENTOR(ES) : (Indicar arriba a la derecha <<Página N° 1/1>>. Si hay más de tres inventores, utilizar un formulario idéntico y numerar cada página indicando el número total de páginas).			
Apellido		JUBAULT	
Nombre		Philippe	
Dirección	Calle	89, allée de la mare sangsue	
	Código postal y ciudad	76160	PREAUX (Francia)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido		BOYER	
Nombre		Nicolas	
Dirección	Calle	305, route de Charny	
	Código postal y ciudad	74490	SAINT JEORE EN FAUCIGNY (Francia)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido			
Nombre			
Dirección	Calle		
	Código postal y ciudad		
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
FECHA Y FIRMA(S) DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante) Suresnes, el 25 junio 2009 [firma] Christine BRUNEL, otorgada en poder			

La Ley n° 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades se aplica a las respuestas hechas en este formulario. Ella garantiza un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI.

La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de ácido 2-mercapto-ciclopentanocarboxílico, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los compuestos de la invención son inhibidores de TAFIa (inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina activado).

TAFI (también denominado procarboxipeptidasa B plasmática, procarboxipeptidasa R o procarboxipeptidasa U) es una glicoproteína plasmática de 60 kDa producida por el hígado que circula bajo la forma de un zimógeno. Durante la coagulación y la fibrinólisis sanguínea, la trombina y la plasmina escinden el prosegmento de TAFI a nivel de la unión Arg92-Ala93 para transformarlo en una enzima activa TAFIa cuya vida media es de 8 a 15 minutos a 37°C. La escisión del prosegmento por la trombina se acelera por la trombomodulina, un cofactor presente en el plasma y en la superficie de las células vasculares endoteliales (Bouma BN y Meijers JC, *Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*, 2003, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 1 : 1566-1574). TAFIa regula negativamente la fibrinólisis escindiendo los restos lisina C-terminales de las fibras de fibrina que aparecen durante la degradación parcial de la fibrina por las primeras trazas de plasmina. Estos restos lisina C-terminales sobre la fibrina parcialmente degradada se comportan como ligandos del plasminógeno plasmático circulante y del activador tisular del plasminógeno (tPA) generado por las células endoteliales durante la isquemia trombótica. Permiten así localizar la transformación del plasminógeno en plasmina por tPA sin interferencia ni con el inhibidor circulante de la plasmina α 2-antiplasmina ni con el inhibidor circulante del activador tisular del plasminógeno (PAI-1). La escisión de los sitios lisina C-terminales por TAFIa disminuye por lo tanto la velocidad de generación de la plasmina. La fibrinólisis endógena se inhibe y disminuye la lisis de las trombos arteriales y venosas fibrinosas así como la trombolisis terapéutica emprendida en pacientes en fase aguda isquémica post-trombótica. Los inhibidores de TAFIa tienen, por lo tanto, el potencial de aumentar el potencial fibrinolítico endógeno y terapéutico y de comportarse como agentes antitrombóticos y profibrinolíticos sin riesgo hemorrágico mayor ya que no interfieren ni con la activación plaquetaria ni con la coagulación durante la hemostasis sanguínea.

La propiedad de inhibición de TAFIa permite, por lo tanto, considerar la utilización de los compuestos de la invención en el tratamiento y la prevención de los eventos trombóticos en los pacientes con riesgo.

Su utilización será interesante en el tratamiento y la prevención de las complicaciones vasculares, más particularmente cardiovasculares, pulmonares y cerebrovasculares ligadas a las enfermedades aterotrombóticas, a la aterosclerosis, a la diabetes, a la hiperlipidemia, a la hipertensión, a las enfermedades venosas crónicas, al síndrome metabólico ligado a la obesidad o al cáncer.

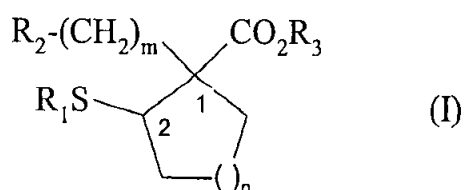
Los compuestos según la invención son particularmente útiles para el tratamiento de infarto de miocardio, de angina de pecho, de accidentes vasculares cerebrales, de aneurismas aórticos o de arteritis de los miembros inferiores, así como en el tratamiento de trombosis venosas y de embolia pulmonar.

Los factores de riesgos vasculares y las enfermedades vasculares tales como la hipertensión, la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardíacas, las enfermedades cerebrovasculares y la hiperlipidemia y, por lo tanto, la aterosclerosis juegan un papel en la génesis de las demencias tales como la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular (Qiu C., De Ronchi D. y Fratiglioni L., *The epidemiology of the dementias : an update*, 2007, Current Opinion in Psychiatry, 20 : 380-385). Los compuestos de la invención serán, por lo tanto, igualmente útiles para el tratamiento y/o la prevención de las demencias tales como la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular.

TAFIa disminuye el potencial fibrinolítico endógeno. Como inhibidores de TAFIa, los compuestos de la presente invención son, por lo tanto, útiles para acompañar el tratamiento agudo con los fibrinolíticos inyectables, tales como tPA recombinante (por ejemplo, alteplasa, tenecteplasa, reteplasa), uPA recombinante o estreptoquinasa, que se utilizan en situación de urgencia (por ejemplo infarto de miocardio, accidente vascular cerebral).

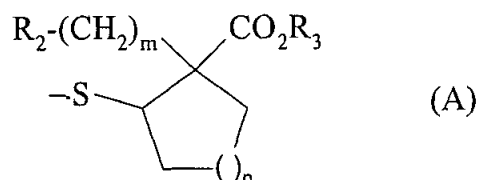
Los compuestos de la presente invención refuerzan la actividad de estos fibrinolíticos inyectables y dan lugar, por lo tanto, a su utilización con menos riegos hemorrágicos y neurotóxicos (disminución de su dosis y, por lo tanto, reducción de sus efectos secundarios).

La presente invención se refiere más especialmente a los compuestos de fórmula (I) :



en la que :

R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo de fórmula COR_4 en la que R_4 representa un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un grupo arilo, o bien R_1 representa un grupo de fórmula (A) :



5

R_2 representa un grupo de fórmula NR_5R_6 en la que R_5 y R_6 , idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o bien R_2 representa un grupo heterocíclico nitrogenado, arilo o heteroarilo,

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,

10 m representa un número entero comprendido entre 1 y 6,

n representa 0, 1 ó 2,

sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.

Por grupo arilo, se entiende fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, alcoxi (C_1-C_6) lineal o
 15 ramificado, amino (sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado), aminoalquilo, estando el grupo amino sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado.

Por grupo heteroarilo, se entiende un grupo aromático mono- o bicíclico de 5 a 12 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre oxígeno, nitrógeno o azufre, entendiéndose
 20 que el heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, amino (sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o

ramificado), aminoalquilo, estando el grupo amino sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado.

Entre los grupos heteroarilo, se pueden citar a título no limitativo los grupos tienilo, piridilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo.

Por grupo heterocicloalquilo nitrogenado, se entiende un grupo monocíclico saturado o insaturado, de 4 a 7 eslabones que contiene uno o varios átomos de nitrógeno, y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegidos entre oxígeno y azufre.

Entre los grupos heterocicloalquilo, se pueden citar a título no limitativo los grupos azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo.

Por isómeros ópticos, se entiende los diastereoisómeros y los enantiómeros.

Los compuestos de fórmula (I) poseen al menos dos centros asimétricos (en posiciones 1 y 2 del ciclo), y pueden existir, por lo tanto, en la forma de un único enantiómero, de un único diastereoisómero o en la forma de una mezcla de diastereoisómeros.

Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables, se pueden citar a título no limitativo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tártrico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico, canfórico.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que R_1 representa un átomo de hidrógeno.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que R_2 representa un grupo amino.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que R_2 representa un grupo piridilo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que R_3 representa un átomo de hidrógeno.

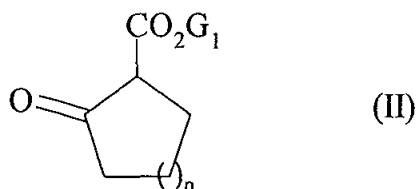
Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que n representa 3.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que n representa 1.

