

PETITORIO

02 112091 00

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 02112091 00000000

Folios: 152

Fecha (IMP): 2002-12-10 17:22:45

Radicación

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

②

SOLICITANTE

(71)

Nombre: SCHERING CORPORATION

Dirección: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033
Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: New Jersey, Estados Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Avda 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 634-1500

Fax: 376-2211

E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Brá TP 74.295

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: SAMUEL CHACKALAMANNIL, MARIAPPAN CHELLIAH, YAN XIA.

Dirección: 601 Commons at Kingswood, East Brunswick, New Jersey 08816; 42K Reading Road, Edison, New Jersey 08817; 137 Christie Street, Edison, New Jersey 08820, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE, INDIA; ESTADOUNIDENSE

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US01/19025

Fecha Junio 13, 2001

Publicación Internacional No. WO 01/96330

Fecha Diciembre 20, 2001

⑥

Título (54)

ANTAGONISTAS RECEPTORES DE TROMBINA

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 407/00, A61K31/163

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 15, 2000

(31) Número de Solicitud

60/211,724

⑨

Comprobante de pago No. 82,161

Fecha 08-12-02

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ 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 las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☒ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Búsqueda Internacional,

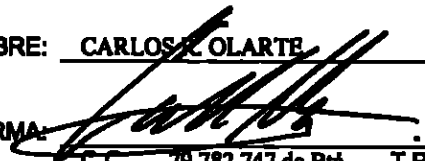
11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS E. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 de Bta T.P. 74295



3
4

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02112091 00000000 Folios: 152
VIT : 80017606 Fecha (VIT): 2002-12-10 17:22:45

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 02,161
FECHA : DICIEMBRE 6 DE 2002

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC
Secundaria: PARA OTORGAR DE MARCA REGISTRADA

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7773076	06/12/2002	20,670,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REITISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	378,000.00

SOM: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

64

Traducción ficial No. 02-899

Efectuada el día 20 de agosto de 2002, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de María del Pilar Iglesias, Traductora e Intérprete Oficial por Resolución No. 819 del 15 de abril de 1971 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

Traducción de las autenticaciones notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **SCHERING CORPORATION** a **CARLOS REINALDO OLARTE Y/O ALVARO CORREA ORDOÑEZ**, documento éste que viene en español y se explica por sí solo.

La firma y cargo de Edward H. Mazer como Funcionario Autorizado de la compañía arriba citada fueron debidamente certificados por el Notario Público Norma Gallina del Estado de Nueva Jersey, según consta en la Certificación Notarial, que también viene en español y que fue firmada por dicho Notario el 2 de agosto de 2002, quien tuvo a la vista la Escritura de Constitución de la Compañía reformada el 4 de abril de 1996 y el Certificado de Constitución de esta Compañía actualizado al 16 de junio de 1997.

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
CIRCULO ME CONSTA QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

09 DIC 2002

BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
NORMA GALLINA DE BALTIMORE
NOTARIA ONCE (11)

M. P. Iglesias
María del Pilar Iglesias
TRADUCTORA E
INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 819 del 15 de abril de 1971

7
5

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por Norma Gallina

3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Estado de Nueva Jersey.

4. Lleva el sello del mencionado Notario Público
Se certificó

5. En Trenton, Nueva Jersey 6. El 9 de agosto de 2002

7. Por parte de John E McCormac, CPA, Tesorero de Nueva Jersey.

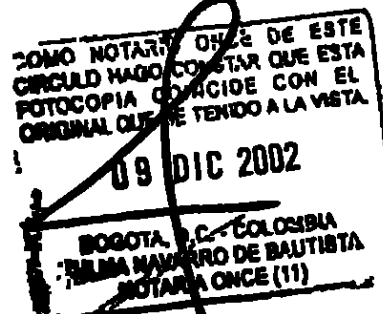
8. Bajo el Número A156329.

9. Sello del Estado de Nueva Jersey

10. Firmado por John E McCormac

Es traducción fiel y completa efectuada por:

Maria del Pilar Iglesias
María del Pilar Iglesias
C.C. 41.339.183 de Bogotá



Maria del Pilar Iglesias
María del Pilar Iglesias
C. C. 41.339.183 de Bogotá
intérprete Oficial según Resolución No. 819.
16 de Abril de 1971 del Ministerio de Justicia

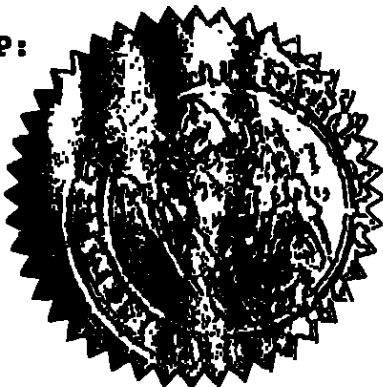
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

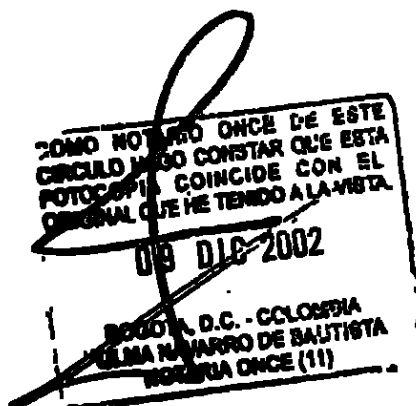
1. **COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA**
2. **THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
NORMA GALLINA**
3. **ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY**
4. **BEARS THE SEAL/STAMP OF:
NORMA GALLINA, NOTARY**

CERTIFIED

5. **AT TRENTON, NEW JERSEY**
6. **THE 9TH DAY OF AUGUST 2002**
7. **BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER**
8. **NO. A156329**
9. **SEAL/STAMP:**
10. **SIGNATURE**



John E McCormac



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
MEMBERS OF THE FIRM
BAKER & MCKENZIE
ATTORNEYS AT LAW

Av 82 No. 10-82, 8TH FLOOR
BOGOTA, D.C. COLOMBIA
TELEPHONE (57-1) 634-1500
FACSIMILE (57-1) 376-2211
NIT 860.068.840-3
OFFICE: BOGOTA@BAKERNET.COM
WWW.BAKERNET.COM

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

SCHERING CORPORATION

located in
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033
United States of America

declares that it hereby grants to

CARLOS REINALDO OLARTE ANDOR

ALVARO CORREA ORDOÑEZ

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Patents of Invention, Patents for Utility Models, Industrial Design Registrations, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address.

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandataries sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the patents, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in
Kenilworth, New Jersey, USA

On the 2nd day of August

2002


(Signature) **Edward H. Mazer**
Duly Authorized Officer

PODER

La abajo firmada.

SCHERING CORPORATION

domiciliada en
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033
Estados Unidos de America

declara por el presente otorgar a

CARLOS REINALDO OLARTE Y/O

ALVARO CORREA ORDOÑEZ

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de:

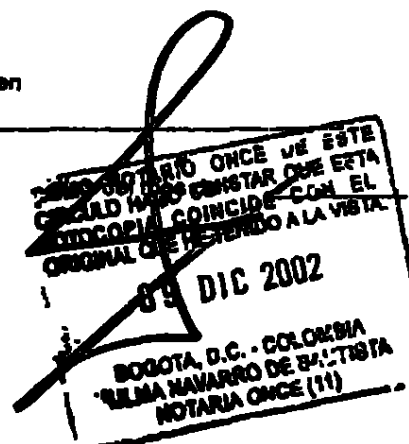
Patentes de Invencción, Patentes de Modelo de Utilidad, Registro de Diseños Industriales, fusiones, cambios de nombre, cesiones, presentación y trámite de oposiciones, cambios de dirección.

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, obter impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, declarar y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir al presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

A los

2002



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
MEMBERS OF THE FIRM
BAKER & MCKENZIE
ATTORNEYS AT LAW

AV 82 No. 10-82, 8TH FLOOR
BOGOTA, D.C. COLOMBIA
TELEPHONE (57-1) 634-1500
FACSIMILE (57-1) 376-2211
NTT 860.068.840-3
OFFICE.BOGOTA@BAKERNET.COM
WWW.BAKERNET.COM

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 2nd day of August
2002, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That Edward H. Maxer
of legal age and domiciled in Millburn, New Jersey
United States of America
set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has
legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as
Duly Authorized Officer
of the judicial person

4. That the judicial person
SCHERING CORPORATION
having its home office in 2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, New Jersey 07033, USA

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for
which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate
purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her
representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic
documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically,
giving their dates and their origin or source:

Certificate of Incorporation, as amended, dated
April 4, 1996
Certificate of Restated Incorporation filed
June 16, 1997

Norma Gallina
Notary Public

NORMA GALLINA
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires June 27, 2005

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 2 dias del mes de Agosto
de 2002, el suscrito Notario

DA FE

1. Que Edward H. Maxer
mayor y domiciliado en Millburn, New Jersey
United States of America
suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento.