5 Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) siguientes :

- ácido (1*R*, 2*S*)-1-(3-aminopropil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- ácido (1*R*, 2*S*)-2-acetiltio-1-(3-aminopropil)-ciclopentanocarboxílico, así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.

La presente invención tiene igualmente por objeto el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), a partir del compuesto de fórmula (II) :



15 en la que n representa 0, 1 ó 2, y G_1 representa un grupo protector de la función carboxi,

que se pone a reaccionar con un compuesto de fórmula (III) :

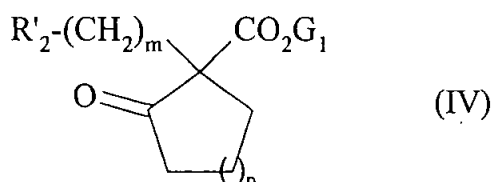


en la que X representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, un átomo de halógeno o un grupo triflato, tosilato o mesilato,

20 m representa un número entero comprendido entre 1 y 6,

y R'_2 representa un grupo de fórmula $NR'_5R'_6$ en la que R'_5 y R'_6 , idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo protector de la función amino o un grupo alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, o bien R'_2 representa un grupo heterocíclico nitrogenado sustituido opcionalmente con un grupo protector de la función amino o bien R'_2 representa un grupo arilo o heteroarilo,

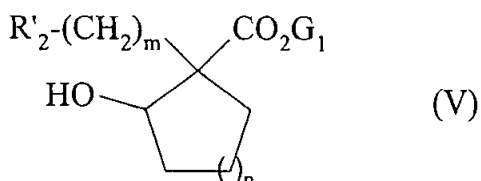
5 para dar lugar al compuesto de fórmula (IV) :



en la que R'_2 , G_1 , m y n son tales como se han definido anteriormente,

que se somete a un agente reductor de la función oxo,

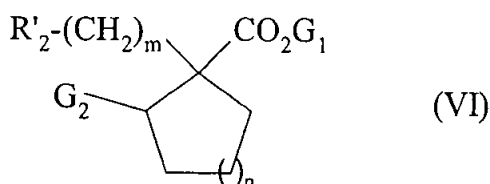
para dar lugar a un compuesto de fórmula (V) :



10

en la que R'_2 , G_1 , m y n son tales como se han definido anteriormente,

que se pone a reaccionar con cloruro de mesilo, cloruro de tosilo, anhídrido triflico o un reactivo de halogenación, para dar lugar al compuesto de fórmula (VI) :

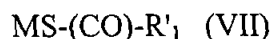


15

en la que R'_2 , G_1 , m y n son tales como se han definido anteriormente, y G_2 representa un grupo mesilato, tosilato, triflato o un átomo de halógeno,

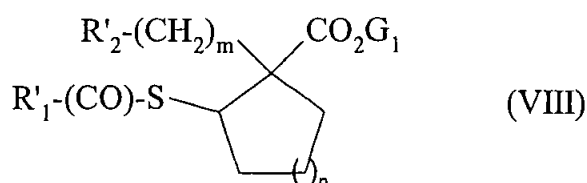
del que se separan los diastereoisómeros, cuando se desea obtener un compuesto de fórmula (I) en la forma de un único diastereoisómero,

y que se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VII) :



en la que M representa potasio, sodio o litio, y R'_1 representa un grupo alquilo o arilo,

para dar lugar al compuesto de fórmula (VIII) :



en la que R'_1 , R'_2 , G_1 , m y n son tales como se han definido anteriormente,

del que se separan los enantiómeros por cromatografía quiral, cuando se desea obtener un compuesto de fórmula (I) en la forma de un único enantiómero,

y del que se desprotegen, llegado el caso, las funciones tiol, amino y carboxi, para dar lugar al compuesto de fórmula (I),

que se pone a reaccionar, cuando se desea obtener una sal de adición del compuesto de fórmula (I) a un ácido farmacéuticamente aceptable, con el ácido correspondiente.

Los compuestos de la invención son inhibidores de TAFIa.

A este título, son útiles en la prevención o el tratamiento de los eventos trombóticos en los pacientes con riesgo. Su utilización será interesante en el tratamiento y la prevención de las complicaciones vasculares, más particularmente cardiovasculares, pulmonares y cerebrovasculares ligadas a las enfermedades aterotrombóticas, a la aterosclerosis, a la diabetes, a la hiperlipidemia, a la hipertensión, a las enfermedades venosas crónicas, al síndrome metabólico ligado a la obesidad o al cáncer.

Los compuestos según la invención son particularmente útiles para el tratamiento de infarto de miocardio, de angina de pecho, de accidentes vasculares cerebrales, de aneurismas aórticos o de

arteritis de los miembros inferiores, así como en el tratamiento de trombosis venosas y de embolia pulmonar.

Los factores de riesgos vasculares y las enfermedades vasculares tales como la hipertensión, la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardíacas, las enfermedades cerebrovasculares y la hiperlipidemia y, por lo tanto, la aterosclerosis juegan un papel en la génesis de las demencias tales como la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular (Qiu C., De Ronchi D. y Fratiglioni L., *The epidemiology of the dementias : an update*, 2007, Current Opinion in Psychiatry, 20 : 380-385). Los compuestos de la invención serán, por lo tanto, igualmente útiles para el tratamiento y/o la prevención de las demencias tales como la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular.

TAFIa disminuye el potencial fibrinolítico endógeno. Como inhibidores de TAFIa, los compuestos de la presente invención son, por lo tanto, útiles para acompañar el tratamiento agudo con los fibrinolíticos inyectables, tales como tPA recombinante (por ejemplo, alteplasa, tenecteplasa, reteplasa), uPA recombinante o estreptoquinasa, que se utilizan en situación de urgencia (por ejemplo infarto de miocardio, accidente vascular cerebral).

Los compuestos de la presente invención refuerzan la actividad de estos fibrinolíticos inyectables y dan lugar, por lo tanto, a su utilización con menos riesgos hemorrágicos y neurotóxicos (disminución de su dosis y, por lo tanto, reducción de sus efectos secundarios).

La presente invención tiene igualmente por objeto las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula (I), en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se citarán más particularmente las que convienen para la administración oral, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), per o transcutánea, nasal, rectal, perlingual, ocular o respiratoria, y principalmente los comprimidos simples o grageados, los comprimidos sublinguales, las cápsulas duras, las cápsulas, los supositorios, las cremas, las pomadas, los geles dérmicos, las preparaciones inyectables o bebibles, los aerosoles, las gotas oculares o nasales.

Además del compuesto de fórmula (I), las composiciones farmacéuticas según la invención contienen uno o varios excipientes o vehículos tales como diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes de disgregación, absorbentes, colorantes, edulcorantes.

A título de ejemplo de excipientes o vehículos, se pueden citar :

- 5 ♦ *para los diluyentes* : lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerina,
- ♦ *para los lubricantes* : sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y de calcio, polietilenglicol,
- ♦ *para los aglutinantes* : silicato de aluminio y de magnesio, almidón, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona,
- 10 ♦ *para los disgregantes* : agar, ácido algínico y su sal de sodio, mezclas efervescentes.

El porcentaje de principio activo de fórmula (I) en la composición farmacéutica está comprendido preferiblemente entre 5% y 50% en peso.

La posología útil varía según la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza y la gravedad de la afección, y la toma de tratamientos eventuales asociados y se
15 escalona de 0,5 mg a 1.000 mg en una o varias tomas al día.

Según un aspecto de la presente invención, las composiciones farmacéuticas según la presente invención no contienen otro principio activo aparte del compuesto de fórmula (I).

Según otro aspecto de la presente invención, las composiciones farmacéuticas según la presente invención contienen igualmente un fibrinolítico, más particularmente un fibrinolítico inyectable
20 tal como tPA recombinante (por ejemplo alteplasa), uPA recombinante o estreptoquinasa. En este caso, las composiciones son en forma inyectable.

La escala de dosis de tPA podrá variar entre 0 y 100 mg.

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención. Las estructuras de los compuestos descritos en los ejemplos se han determinado según las técnicas espectrofotométricas usuales
25 (infrarrojos, resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas).