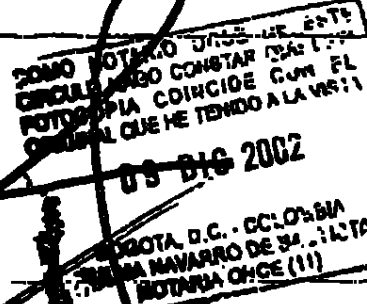
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de Duly Authorized Officer
de la persona jurídica

4. Que la persona jurídica
SCHERING CORPORATION
con sede en 2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, New Jersey 07033, USA

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que
el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre
los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que
ostenta, y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y
que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su
origen o procedencia:



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
20 December 2001 (20.12.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/96330 A2

(51) International Patent Classification: C07D 405/00

(21) International Application Number: PCT/US01/19025

(22) International Filing Date: 13 June 2001 (13.06.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/211,724 15 June 2000 (15.06.2000) US

DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UZ, VN, YU, ZA.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant: SCHERING CORPORATION [US/US];
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

Declaration under Rule 4.17:

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(II)) for all designations

(72) Inventors: CHACKALAMANNIL, Samuel; 79 Stratford Road, East Brunswick, NJ 08816 (US). CHELLIAH, Mariappan; 42K Reading Road, Edison, NJ 08817 (US). XIA, Yan; 137 Christie Street, Edison, NJ 08820 (US).

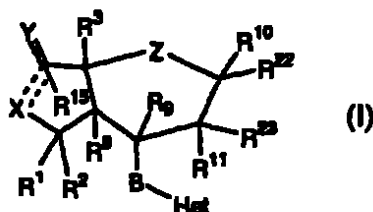
Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ,

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: THROMBIN RECEPTOR ANTAGONISTS



5

THROMBIN RECEPTOR ANTAGONISTS

10

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to nor-seco himbacine derivatives useful as thrombin receptor antagonists in the treatment of diseases associated with thrombosis, atherosclerosis, restenosis, hypertension, angina pectoris, arrhythmia, heart failure, cerebral ischemia, stroke, neurodegenerative diseases and cancer. Thrombin receptor antagonists are also known as protease activated receptor (PAR) antagonists. The compounds of the invention also bind to cannabinoid (CB₂) receptors and are useful in the treatment of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, diabetes, osteoporosis, renal ischemia, cerebral stroke, cerebral ischemia, nephritis; inflammatory disorders of the lungs and gastrointestinal tract, and respiratory tract disorders such as reversible airway obstruction, chronic asthma and bronchitis. The invention also relates to pharmaceutical compositions containing said compounds.

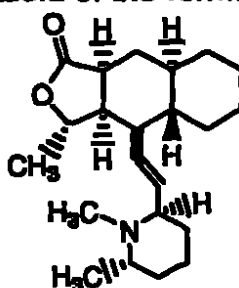
Thrombin is known to have a variety of activities in different cell types and thrombin receptors are known to be present in such cell types as human platelets, vascular smooth muscle cells, endothelial cells and fibroblasts. It is therefore expected that thrombin receptor antagonists will be useful in the treatment of thrombotic, inflammatory, atherosclerotic and fibroproliferative disorders, as well as other disorders in which thrombin and its receptor play a pathological role.

Thrombin receptor antagonist peptides have been identified based on structure-activity studies involving substitutions of amino acids on thrombin receptors. In Bematowicz et al, *J. Med. Chem.*, **39** (1996), p. 4879-4887, tetra- and pentapeptides are disclosed as being potent thrombin receptor antagonists, for example N-trans-cinnamoyl-p-fluoroPhe-p-guanidinoPhe-Leu-Arg-NH₂ and N-trans-cinnamoyl-p-fluoroPhe-p-guanidinoPhe-Leu-Arg-Arg-NH₂. Peptide thrombin receptor antagonists are also disclosed in WO 94/03479, published February 17, 1994.

Cannabinoid receptors belong to the superfamily of G-protein coupled receptors. They are classified into the predominantly neuronal CB₁ receptors and the predominantly peripheral CB₂ receptors. These receptors exert their biological

actions by modulating adenylate cyclase and Ca^{+2} and K^{+} currents. While the effects of CB_1 receptors are principally associated with the central nervous system, CB_2 receptors are believed to have peripheral effects related to bronchial constriction, immunomodulation and inflammation. As such, a selective CB_2 receptor binding agent is expected to have therapeutic utility in the control of diseases associated with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, diabetes, osteoporosis, renal ischemia, cerebral stroke, cerebral ischemia, nephritis, inflammatory disorders of the lungs and gastrointestinal tract, and respiratory tract disorders such as reversible airway obstruction, chronic asthma and bronchitis (R. G. Pertwee, Curr. Med. Chem. 6(8), (1999), 635).

Himbacine, a piperidine alkaloid of the formula

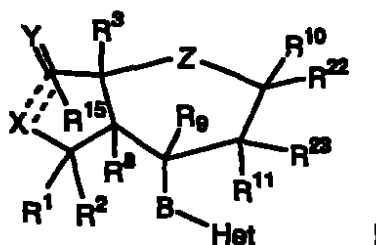


has been identified as a muscarinic receptor antagonist. The total synthesis of (+)-himbacine is disclosed in Chackalamannil et al, J. Am. Chem Soc., 118 (1996), p. 9812-9813.

Tricyclic himbacine-related compounds have been disclosed as thrombin receptor antagonists in US 6,063,847.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to thrombin receptor antagonists represented by the formula I



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

Z is $-(\text{CH}_2)_n-$; $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{R}^{34})=\text{CH}_2$; $-(\text{CH}_2)_n-$ (cyclopropyl), wherein R^{10} is absent; or $-(\text{CH}_2)_n-$ (cyclopropyl), wherein R^3 is absent;

-3-

the single dotted line represents an optional double bond;

the double dotted line represents an optional single bond;

n is 0-2;

R¹ and R² are independently selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl, fluoro(C₁-C₆)alkyl, difluoro(C₁-C₆)alkyl, trifluoro-(C₁-C₆)alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, aryl(C₁-C₆)alkyl, aryl(C₂-C₆)alkenyl, heteroaryl(C₁-C₆)alkyl, heteroaryl(C₂-C₆)alkenyl, hydroxy-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, amino-(C₁-C₆)alkyl, aryl and thio(C₁-C₆)alkyl; or R¹ and R² together form a =O group;

R³ is H, hydroxy, C₁-C₆ alkoxy, -NR¹⁸R¹⁹, -SOR¹⁶, -SO₂R¹⁷, -C(O)OR¹⁷, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, C₁-C₆ alkyl, halogen, fluoro(C₁-C₆)alkyl, difluoro(C₁-C₆)alkyl, trifluoro(C₁-C₆)alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, aryl(C₁-C₆)alkyl, aryl(C₂-C₆)alkenyl, heteroaryl(C₁-C₆)alkyl, heteroaryl(C₂-C₆)alkenyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₆)alkyl, aryl, thio(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl;

R^{3a} is (H, R³), (H, R^{3b}), =O or =NOR¹⁷ when the optional double bond is absent; R^{3a} is R^{3b} when the double bond is present;

Het is a mono-, bi- or tricyclic heteroaromatic group of 5 to 14 atoms comprised of 1 to 13 carbon atoms and 1 to 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of N, O and S, wherein a ring nitrogen can form an N-oxide or a quaternary group with a C₁-C₄ alkyl group, wherein Het is attached to B by a carbon atom ring member, and wherein the Het group is substituted by 1 to 4 substituents, W, independently selected from the group consisting of H; C₁-C₆ alkyl; fluoro(C₁-C₆)alkyl; difluoro(C₁-C₆)alkyl; trifluoro-(C₁-C₆)alkyl; C₃-C₇ cycloalkyl; heterocycloalkyl; heterocycloalkyl substituted by C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, OH-(C₁-C₆)alkyl, or =O; C₂-C₆ alkenyl; R²¹-aryl(C₁-C₆)alkyl; R²¹-aryl-(C₂-C₆)alkenyl; R²¹-aryloxy; R²¹-aryl-NH-; heteroaryl(C₁-C₆)alkyl; heteroaryl(C₂-C₆)alkenyl; heteroaryloxy; heteroaryl-NH-; hydroxy(C₁-C₆)alkyl; dihydroxy(C₁-C₆)alkyl; amino(C₁-C₆)alkyl; (C₁-C₆)alkylamino-(C₁-C₆)alkyl; di-((C₁-C₆)alkyl)-amino(C₁-C₆)alkyl; thio(C₁-C₆)alkyl; C₁-C₆ alkoxy; C₂-C₆ alkenyloxy; halogen; -NR⁴R⁵; -CN; -OH; -COOR¹⁷; -COR¹⁶; -OSO₂CF₃; -CH₂OCH₂CF₃; (C₁-C₆)alkylthio; -C(O)NR⁴R⁵; -OCHR⁶-phenyl; phenoxy-(C₁-C₆)alkyl; -NHCOR¹⁶; -NH₂SO₂R¹⁶; biphenyl; -OC(R⁶)₂COOR⁷; -OC(R⁶)₂C(O)NR⁴R⁵; (C₁-C₆)alkoxy; -C(=NOR¹⁷)R¹⁸; C₁-C₆ alkoxy substituted by (C₁-C₆)alkyl, amino, -OH, COOR¹⁷, -NHCOOR¹⁷, -CONR⁴R⁵, aryl, aryl substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, -CF₃, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy and -COOR¹⁷, aryl

wherein adjacent carbons form a ring with a methylenedioxy group, $-C(O)NR^4R^5$ or heteroaryl;

R^{21} -aryl; aryl wherein adjacent carbons form a ring with a methylenedioxy group;

R^4 -heteroaryl; and heteroaryl wherein adjacent carbon atoms form a ring with a

5 C_3 - C_5 alkylene group or a methylenedioxy group;

R^4 and R^5 are independently selected from the group consisting of H, C_1 - C_6 alkyl, phenyl, benzyl and C_3 - C_7 cycloalkyl, or R^4 and R^5 together are $-(CH_2)_4$, $-(CH_2)_5$ or $-(CH_2)_2NR^7-(CH_2)_2$ and form a ring with the nitrogen to which they are attached;