ABREVIATURAS

DMAP : dimetilaminopiridina

DMSO : dimetilsulfóxido

eq : equivalente molar

5 HMPA : hexametilfosforamida

HPLC : Cromatografía en Fase Líquida de Alta Resolución

TAFIa : inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina activado

THF : tetrahidrofurano

tPA : activador tisular del plasminógeno (tissue plasminogen activator)

10 uPa : activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (urokinase plasminogen activator) o uroquinasa

EJEMPLO 1 : Ácido (1R, 2S)-1-(3-aminopropil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato

Etapas A : 2-Oxo-ciclopentanoato de bencilo

15 En un matraz de 4L equipado con un aparato de Dean-Stark y un refrigerante, se disuelven 2-oxo-ciclopentanoato de metilo (380 mL ; 3 moles), alcohol bencílico (342 mL; 3,3 moles; 1,1 eq) y DMAP (18,3g; 0,15 moles; 0,05 eq) en 1.800mL de ciclohexano. El medio de reacción se agita 48 horas a reflujo (temperatura del medio : 90°C) y el metanol formado se destila. Después de enfriar, el medio de reacción se concentra y se recoge con 1.500 mL de diclorometano. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico N, con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio. Se seca, se filtra y se evapora.

20 El aceite así obtenido se purifica por destilación fraccionada bajo presión reducida (128 – 130°C/ $4 \cdot 10^{-2}$ mbares) para dar lugar al producto esperado.

Etapas B : 1-(4-terc-Butoxi-4-oxobutil)-2-oxo-ciclopentanoato de bencilo

25 Se vierte, a temperatura ambiente, con agitación viva, una disolución de 2-oxo-ciclopentanoato de bencilo obtenido en la etapa anterior (1g; 5,43 mmoles) en 5 mL de acetona anhidra, en una suspensión de carbonato de potasio seco (3g ; 21,7mmoles ; 4 eq) en 10 mL de acetona anhidra. El medio de reacción se mantiene con agitación viva durante una hora, se vierte rápidamente, 4-bromobutanoato de terc-butilo (2,04 g; 9,16 mmoles; 2eq) en disolución en 2 mL de acetona. El

medio de reacción se lleva a reflujo durante una noche. Después de enfriar, el medio de reacción se filtra y se recoge con 20 mL de diclorometano. La fase orgánica se lava, se seca, se filtra y se evapora.

El producto bruto se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla heptano /acetato de etilo (95/5).

Etapa C : Ácido 4-{1-[(benciloxi)carbonil]-2-oxociclopentil}butanoico

En una disolución del éster de *terc*-butilo obtenido en la etapa anterior (200g; 0,545 moles) en 700 mL de diclorometano anhidro, se vierten, a temperatura ambiente, en veinte minutos, 140 mL de ácido trifluoroacético. El medio de reacción se mantiene, con agitación, una noche a temperatura ambiente.

Nota : Añadir 10% de ácido trifluoroacético adicional si después de una noche de agitación permanece producto de partida y mantener la agitación durante 3 horas.

El medio de reacción se evapora y se recoge con tolueno (3x500mL) con el fin de eliminar el máximo de ácido trifluoroacético. Después de secar en vacío de bomba, el aceite bruto obtenido se recoge con una disolución de hidrógenocarbonato de sodio (84g / 1L; 2eq). La fase acuosa básica se lava con éter (3x 300mL) y se re-acidifica con una disolución de ácido clorhídrico 4N. La fase acuosa ácida se extrae con acetato de etilo (3x300mL). Las fases orgánicas reagrupadas se lavan, se secan y se evaporan. El producto se utiliza sin purificación en la etapa siguiente.

Etapa D : 1-(3-{[Benciloxi)carbonil]amino}propil)-2-oxo-ciclopentanoato de bencilo

A una disolución del ácido de la etapa anterior (123,7g; 0,406 moles) en 1L de tolueno anhidro, se añaden, gota a gota en 5 minutos, a temperatura ambiente, trietilamina (84,5 mL; 0,610 moles; 1,5eq), alcohol bencílico (75,6mL; 0,731 moles; 1,8eq), y difenilfosforilazida (96,3 mL; 0,447 moles; 1,1eq). El medio de reacción se agita a reflujo durante una noche.

Después de enfriar, el medio de reacción se evapora y se recoge con 1L de acetato de etilo. La fase acetato de etilo se lava con una disolución de ácido clorhídrico N (3x200mL), con agua, con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y con una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca, se filtra y se evapora.

El producto bruto se purifica destilando las impurezas (mayoritariamente alcohol bencílico) de 50 a 70°C bajo $4 \cdot 10^{-2}$ mbares.

Etapas E : 1-(3-{[(benciloxi)carbonil]amino}propil)-2-hidroxi-ciclopentanoato de bencilo

A una disolución del ceto-éster de la etapa anterior (98g; 0,239 moles) en 600 mL de metanol anhidro, se añade, a -10°C , en diez fracciones borohidruro de sodio (11,4g; 0,301 moles; 1,25eq). Se mantiene el medio de reacción a -10°C durante una hora, se deja que remonte y se
5 agita a temperatura ambiente durante dos horas. Después de evaporar el metanol, el medio de reacción se recoge con 1L de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución de cloruro de amonio al 10%, con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca, se filtra y se evapora.

Etapas F : 1-(3-{[(benciloxi)carbonil]amino}propil)-2-[(metilsulfonil)oxi]ciclopentano-
10 *carboxilato de bencilo (diastereoisómero trans racémico)*

A una disolución del alcohol obtenido en la etapa anterior (98g; 0,238 moles) en 950 mL de tetrahidrofurano anhidro, se añade, a temperatura ambiente, trietilamina (49,53 mL; 0,357 moles; 1,5eq). Se enfría el medio de reacción a -30°C y se vierte, gota a gota, cloruro de mesilo (27,61 mL; 0,357 moles; 1,5eq) en disolución en 120 mL de tetrahidrofurano anhidro. Se
15 deja que remonte y se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Después de evaporar el tetrahidrofurano, el medio de reacción se recoge con 1L de acetato de etilo. La fase orgánica se lava, se seca, se filtra y se evapora.

El producto bruto se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (5Kg) utilizando como eluyente un gradiente heptano /acetato de etilo (7/3 a 6/4).

20 El diastereoisómero trans es el primero en el orden de elución.

Etapas G : 2-(Acetiltio)-1-(3-{[(benciloxi)carbonil]amino}propil)ciclopentanocarboxilato de bencilo (diastereoisómero cis racémico)

Preparación del tioacetato de potasio : Muy higroscópico – No secar – Para preparar y utilizar extemporáneamente.

25 Se lleva a reflujo una suspensión de 40g de tioacetato de potasio en 350 mL de acetonitrilo anhidro durante 30 minutos, se filtra y se repite la operación una segunda vez.

A una disolución de mesilato (racémico trans) de la etapa anterior (25 g; 0,051 moles) en 800ml de acetonitrilo anhidro, se añaden tioacetato de potasio previamente lavado (45g sin filtrar con

succión – teoría :29,2g; 0,255moles; 5eq), éter corona 18C6 (13,5g; 0,051 moles; 1 eq) y se lleva el medio de reacción a reflujo durante veinte horas. Después de enfriar, se filtra el medio de reacción y se evapora el disolvente.

El producto bruto se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (2Kg) utilizando como eluyente un gradiente heptano /acetato de etilo (8/2 a 5/5).

Nota : esta primera columna permite una pre-purificación y la recuperación del producto de partida que no ha reaccionado.

El lote que contiene el producto esperado (6,5g) se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (200g) utilizando como eluyente un gradiente diclorometano / acetato de etilo (99/1 a 95/5).

Etapa H : (1R, 2S)- 2-(Acetiltio)-1-(3-[(benciloxi)carbonil]amino)propil)ciclopentano-carboxilato de bencilo

Los enantiómeros del compuesto cis racémico obtenido en la etapa anterior se separan por cromatografía quiral preparativa en una columna CHIRALPAK AD-H 5 µm utilizando como fase móvil una mezcla CO₂/EtOH (80/20) .

La longitud de onda de detección es 230 nm.

El enantiómero (1R, 2S) = *enantio* 2 es el *segundo* en el orden de elución.

Etapa I : (1R, 2S)- 1-(3-[(Benciloxi)carbonil]amino)propil)- 2-mercaptociclopentano-carboxilato de bencilo

A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (8,16g ; 0,0174 moles) en 150mL de dioxano anhidro y desgaseado, se añade, a 10°C, gota a gota, una disolución de sosa N (35 mL; 0,0348 moles; 2eq). Se calienta el medio a 60°C durante 30 minutos. Después de enfriar, se neutraliza el medio de reacción por adición de 35 mL de ácido clorhídrico N y se liofiliza..

Etapa J : Ácido (1R, 2S)- 1-(3-aminopropil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato

En un reactor de 2L, se condensan 600mL de amoniaco y se añade, a -78°C , en diez fracciones sodio (10g ; 0,435 moles; 25eq). Se mantiene el medio de reacción a -78°C durante 45 minutos. Se añade, gota a gota en 30 minutos, una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior en una mezcla tetrahidrofurano/metanol (140mL/12mL) previamente desgaseada. Se mantiene la

agitación a -78°C durante 1 hora y se deja que remonte y se agita a temperatura ambiente. Después de eliminar el amoniaco, se añade al medio de reacción en 30 minutos una disolución de cloruro de amonio (23,3g en 110 mL de agua), se evapora el tetrahidrofurano y se acidifica con una disolución de ácido clorhídrico 6M (15 mL). Se filtra y se liofiliza.

- 5 El producto bruto se desala por HPLC preparativa en columna Kromasyl utilizando como fase móvil un gradiente agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético (100/0/0,1 durante 10 minutos y 100/0/0,1 a 70/30/0,1 en 20 minutos seguido de un isocrático 70/30/0,1).

Se liofilizan las fracciones que contienen el producto esperado así como el dímero correspondiente (puente disulfuro).

- 10 A una disolución del liofilizado anterior (4,3g) en 100 mL de ácido acético, se añaden 4,5g de cinc (10eq) y con agitación viva, se lleva el medio de reacción a 60°C hasta la desaparición del dímero (aproximadamente 6 horas). Después de enfriar, se filtra el medio de reacción, se diluye el filtrado con 400mL de agua y se liofiliza.

- 15 El producto bruto se purifica por HPLC preparativa en columna Kromasyl (1Kg- 600mnx60mn – 70ml/min) utilizando como fase móvil una mezcla agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético (85/15/0,1).

Se liofilizan las fracciones que contienen el producto esperado.

Poder rotatorio: disolvente : metanol, $C=1$, $T=21^{\circ}\text{C}$, $L=589\text{nm}$, $[\alpha]_D = +32,46^{\circ}$.

Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 204,1$ de acuerdo con la estructura esperada.

- 20 **EJEMPLO 2 :** Ácido (1*R*, 2*S*)-2-acetiltio-1-(3-aminopropil)-ciclopentanocarboxílico, hidrocloreuro

- 25 A una disolución del compuesto de la etapa H del ejemplo 1 (2,40g ; 4,72 mmoles) en 20 mL de diclorometano anhidro, se añade gota a gota, a temperatura ambiente, una disolución de HCl/dioxano 4M (35,5 mL ; 141,6 mmoles; 30eq). Se abandona el medio de reacción con agitación a temperatura ambiente hasta la desprotección de las dos funciones (controlado por LC/MS – duración aproximada : 1 noche) y se evaporan los disolventes. El producto obtenido se purifica en una columna BIOGEL P2 utilizando como fase móvil una mezcla agua/acetonitrilo/ácido clorhídrico N (1.000/1.000/2). Se liofilizan las fracciones que contienen el producto esperado.

Microanálisis elemental	C	H	N	S	Cl-
Calculado %	46,88	7,15	4,97	11,38	12,58
Encontrado %	46,82	7,2	5,23	10,828	13,13

EJEMPLO 3 : Ácido (1*R*, 2*S*)-1-(3-aminopropil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, hidrocloreuro

Se lleva a 45°C durante una noche una disolución del compuesto del ejemplo 2 (4,51g ; 16 mmoles) en 148mL de una disolución HCl 4M. Después de enfriar, se diluye el medio de reacción con 150mL de agua y se liofiliza.

El producto bruto se purifica por HPLC preparativa en columna Kromasyl (1Kg- 600mnx60mn – 70ml/min) utilizando como fase móvil una mezcla agua/acetonitrilo (95/5).

Se liofilizan las fracciones que contienen el producto esperado.

Microanálisis elemental	C	H	N	S	Cl-
Calculado %	45,09	7,57	5,84	13,37	14,79
Encontrado %	44,57	7,68	5,74	12,88	16,69

Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 204,1$ de acuerdo con la estructura esperada.

EJEMPLO 4 : Ácido (1*S*, 2*R*)- 1-(3-aminopropil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas I y J del ejemplo 1, a partir del otro enantiómero obtenido en la etapa H del ejemplo 1, es decir (1*S*, 2*R*)-2-(acetiltio)-1-(3-{[(benciloxi)carbonil]amino}propil)ciclopentanocarboxilato de bencilo.

Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 204,1$ de acuerdo con la estructura esperada

EJEMPLO 5 : Ácido (1S, 2R)-2-acetiltio-1-(3-aminopropil)-ciclopentanocarboxílico, hidrocloreuro

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito para el ejemplo 2, a partir del otro enantiómero obtenido en la etapa H del ejemplo 1, es decir (1S, 2R)-2-(acetiltio)-1-(3-
5 {[(benciloxi)carbonil]amino}propil)ciclopentanocarboxilato de bencilo.

Microanálisis elemental	C	H	N	S	Cl-
Calculado %	46,88	7,15	4,97	11,38	12,58
Encontrado %	46,90	7,25	5,02	11,09	12,78

EJEMPLO 6 : Ácido 1-(3-aminopropil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas I y J del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa G del ejemplo 1.

10 Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 204,1$ de acuerdo con la estructura esperada

EJEMPLO 7 : Ácido 1-(4-aminobutil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero trans racémico)

Etapas A : 1-(4-Bromobutil)-2-oxo-ciclopentanoato de bencilo

En un matraz de tres bocas de 500 mL equipado con una agitación magnética y un refrigerante,
15 bajo atmósfera inerte de nitrógeno, se pone en suspensión hidruro de sodio 95% (2,2 g ; 87,1 mmoles ; 1,25 eq.) en una mezcla de THF anhidro (115 mL) y de HMPA (14,6 mL). La disolución de 2-oxociclopentanoato de bencilo (15,3 g ; 70,3 mmoles) en 45 mL de THF anhidro se añade gota a gota para mantener la temperatura inferior a 45°C. El medio de reacción se agita 1 hora a temperatura ambiente. A la disolución amarilla transparente, se añade 1,4-
20 dibromobutano (12,6 mL ; 105,4 mmoles ; 1,5 eq.). El medio de reacción se agita a reflujo durante 14 horas. Después de haber vuelto a temperatura ambiente, se añaden 80 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se vierte en 500 mL de éter y la fase

orgánica se lava 5 veces con 100 mL de agua y 100 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra.

El producto se purifica en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla ciclohexano/acetato de etilo (gradiente 95/5 a 80/20) para dar lugar al producto esperado en forma de un aceite amarillo.

Etapas B : 1-(4-Bromobutil)-2-hidroxi-ciclopentanoato de bencilo

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa E del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Etapas C : 1-(4-Azidobutil)-2-hidroxi-ciclopentanoato de bencilo

- 10 En un matraz, bajo atmósfera inerte de nitrógeno, se ponen en suspensión el compuesto obtenido en la etapa anterior (4,41 g ; 16,6 mmoles), nitruro de sodio (5,5 g ; 84,6 mmoles ; 5 eq.) y yoduro de sodio (0,2 g) en 60 mL de etanol. El medio de reacción se agita a reflujo durante 24 horas y se concentra a sequedad. El resto aceitoso se solubiliza en 150 mL de éter y 80 mL de agua. La fase orgánica se lava con 80 mL de agua y 40 mL de una disolución acuosa saturada de
- 15 cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. La mezcla de nitruros (Rac)-trans y (Rac)-cis formada se utiliza tal cual en lo que sigue de la reacción.