10 R^6 is independently selected from the group consisting of H, C_1 - C_6 alkyl, phenyl, $(C_3$ - $C_7)$ cycloalkyl, $(C_3$ - $C_7)$ cycloalkyl(C_1 - C_6)alkyl, $(C_1$ - C_6)alkoxy(C_1 - C_6)alkyl, hydroxy(C_1 - C_6)alkyl and amino(C_1 - C_6)alkyl;

R^7 is H or $(C_1$ - C_6)alkyl;

15 R^8 , R^{10} and R^{11} are independently selected from the group consisting of R^1 and $-OR^1$, provided that when the optional double bond is present, R^{10} is absent;

R^9 is H, OH, C_1 - C_6 alkoxy, halogen or halo(C_1 - C_6)alkyl;

B is $-(CH_2)_{n3}$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2NR^6-$, $-C(O)NR^6-$, $-NR^6C(O)-$,

, cis or trans $-(CH_2)_{n4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n5}$ or $-(CH_2)_{n4}C\equiv C(CH_2)_{n5}$,

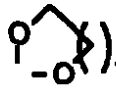
wherein n_3 is 0-5, n_4 and n_5 are independently 0-2, and R^{12} and R^{12a} are

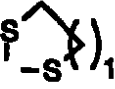
20 independently selected from the group consisting of H, C_1 - C_6 alkyl and halogen;

X is $-O-$ or $-NR^6-$ when the double dotted line represents a single bond, or X is H, $-OH$ or $-NHR^{20}$ when the bond is absent;

25 Y is $=O$, $=S$, (H, H), (H, OH) or (H, C_1 - C_6 alkoxy) when the double dotted line represents a single bond, or when the bond is absent, Y is $=O$, $=NOR^{17}$, (H, H), (H, OH), (H, SH), (H, C_1 - C_6 alkoxy) or (H, $-NHR^{18}$);

R^{15} is absent when the double dotted line represents a single bond; R^{18} is H,

C_1 - C_6 alkyl, $-NR^{18}R^{19}$ or $-OR^{17}$ when the bond is absent; or Y is ₁₋₂ or

₁₋₂ and R^{15} is H or C_1 - C_6 alkyl;

R^{16} is C_1 - C_6 lower alkyl, phenyl or benzyl;

30 R^{17} , R^{18} and R^{19} are independently selected from the group consisting of H, C_1 - C_6 alkyl, phenyl, benzyl;

R^{20} is H, C_1 - C_6 alkyl, phenyl, benzyl, $-C(O)R^6$ or $-SO_2R^6$;

-5-

R^{21} is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, $-CF_3$, $-OCF_3$, halogen, $-NO_2$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, (C_1-C_6) alkylamino, di- $((C_1-C_6)$ alkyl)amino, amino (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) -alkylamino (C_1-C_6) alkyl, di- $((C_1-C_6)$ alkyl)-amino (C_1-C_6) alkyl, hydroxy- (C_1-C_6) alkyl, $-COOR^{17}$, $-COR^{17}$, $-NHCOR^{18}$,
 5 $-NHSO_2R^{16}$, $-NHSO_2CH_2CF_3$, heteroaryl or $-C(=NOR^{17})R^{18}$;

R^{22} and R^{23} are independently selected from the group consisting of hydrogen, $R^{24}-(C_1-C_{10})$ alkyl, $R^{24}-(C_2-C_{10})$ alkenyl, $R^{24}-(C_2-C_{10})$ alkynyl, R^{27} -hetero-cycloalkyl, R^{25} -aryl, R^{25} -aryl (C_1-C_6) alkyl, $R^{26}-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $R^{26}-(C_3-C_7)$ cycloalkenyl, $-OH$, $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-C(O)R^{30}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$,
 10 $-NR^{30}C(O)NR^{31}R^{32}$, $-NHSO_2R^{30}$, $-OC(O)NR^{30}R^{31}$, $R^{24}-(C_1-C_{10})$ alkoxy, $R^{24}-(C_2-C_{10})$ -alkenyloxy, $R^{24}-(C_2-C_{10})$ alkynyloxy, R^{27} -heterocycloalkyloxy, $R^{26}-(C_3-C_7)$ cycloalkyloxy, $R^{26}-(C_3-C_7)$ cyclo-alkenyloxy, $R^{26}-(C_3-C_7)$ cycloalkyl-NH-, $-NHSO_2NHR^{16}$ and $-CH(=NOR^{17})$;

or R^{22} and R^{16} together with the carbon to which they are attached, or R^{22} and
 15 R^{11} together with the carbon to which they are attached, independently form a R^{22} -substituted carbocyclic ring of 3-10 atoms, or a R^{22} -substituted heterocyclic ring of 4-10 atoms wherein 1-3 ring members are independently selected from the group consisting of $-O-$, $-NH-$ and $-SO_{2-}$, provided that when R^{22} and R^{16} form a ring, the optional double bond is absent;