Etapas D : 1-(4-Aminobutil)-2-hidroxi-ciclopentanoato de bencilo

- 20 En un matraz, se disuelve la mezcla de nitruros (Rac)-trans y (Rac)-cis (20,64 g ; 62,3 mmoles) y trifenilfosfina (24,4 g ; 93 mmoles ; 1,5 eq.) en 500 mL de THF. La disolución se agita 1 hora a 50°C. Se añade agua (10 mL ; 556 mmoles ; 9 eq.). El medio de reacción se agita 4 horas a 50°C y se concentra a sequedad. El resto aceitoso se solubiliza en 250 mL de éter y la fase orgánica se extrae 2 veces con 120 mL de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se lava con 100 mL de éter. El pH de la fase acuosa se lleva a 12-13 por adición de
- 25 potasa sólida. La fase acuosa se extrae 3 veces con 250 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 100 mL de agua y 100 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra.
- El producto esperado, obtenido en la forma de una mezcla cis/trans, se utiliza tal cual en lo que se sigue de la reacción.

Etapa E : 1-(4-{[Benciloxi]carbonil}amino}butil)-2-hidroxi-ciclopentanoato de bencilo

En un matraz, el producto obtenido en la etapa anterior (62,3 mmoles) se disuelve en 160 mL de dioxano. Se añade una disolución acuosa de carbonato de sodio (13,16 g ; 124 mmoles ; 2 eq.) en 160 mL de agua. A 0°C, añadir lentamente la disolución de cloroformiato de bencilo (12 mL ; 84,4 mmoles ; 1,35 eq.) en 30 mL de dioxano. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas y se concentra parcialmente. La fase acuosa se extrae 2 veces con 250 mL de éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan, se secan, se filtran y se concentran.

El producto se purifica en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo : gradiente 9/1 a 2/8) para dar lugar al producto esperado en forma de un aceite amarillo.

10 Etapa F : 1-(4-{[Benciloxi]carbonil}amino}butil)-2-[(metilsulfonyl)oxi-ciclopentanoato de bencilo (diastereoisómero cis racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa F del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

El diastereoisómero cis es el primero en el orden de elución.

15 Etapa G : 2-(Acetiltio)-1-(4-{[benciloxi]carbonil}amino}butil)-ciclopentanoato de bencilo (diastereoisómero trans racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa G del ejemplo 1, a partir del compuesto cis obtenido en la etapa anterior.

20 Etapa H : Ácido 1-(4-aminobutil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero trans racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas I y J del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Microanálisis elemental	C	H	N	S
Calculado %	43,5	6,08	4,23	9,68
Encontrado %	43,9	6,24	4,22	9,59

EJEMPLO 8 : Ácido 1-(4-aminobutil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

Etapa A : 1-(4-{[Benciloxi]carbonil}amino}butil)-2-[(metilsulfonyl)oxi-ciclopentanoato de bencilo (diastereoisómero trans racémico)

- 5 El producto esperado es el otro diastereoisómero obtenido en la etapa F del ejemplo 7 (diastereoisómero trans).

Etapa B : Ácido 1-(4-aminobutil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

- 10 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas G, I y J del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Microanálisis elemental	C	H	N	S
Calculado %	43,5	6,08	4,23	9,68
Encontrado %	43,56	6,26	4,13	9,36

EJEMPLO 9 : Ácido 1-(4-aminobutil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis enantio 1)

Etapa A : 2-(Acetiltio)-1-(4-{[benciloxi]carbonil}amino}butil)-ciclopentanoato de bencilo (diastereoisómero cis, enantio 1)

- 15 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas G y H del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del ejemplo 8.
El enantio 1 es el *primero* en el orden de elución.

Etapa B : Ácido 1-(4-aminobutil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis, enantio 1)

- 20 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas I y J del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 218$ de acuerdo con la estructura esperada.

**EJEMPLO 10 : Ácido 1-(4-aminobutil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico,
trifluoroacetato (diastereoisómero cis enantio 2)**

Etapa A : 2-(Acetiltio)-1-(4-{[benciloxi]carbonil}amino}butil)-ciclopentanoato de bencilo
(diastereoisómero cis, enantio 2)

El producto esperado es el otro enantiómero obtenido en la etapa A del ejemplo 9.

Etapa B : Ácido 1-(4-aminobutil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato
(diastereoisómero cis, enantio 2)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas I y J del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 218$ de acuerdo con la estructura esperada

**EJEMPLO 11 : Ácido 1-[(4-aminometil)bencil]-2-mercaptociclopentanocarboxílico,
trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)**

Etapa A : 1-(4-Bromometil)bencil]-2-oxo-ciclopentanoato de bencilo

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 7, a partir de 2-oxo-ciclopentanoato de bencilo y de 1,4-dibromometilbenceno.

Etapa B : 1-(4-Bromometil)bencil]-2-hidroxi-ciclopentanoato de bencilo (diastereoisómero trans racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa E del ejemplo 1, seguido de una separación diastereoisomérica del compuesto así obtenido por cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla ciclohexano / acetato de etilo (gradiente 90/10 a 65/35).

El diastereoisómero trans es el primero en el orden de elución.

Etapa C : *Ácido 1-[(4-aminometil)bencil]-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)*

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas C a H del ejemplo 7, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

- 5 Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 266,1$ de acuerdo con la estructura esperada

EJEMPLO 12 : *Ácido 2-mercapto-1(piperidin-4-ilmetil)-ciclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero trans racémico)*

Etapa A : *4-({1-[(Benciloxi)carbonil]-2-hidroxi-ciclopentil}metil)-1-piperidinacarboxilato de bencilo (diastereoisómero cis racémico)*

- 10 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A y B del ejemplo 7 a partir de 2-oxo-ciclopentanoato de bencilo y de 4-bromometil-1-piperidinacarboxilato de bencilo.

El diastereoisómero cis es el segundo en el orden de elución.

- 15 **Etapa B :** *4-({1-[(Benciloxi)carbonil]-2-[(metilsulfonyl)oxi]ciclopentil}metil)-1-piperidinacarboxilato de bencilo (diastereoisómero cis racémico)*

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa F del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Etapa C : *Ácido 2-mercapto-1-(piperidin-4-ilmetil)-ciclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero trans racémico)*

- 20 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas G, I y J del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Microanálisis elemental	C	H	N	S
Calculado %	47,05	6,2	3,92	8,97
Encontrado %	47,12	6,52	4,03	7,6

EJEMPLO 13 : Ácido 2-mercapto-1(piperidin-4-ilmetil)-ciclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

Etapa A : 4-({1-[(Benciloxi)carbonil]-2-[(metilsulfonil)oxi]ciclopentil}metil)-1-piperidinacarboxilato de bencilo (diastereoisómero trans racémico)

- 5 El producto esperado es el otro diastereoisómero obtenido en la etapa B del ejemplo 12 (diastereoisómero trans).

Etapa B : Ácido 2-mercapto-1-(piperidin-4-ilmetil)-ciclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

- 10 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas G, I y J del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Microanálisis elemental	C	H	N	S
Calculado %	47,05	6,2	3,92	8,97
Encontrado %	46,58	6,24	4,02	7,78

EJEMPLO 14 : Ácido 1-(5-aminopentil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero trans racémico)

Etapa A : 1-(5-{[(Benciloxi)carbonil]amino}pentil)-2-hidroxi-ciclopentanoato de bencilo

- 15 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A a E del ejemplo 7, a partir de 2-oxo-ciclopentanoato de bencilo y de 1,5-dibromopentano.

Etapa B : 1-(5-{[(Benciloxi)carbonil]amino}pentil)-2-[(metilsulfonil)oxi]-ciclopentanoato de bencilo (diastereoisómero cis racémico)

- 20 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa F del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

El diastereoisómero cis es el *segundo* en el orden de elución.

Etapas C : Ácido 1-(5-aminopentil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato
(diastereoisómero trans racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas G, I y J del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

- 5 Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 232,1$ de acuerdo con la estructura esperada.

EJEMPLO 15 : Ácido 1-(5-aminopentil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico,
trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

Etapas A : 1-(5-{[Benciloxi]carbonil}amino}pentil)-2-[(metilsulfonyl)oxi-ciclopentanoato] de
bencilo (diastereoisómero trans racémico)

- 10 El producto esperado es el otro diastereoisómero obtenido en la etapa B del ejemplo 14
(diastereoisómero trans).

Etapas B : Ácido 1-(5-aminopentil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato
(diastereoisómero cis racémico)

- 15 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas G, I y J del
ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Microanálisis elemental	C	H	N	S
Calculado %	45,21	6,42	4,06	9,28
Encontrado %	45,41	6,76	4,1	9,75

EJEMPLO 16 : Ácido 2-mercapto-1-(2-piperidin-4-iletil)-ciclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

Etapas A : 4-(2-{1-[(Benciloxi)carbonil]-2-hidroxi-ciclopentil}etil)-1-piperidinacarboxilato de bencilo

- 5 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A y B del ejemplo 7 a partir de 2-oxo-ciclopentanoato de bencilo y de 4-(2-bromoetil)-1-piperidinacarboxilato de bencilo.

El diastereoisómero trans es el primero en el orden de elución.

- 0 *Etapas B : 4-(2-{1-[(Benciloxi)carbonil]-2-[(metilsulfonil)oxi]ciclopentil}etil)-1-piperidinacarboxilato de bencilo (diastereoisómero trans racémico)*

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa F del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Etapas C : Ácido 2-mercapto-1-(2-piperidin-4-iletil)-ciclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

- 5 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas G, I y J del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 258$ de acuerdo con la estructura esperada.

EJEMPLO 17 : Ácido 2-mercapto-1-(piridin-3-ilmetil)-ciclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

- 10 *Etapas A : 2-Oxo-1-(3-piridilmetil)ciclopentanocarboxilato de bencilo*

En un matraz de tres bocas de 1L equipado con una agitación magnética y un refrigerante, bajo atmósfera inerte de nitrógeno, se pone en suspensión hidruro de potasio 32% (25 g ; 200 mmoles ; 1,1 eq.) en una mezcla de THF anhidro (200 mL). Se enfría el medio de reacción a -78°C y se añade gota a gota 2-oxociclopentanoato de bencilo (39,7 g ; 182 mmoles)

manteniendo la temperatura inferior a -78°C . El medio de reacción se agita 1 hora a temperatura ambiente. A la disolución amarilla transparente, se añade una disolución de 3-(clorometil)-piridina base (38,7g ; 226 mmoles ; 1,24 eq.) en 100 mL de THF anhidro. El medio de reacción se agita a reflujo durante 12 horas. Después de haber vuelto a temperatura ambiente, se evapora el medio de reacción a sequedad y se recoge con 80 mL de agua y 500mL de acetato de etilo. La fase acuosa se extrae 3 veces con 50 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran.

El producto se purifica en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla diclorometano/etanol (gradiente 98/2 a 95/5) para dar lugar al producto esperado en forma de un aceite amarillo.

Etapas B : 2-Hidroxi-1-(3-piridilmetil)ciclopentanocarboxilato de bencilo (diastereoisómero trans racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa E del Ejemplo 1.

El producto se purifica en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla diclorometano/acetato de etilo (gradiente 7/3 a 5/5) para dar lugar al producto esperado en forma de un aceite incoloro.

El diastereoisómero trans es el segundo en el orden de elución.

Etapas C : Ácido 2-mercapto-1-(piridin-3-ilmetil)-ciclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas F, G, I y J del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Microanálisis elemental	C	H	N	S
Calculado %	47,86	4,59	3,99	9,13
Encontrado %	45,85	4,93	3,85	7,26

Espectro CAD/MS/MS de $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238,1$ de acuerdo con la estructura esperada.

EJEMPLO 18 : Ácido 2-mercapto-1-(2-piridin-2-iletíl)-ciclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

Etapa A : 2-Oxo-1-(2-piridin-2-iletíl)ciclopentanocarboxilato de bencilo

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 17, a partir de 2-oxo-ciclopentanoato de bencilo y de 2-piridin-2-iletanil metano sulfonato.

Etapa B : 2-Hidroxi-1-(2-piridin-2-iletíl)ciclopentanocarboxilato de bencilo (diastereoisómero trans racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del ejemplo 17. El diastereoisómero trans es el segundo en el orden de elución.

Etapa C : Ácido 2-mercapto-1-(2-piridin-2-iletíl)-ciclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas F, G, I y J del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Microanálisis elemental	C	H	N	S
Calculado %	49,31	4,97	3,83	8,78
Encontrado %	45,54	5,11	3,48	7,56

Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 252,1$ de acuerdo con la estructura esperada.

EJEMPLO 19 : Ácido 1-[(6-aminopiridin-3-ilmetil)]-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

Etapa A : 2-Oxo-ciclopentanoato de terc-butilo

1) Adipato de di-terc-butilo :

En una disolución de terc-butanol (3,27 L; 34,4 moles – 10eq), de piridina (800 mL; 10,32 moles – 3eq) en 3 L de tolueno anhidro, se vierte, gota a gota, a temperatura ambiente, cloruro de

adipoilo (629,8g ; 3,44 moles). El medio de reacción se lleva a 70°C, con agitación, durante una noche.

Después de enfriar, el precipitado de cloruro de piridinio se filtra y se lava con tolueno. La fase toluénica se lava con una disolución de ácido clorhídrico N (4x500mL), una disolución de carbonato de sodio al 10% (1x500mL), con agua (1x500mL) y con una disolución saturada de cloruro de sodio (1x500mL).

La fase orgánica se seca, se filtra y se evapora.

El aceite bruto obtenido se purifica por destilación fraccionada bajo presión reducida (100°C / 2.10^{-2} mmHg) .

2) 2-Oxo-ciclopentanoato de terc-butilo

En una suspensión de NaH (108,54g al 60%; 2,71 moles – 2,15eq) en 1,1L de tolueno anhidro, se vierten, a temperatura ambiente, terc-butanol (5,66 mL ; 0,06 moles – 0,05eq) así como 14g de adipato de di-terc-butilo. El medio de reacción se lleva a reflujo. A esta temperatura, se vierte, gota a gota, una disolución de adipato de di-terc-butilo (324,6g ; 1,26 moles) en disolución en 500mL de tolueno anhidro, controlando la liberación gaseosa.

Duración aproximada de la adición : 3 horas.

Nota : se advierte una ganancia importante de masa del medio de reacción durante la adición del adipato de di-terc-butilo pero que evoluciona hacia una suspensión.

Una vez que la adición ha terminado, el medio de reacción se mantiene a reflujo durante 5 horas.

Después de enfriar, el medio de reacción se hidroliza, a 0°C, con una disolución de ácido acético al 10% (1L). Se decanta la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con tolueno (300ml). Las fases toluénicas reagrupadas se lavan con agua (2x300ml) y con una disolución saturada de cloruro de sodio (300ml).

La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora.

El aceite anaranjado se purifica por destilación fraccionada bajo presión reducida (65-70°C / 1.10^{-1} mmHg) .

Etapa B : 1-({6-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}metil)-2-oxociclopentanocarboxilato de *tert*-butilo

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 17, a partir de 2-oxo-ciclopentanoato de *tert*-butilo y de [5-(clorometil)piridin-2-il]carbamato de *tert*-
5 butilo.

Etapa C : 1-({6-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}metil)-2-hidroxi-ciclopentano-carboxilato de *tert*-butilo

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del ejemplo 17.

El producto se purifica en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla
10 diclorometano/etanol (gradiente 98/2 a 95/5) para dar lugar al producto esperado en forma de un aceite incoloro.

El diastereoisómero *trans* es el segundo en el orden de elución.

Etapa D : 1-({6-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}metil)-2-[(*metilsulfonil*)oxi]-ciclopentanocarboxilato de *tert*-butilo (*diastereoisómero trans racémico*)

15 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa F del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Etapa E : Ácido 1-[(6-aminopiridin-3-ilmetil)]-2-(acetiltio)-ciclopentanocarboxílico (*diastereoisómero cis racémico*)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa G del ejemplo 1, a
20 partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Etapa F : *Ácido 1-[(6-aminopiridin-3-ilmetil)]-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)*

Desprotección de las funciones ácido y amino :

A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (2,40g ; 4,72 mmoles) en 20 mL de CH₂Cl₂ anhidro, se añade gota a gota, a temperatura ambiente, una disolución de HCl/Dioxano 4M (35,5 mL ; 141,6 mmoles; 30eq). Se abandona el medio de reacción con agitación a temperatura ambiente hasta la desprotección de las dos funciones (amino y ácido - controlado por LC/MS – duración aproximada : 1 noche) y se evaporan los disolventes.