R^{24} is 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, $-OH$, (C_1-C_6) alkoxy, R^{25} -aryl, (C_1-C_{10}) -alkyl- $C(O)-$, (C_2-C_{10}) -alkenyl- $C(O)-$, (C_2-C_{10}) alkynyl- $C(O)-$, heterocycloalkyl, $R^{26}-(C_3-C_7)$ cycloalkyl, $R^{26}-(C_3-C_7)$ cycloalkenyl, $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-C(O)R^{30}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}R^{31}$,
 20 $-NR^{30}C(O)R^{31}$, $-NR^{30}C(O)NR^{31}R^{32}$, $-NHSO_2R^{30}$, $-OC(O)NR^{30}R^{31}$, $R^{24}-(C_2-C_{10})$ -alkenyloxy, $R^{24}-(C_2-C_{10})$ alkynyloxy, R^{27} -heterocycloalkyloxy, $R^{26}-(C_3-C_7)$ cycloalkyloxy, $R^{26}-(C_3-C_7)$ cyclo-alkenyloxy, $R^{26}-(C_3-C_7)$ cycloalkyl-NH-, $-NHSO_2NHR^{16}$ and $-CH(=NOR^{17})$;

R^{25} is 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, heterocycloalkyl, halogen, $-COOR^{30}$, $-CN$, $-C(O)NR^{37}R^{38}$, $-NR^{30}C(O)R^{40}$,
 30 $-OR^{30}$, (C_3-C_7) cycloalkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl- C_1-C_6 alkyl, (C_1-C_6) alkyl (C_3-C_7) cycloalkyl- (C_1-C_6) alkyl, halo (C_1-C_6) alkyl (C_3-C_7) cycloalkyl (C_1-C_6) alkyl, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, and R^{41} -heteroaryl; or two R^{25} groups on adjacent ring carbons form a fused methylenedioxy group

R^{30} is 1, 2, or 3 substituents independently selected from the group consisting
 35 of hydrogen, halogen and (C_1-C_6) alkoxy;

R^{27} is 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, $R^{28}-(C_1-C_{10})$ alkyl, $R^{28}-(C_2-C_{10})$ alkenyl, $R^{28}-(C_2-C_{10})$ alkynyl,

R^{28} is hydrogen, -OH or (C_1-C_6) alkoxy;

R^{29} is 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, -OH, (C_1-C_6) alkoxy and halogen;

R^{30} , R^{31} and R^{32} are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_{10}) -alkyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_{10}) -alkyl, R^{33} -aryl (C_1-C_6) -alkyl, $R^{33}-(C_2-C_7)$ cycloalkyl, $R^{34}-(C_2-C_7)$ cycloalkyl (C_1-C_6) alkyl, R^{35} -aryl, heterocycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl (C_1-C_6) alkyl and heteroaryl (C_1-C_6) alkyl;

R^{33} is hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, OH (C_1-C_6) alkyl or (C_1-C_6) alkoxy;

R^{34} is 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, -OH, halogen, -CN, (C_1-C_6) alkoxy, trihalo (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkylamino, di $((C_1-C_6)$ alkyl)amino, -OCF₃, OH (C_1-C_6) alkyl, -CHO, -C(O) (C_1-C_6) alkylamino, -C(O)di $((C_1-C_6)$ alkyl)amino, -NH₂, -NHC(O) (C_1-C_6) alkyl and -N $((C_1-C_6)$ alkyl)C(O) (C_1-C_6) alkyl;

R^{35} is hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, halo (C_1-C_6) alkyl, dihalo (C_1-C_6) alkyl or trifluoro (C_1-C_6) alkyl,

R^{37} and R^{38} are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, aryl (C_1-C_6) alkyl, phenyl and (C_2-C_{12}) cycloalkyl, or R^{37} and R^{38} together are $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_6-$ or $-(CH_2)_2-NR^{39}-(CH_2)_2-$ and form a ring with the nitrogen to which they are attached;

R^{39} and R^{40} are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, aryl (C_1-C_6) alkyl, phenyl and (C_2-C_{12}) -cycloalkyl, or R^{39} and R^{40} in the group -NR³⁹C(O)R⁴⁰, together with the carbon and nitrogen atoms to which they are attached, form a cyclic lactam having 5-8 ring members;

R^{41} is 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkylamino, di $((C_1-C_6)$ alkyl)amino, -OCF₃, OH (C_1-C_6) alkyl, -CHO and phenyl;

R^{42} is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, -OH, (C_1-C_6) alkyl and (C_1-C_6) alkoxy;