Desprotección del tiol :

Se recoge el producto de evaporación con mL de una disolución acuosa HCl 4M, y se lleva a 45°C durante horas. Se diluye el medio de reacción con mL de agua y se liofiliza.

El producto se purifica en BIOGEL P2 utilizando como eluyente una mezcla agua/acetonitrilo (1/1). Se liofilizan las fracciones que contienen el producto esperado.

Espectro CAD/MS/MS de [M+H]⁺ = 253,1 de acuerdo con la estructura esperada.

EJEMPLO 20 : *Ácido (1R, 2S, 1'R, 2'S)-2,2'-disulfanodiilbis[1-(3-aminopropil)-ciclopentanocarboxílico, dihidrocloruro*

Se lleva a 65°C durante una noche, una disolución del compuesto descrito en la etapa J del ejemplo 1 (0,44g ; 1,39 mmoles) en 3 mL de hidróxido de sodio N. Después de enfriar, se neutraliza el medio de reacción con 3 mL de una disolución de ácido clorhídrico N.

El producto se purifica en BIOGEL P2 utilizando como eluyente una mezcla agua/acetonitrilo (1/1). Se liofilizan las fracciones que contienen el producto esperado.

Microanálisis elemental	C	H	N	S	Cl-
Calculado %	45,28	7,18	5,87	13,43	14,85
Encontrado %	45,31	6,83	5,94	13,32	14,54

EJEMPLO 21 : Ácido (1R, 2S)-1-[3-(dimetilamino)propil]-2-mercaptociclopentano-carboxílico, trifluoroacetato

Etapa A : Ácido (1R, 2S, 1'R, 2'S)-2,2'-disulfanodiilbis[1-(3-(dimetilamino)propil)-ciclopentanocarboxílico]

- 5 A una disolución del compuesto obtenido en el ejemplo 20 (0,57g ; 0,70 mmoles) en 4,5 mL de ácido fórmico, se añaden gota a gota, a temperatura ambiente, 0,2 mL de una disolución acuosa al 37% de formaldehído. Se lleva el medio de reacción con agitación a reflujo durante una hora. Después de enfriar, se diluye el medio de reacción con 10mL de agua y se evaporan los disolventes. El producto se utiliza sin purificación en la etapa siguiente.
- 10 *Etapa B : Ácido (1R, 2S)- 1-[3-(dimetilamino)propil]-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato*

A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior en 35 mL de una mezcla agua/THF (1/1), se añaden gota a gota, a temperatura ambiente, 2 mL de tributilfosfina. Se lleva el medio de reacción con agitación a 50°C durante una noche. Después de enfriar, se diluye el medio de
15 reacción con 100 mL de agua y se lava la fase acuosa con éter (3x25mL). Se evapora la fase acuosa.

El producto bruto se purifica por HPLC preparativa en columna Kromasyl (1Kg- 600mnx60mn – 70ml/min) utilizando como fase móvil una mezcla agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético (85/15/0,1).

- 20 Se liofilizan las fracciones que contienen el producto esperado.

Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 232,1$ de acuerdo con la estructura esperada

EJEMPLO 22 : Ácido 1-[3-(metilamino)propil]-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

Etapa A : 2-[(Metilsulfonyl)oxi]-1-(3-piridilmetil)ciclopentanocarboxilato de bencilo (diastereoisómero trans racémico)

- 5 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A, B y C del ejemplo 17, a partir de 2-oxo-ciclopentanoato de bencilo y de 3-[[[(benciloxi)carbonil](metil)amino]propil metanosulfonato.

El diastereoisómero trans es el segundo en el orden de elución.

10 *Etapa B :* Ácido 1-[3-(metilamino)propil]-2-mercaptociclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas G, I y J del ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 218,1$ de acuerdo con la estructura esperada.

15 **EJEMPLO 23 :** Ácido 2-mercapto-1-(azetidin-3-ilmetil)-ciclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)

Etapa A : 3-({1-(terc-Butiloxycarbonil)-2-hidroxi-ciclopentil}metil)-1-azetidina carboxilato de bencilo

- 20 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A y B del ejemplo 7 a partir de 2-oxo-ciclopentanoato de bencilo y de 3-[[[(metilsulfonyl)oxi]metil}azetidina-1-carbamato de terc-butilo.

Etapa B : 3-({1-(terc-Butiloxycarbonil)-2-[(metilsulfonyl)oxi]ciclopentil}metil)-1-azetidina carboxilato de bencilo (diastereoisómero trans racémico)

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa D del ejemplo 19, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

El producto se purifica en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla diclorometano/acetato de etilo (gradiente 9/1 a 8/2) para dar lugar al producto esperado en forma de un aceite incoloro.

El diastereoisómero trans es el segundo en el orden de elución.

- 5 Etapa C : *Ácido 2-mercapto-1-(azetidin-3-ilmetil)-ciclopentanocarboxílico, trifluoroacetato (diastereoisómero cis racémico)*

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa F del ejemplo 19, a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

Espectro CAD/MS/MS de $[M+H]^+ = 216,1$ de acuerdo con la estructura esperada.

10

ESTUDIO FARMACOLÓGICO

EJEMPLO 24 : Inhibición de TAFIa

15

TAFI humano purificado (25 ng) se activa por adición del complejo trombina-trombomodulina en presencia de cloruro de calcio. La reacción se para después de 20 minutos de incubación a 20°C por la adición del inhibidor irreversible de la trombina PPACK (TAFI Activity Kit, American Diagnostica).

20

El compuesto a ensayar se añade a la disolución de TAFIa (3,2 nM) y se incuba durante 5 minutos a 20°C. Se añade un sustrato cromógeno de TAFIa y se incuba durante 30 minutos a 37°C. La reacción enzimática se para por la adición de ácido sulfúrico (TAFI Activity Kit, American Diagnostica). La densidad óptica (DO) de la disolución se mide a 490 nm mediante un espectrofotómetro (Spectramax, Molecular Devices). El valor de DO de un pocillo que contiene los reactivos sin TAFI se sustrae de todos los valores de DO medidos. El porcentaje de inhibición de TAFIa a una concentración dada del compuesto a ensayar se determina mediante la fórmula siguiente :

$$\% \text{ inhibición} = 100 - [(DO \text{ compuesto} \times 100) / DO \text{ vehículo}]$$

La concentración del compuesto de la invención que inhibe 50% de la actividad enzimática de TAFIIa (CI₅₀) se calcula a partir de los porcentajes de inhibición de los valores de DO medidos para concentraciones crecientes del compuesto a ensayar mediante una regresión no lineal según una ecuación de cuatro parámetros sigmoidal (efecto-dosis). Las CI₅₀ obtenidas con los compuestos representativos de la invención se muestran en la tabla siguiente en nM :

Compuesto	CI ₅₀ (nM)
Ejemplo 1	6,7 ± 0,6
Ejemplo 2	22 ± 6
Ejemplo 3	7,4 ± 1,1
Ejemplo 6	14 ± 2
Ejemplo 8	178 ± 11
Ejemplo 10	81 ± 16
Ejemplo 13	184 ± 22
Ejemplo 20	186 ± 26

EJEMPLO 25 : Composición farmacéutica (comprimido)

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con una dosis de 10 mg :

Compuesto de uno de los Ejemplos 1 a 23	10 g
Hidroxipropilcelulosa.....	2 g
Almidón de trigo.....	10 g
Lactosa	100 g
Estearato de magnesio.....	3 g
Talco	3 g

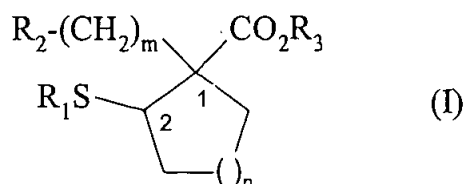
EJEMPLO 26 : Disolución inyectable

Fórmula de preparación para 10 ml de disolución :

Compuesto de uno de los Ejemplos 1 a 23	20 mg
Alteplasa	10 mg

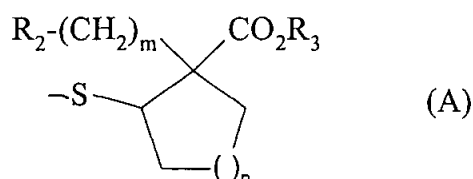
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) :



en la que :

- 5 R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo de fórmula COR_4 en la que R_4 representa un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un grupo arilo, o bien R_1 representa un grupo de fórmula (A) :



- 10 R_2 representa un grupo de fórmula NR_5R_6 en la que R_5 y R_6 , idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o bien R_2 representa un grupo heterocíclico nitrogenado, arilo o heteroarilo,

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,

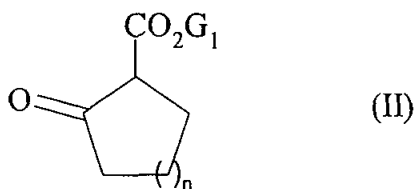
m representa un número entero comprendido entre 1 y 6,

n representa 0, 1 ó 2,

- 15 sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.

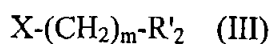
2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que R_2 representa un grupo amino o piridilo.
4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R_3 representa un átomo de hidrógeno.
5. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que m representa 3.
6. Compuesto de fórmula (I) una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que n representa 1.
7. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, elegido entre :
 - ácido (1*R*, 2*S*)-1-(3-aminopropil)-2-mercaptociclopentanocarboxílico, así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, y
 - ácido (1*R*, 2*S*)-2-acetiltio-1-(3-aminopropil)-ciclopentanocarboxílico, así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.
8. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 a partir del compuesto de fórmula (II) :



en la que n representa 0, 1 ó 2, y G_1 representa un grupo protector de la función carboxi,

que se pone a reaccionar con un compuesto de fórmula (III) :

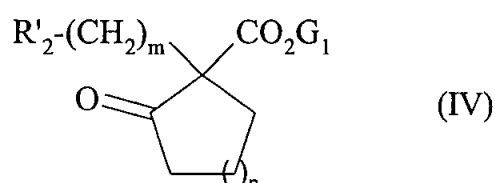


en la que X representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, un átomo de halógeno o un grupo triflato, tosilato o mesilato,

m representa un número entero comprendido entre 1 y 6,

- 5 y R'₂ representa un grupo de fórmula NR'₅R'₆ en la que R'₅ y R'₆, idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo protector de la función amino o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o bien R'₂ representa un grupo heterocíclico nitrogenado sustituido opcionalmente con un grupo protector de la función amino o bien R'₂ representa un grupo arilo o heteroarilo,

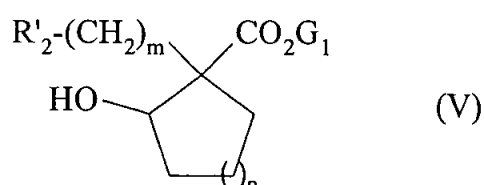
para dar lugar al compuesto de fórmula (IV) :



- 10 en la que R'₂, G₁, m y n son tales como se han definido anteriormente,

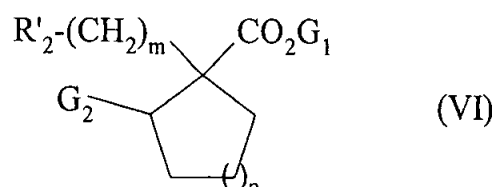
que se somete a un agente reductor de la función oxo,

para dar lugar a un compuesto de fórmula (V) :



en la que R'₂, G₁, m y n son tales como se han definido anteriormente,

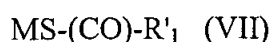
- 15 que se pone a reaccionar con cloruro de mesilo, cloruro de tosilato, anhídrido triflico o un reactivo de halogenación, para dar lugar al compuesto de fórmula (VI) :



en la que R'₂, G₁, m y n son tales como se han definido anteriormente, y G₂ representa un grupo mesilato, tosilato, triflato o un átomo de halógeno,

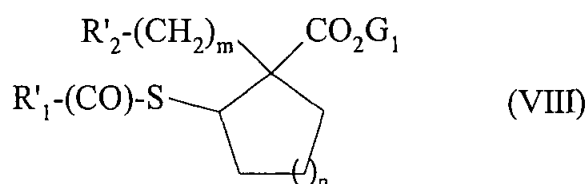
del que se separan los diastereoisómeros, cuando se desea obtener un compuesto de fórmula (I) en la forma de un único diastereoisómero,

y que se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VII) :



5 en la que M representa potasio, sodio o litio, y R'_1 representa un grupo alquilo o arilo,

para dar lugar al compuesto de fórmula (VIII) :



en la que R'_1 , R'_2 , G_1 , m y n son tales como se han definido anteriormente,

10 del que se separan los enantiómeros por cromatografía quiral, cuando se desea obtener un compuesto de fórmula (I) en la forma de un único enantiómero,

y del que se desprotegen, llegado el caso, las funciones tiol, amino y carboxi, para dar lugar al compuesto de fórmula (I),

que se pone a reaccionar, cuando se desea obtener una sal de adición del compuesto de fórmula (I) a un ácido farmacéuticamente aceptable, con el ácido correspondiente.

15 9. Composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada porque contiene además un fibrinolítico.

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10 en forma inyectable, caracterizada porque el fibrinolítico se elige entre tPA recombinante, uPA recombinante y estreptoquinasa.
12. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la fabricación de medicamentos útiles para la prevención o el tratamiento de infarto de miocardio, de arteritis de los miembros inferiores, de trombosis venosa, de embolia pulmonar, de accidentes vasculares cerebrales, de aneurismas aórticos o de demencias.
13. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la fabricación de medicamentos útiles para el tratamiento de infarto de miocardio o de accidentes vasculares cerebrales, en asociación con un fibrinolítico.
14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 útil para la prevención o el tratamiento de infarto de miocardio, de arteritis de los miembros inferiores, de trombosis venosa, de embolia pulmonar, de accidentes vasculares cerebrales, de aneurismas aórticos o de demencias.
15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 útil para el tratamiento de infarto de miocardio o de accidentes vasculares cerebrales, en asociación con un fibrinolítico.

ANEXO No. 7

COMPROBANTE DE PAGO DE LA TASA DE PRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD + TASA DE PRIORIDAD

**NUEVOS DERIVADOS DE ÁCIDO 2 -
MERCAPTOCICLOPENTANOCARBOXILICO, SU PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS
CONTIENEN.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 51,298
FECHA : JUNIO 25 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-077072- -00000-0000

Fecha 2010-06-25 16:12:34 Dep 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 2 PATENTES Evs 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios 148

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353169084	25/06/2010	. 709,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	155,000.00
	TOTAL :	\$ 155,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

147

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 51,297
FECHA : JUNIO 25 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-077072- -00000-0000

Fecha. 2010-06-25 16.12 34 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 2 PATENTES Eve 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 148

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353169084	25/06/2010	709,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 51,301
FECHA : JUNIO 25 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-077072- -00000-0000

Fecha 2010-06-25 16 12 34 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 148

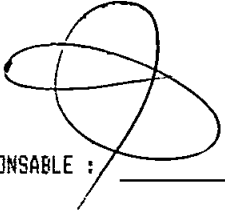
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353169132	25/06/2010	130,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
5 50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	130,000.00
	TOTAL :	\$ 130,000.00

SON: CIENTO TREINTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-077072- -00000-0000

Fecha 2010-06-25 16:12:34 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 2 PAENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act: 411 PRESENTACION Folios: 148

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ☒ Indicación que se solicita una patente.
 - ☒ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☒ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
 - ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RAMIREZ PIÑA JULIO CESAR
Apoderado(a) y/o Representante de
LES LABORATOIRES SERVIER

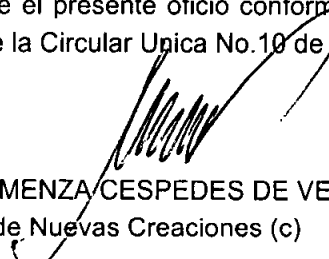
REFERENCIA	Radicación No.	10 077072
	Trámite	2
	Evento	1
	Actuación	430
	Oficio No.	09181

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

1. Debe allegar el poder otorgado al abogado que aparece en la solicitud como apoderado, con el lleno de los requisitos exigidos en el Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.
2. Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el(los) inventor(s) al(los) solicitante(s) o a su(s) causante(s) (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 JUL. 2010
adpa11