R^{43} is -NR⁴⁴R⁴⁵, -NR⁴⁶C(O)R⁴⁷, -NR⁴⁶C(O)NR⁴⁷R⁴⁸, -NH₂SO₂R⁴⁹ or -NHCOOR⁴⁹;

R^{44} is H, C_1-C_6 alkoxy, -SOR¹⁶, -SO₂R¹⁷, -C(O)OR¹⁷, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, C_1-C_6 alkyl, halogen, fluoro (C_1-C_6) alkyl, difluoro (C_1-C_6) alkyl, trifluoro (C_1-C_6) alkyl, C_3-C_7 cycloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, aryl (C_1-C_6) alkyl, aryl (C_2-C_6) alkenyl, heteroaryl (C_1-C_6) alkyl, heteroaryl (C_2-C_6) alkenyl, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, amino (C_1-C_6) alkyl, aryl, thio (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl or (C_1-C_6) alkylamino (C_1-C_6) alkyl; and

-7-

R^{16} is H, C_1 - C_6 alkyl, $-\text{COOR}^{16}$ or $-\text{SO}_2$.

R^2 , R^8 , R^{10} and R^{11} are each preferably hydrogen. R^3 preferably is hydrogen, OH, C_1 - C_6 alkoxy, $-\text{NHR}^{18}$ or C_1 - C_6 alkyl. The variable n is preferably zero. R^9 is preferably H, OH or alkoxy. R^1 is preferably C_1 - C_6 alkyl, more preferably methyl. The double dotted line preferably represents a single bond; X is preferably $-\text{O}-$ and Y is preferably $=\text{O}$ or $(\text{H}, -\text{OH})$. B is preferably $\text{trans}-\text{CH}=\text{CH}-$. Het is preferably pyridyl, substituted pyridyl, quinolyl or substituted quinolyl. Preferred substituents (W) on Het are R^{21} -aryl, R^{41} -heteroaryl or alkyl. More preferred are compounds wherein Het is 2-pyridyl substituted in the 5-position by R^{21} -aryl, R^{41} -heteroaryl or alkyl, or 2-pyridyl substituted in the 6-position by alkyl. R^{24} is preferably (H,H) or (H,OH).

R^{22} and R^{23} are preferably selected from OH, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_{10}) -alkenyl, (C_2-C_{10}) -alkynyl, trifluoro (C_1-C_{10}) alkyl, trifluoro (C_2-C_{10}) -alkenyl, trifluoro (C_2-C_{10}) alkynyl, (C_3-C_7) -cycloalkyl, R^{25} -aryl, R^{25} -aryl (C_1-C_6) alkyl, R^{25} -arylhydroxy (C_1-C_6) alkyl, R^{25} -aryl-alkoxy- (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl- (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_{10}) alkoxy, (C_3-C_7) cycloalkyloxy, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, OH- (C_1-C_6) alkyl, trifluoro (C_1-C_{10}) alkoxy and R^{27} -heterocycloalkyl (C_1-C_6) alkyl. More preferred are compounds wherein R^{22} and R^{23} are independently selected from the group consisting of (C_1-C_{10}) alkyl and OH- (C_1-C_6) alkyl.

Thrombin receptor antagonist compounds of the present invention have anti-thrombotic, anti-platelet aggregation, antiatherosclerotic, antirestenotic and anti-coagulant activity. Thrombosis-related diseases treated by the compounds of this invention are thrombosis, atherosclerosis, restenosis, hypertension, angina pectoris, arrhythmia, heart failure, myocardial infarction, glomerulonephritis, thrombotic and thromboembolytic stroke, peripheral vascular diseases, other cardiovascular diseases, cerebral ischemia, inflammatory disorders and cancer, as well as other disorders in which thrombin and its receptor play a pathological role.

The compounds of the invention which bind to cannabinoid (CB2) receptors are useful in the treatment of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, diabetes, osteoporosis, renal ischemia, cerebral stroke, cerebral ischemia, nephritis, inflammatory disorders of the lungs and gastrointestinal tract, and respiratory tract disorders such as reversible airway obstruction, chronic asthma and bronchitis.

This invention also relates to a method of using a compound of formula I in the treatment of thrombosis, platelet aggregation, coagulation, cancer, inflammatory diseases or respiratory diseases, comprising administering a compound of formula I to a mammal in need of such treatment. In particular, the present invention relates to

a method of using a compound of formula I in the treatment of thrombosis, atherosclerosis, restenosis, hypertension, angina pectoris, arrhythmia, heart failure, myocardial infarction, glomerulonephritis, thrombotic stroke, thromboembolytic stroke, peripheral vascular diseases, cerebral ischemia, cancer, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, diabetes, osteoporosis, renal ischemia, cerebral stroke, cerebral ischemia, nephritis, inflammatory disorders of the lungs and gastrointestinal tract, reversible airway obstruction, chronic asthma or bronchitis. It is contemplated that a compound of this invention may be useful in treating more than one of the diseases listed.

In another aspect, the invention relates to a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula I in a pharmaceutically acceptable carrier.

DETAILED DESCRIPTION:

Unless otherwise defined, the term "alkyl" or "lower alkyl" means straight or branched alkyl chains of 1 to 6 carbon atoms and "alkoxy" similarly refers to alkoxy groups having 1 to 6 carbon atoms.

Fluoroalkyl, difluoroalkyl and trifluoroalkyl mean alkyl chains wherein the terminal carbon is substituted by 1, 2 or 3 fluoroatoms, e.g., -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂ or -CH₂CH₂F. Haloalkyl means an alkyl chain substituted by 1 to 3 halo atoms.

"Alkenyl" means straight or branched carbon chains of carbon atoms having one or more double bonds in the chain, conjugated or unconjugated. Similarly, "alkynyl" means straight or branched carbon chains of carbon atoms having one or more triple bonds in the chain. Where an alkyl, alkenyl or alkynyl chain joins two other variables and is therefore bivalent, the terms alkylene, alkenylene and alkynylene are used. Unless otherwise defined, alkenyl and alkynyl chains comprise 1 to 6 carbon atoms.

Substitution on alkyl, alkenyl and alkynyl chains depends on the length of the chain, and the size and nature of the substituent. Those skilled in the art will appreciate that while longer chains can accommodate multiple substituents, shorter alkyl chains, e.g., methyl or ethyl, can have multiple substitution by halogen, but otherwise are likely to have only one or two substituents other than hydrogen. Shorter unsaturated chains, e.g., ethenyl or ethynyl, are generally unsubstituted or substitution is limited to one or two groups, depending on the number of available carbon bonds.

"Cycloalkyl" means a saturated carbon ring of 3 to 7 carbon atoms, while "cycloalkylene" refers to a corresponding bivalent ring, wherein the points of attachment to other groups include all positional and stereoisomers. "Cycloalkenyl" refers to a carbon ring of 3 to 7 atoms and having one or more unsaturated bonds, but not having an aromatic nature.

"Heterocycloalkyl" means saturated rings of 5 or 6 atoms comprised of 4 to 5 carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -S- and -NR⁷- joined to the rest of the molecule through a carbon atom. Examples of heterocycloalkyl groups are 2-pyrrolidinyl, tetrahydrothiophen-2-yl, tetrahydro-2-furanyl, 4-piperidinyl, 2-piperazinyl, tetrahydro-4-pyranyl, 2-morpholinyl and 2-thiomorpholinyl.

"Halogen" refers to fluorine, chlorine, bromine or iodine radicals.

When R⁴ and R⁵ join to form a ring with the nitrogen to which they are attached, the rings formed are 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl and 1-piperazinyl, wherein the piperazinyl ring may also be substituted at the 4-position nitrogen by a group R⁷.

"Dihydroxy(C₁-C₈)alkyl" refers to an alkyl chain substituted by two hydroxy groups on two different carbon atoms.

"Aryl" means phenyl, naphthyl, indenyl, tetrahydronaphthyl or indanyl.

"Heteroaryl" means a single ring or benzofused heteroaromatic group of 5 to 10 atoms comprised of 2 to 9 carbon atoms and 1 to 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of N, O and S, provided that the rings do not include adjacent oxygen and/or sulfur atoms. N-oxides of the ring nitrogens are also included, as well as compounds wherein a ring nitrogen is substituted by a C₁-C₄ alkyl group to form a quaternary amine. Examples of single-ring heteroaryl groups are pyridyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazinyl, pyrimidyl, pyridazinyl and triazolyl. Examples of benzofused heteroaryl groups are indolyl, quinolyl, isoquinolyl, phthalazinyl, benzothienyl (i.e., thionaphthenyl), benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl and benzofurazanyl. All positional isomers are contemplated, e.g., 2-pyridyl, 3-pyridyl and 4-pyridyl. W-substituted heteroaryl refers to such groups wherein substitutable ring carbon atoms have a substituent as defined above, or where adjacent carbon atoms form a ring with an alkylene group or a methylenedioxy group, or where a nitrogen in the Het ring can be substituted with R²¹-aryl or an optionally substituted alkyl substituent as defined in W.

The term "Het" is exemplified by the single ring and benzofused heteroaryl groups as defined immediately above, as well as tricyclic groups such as

benzoquinolinyl (e.g., 1,4 or 7,8) or phenanthrolinyl (e.g., 1,7; 1,10; or 4,7). Het groups are joined to group B by a carbon ring member, e.g., Het is 2-pyridyl, 3-pyridyl or 2-quinolyl.

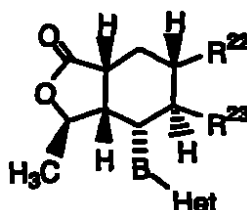
5 Examples of heteroaryl groups wherein adjacent carbon atoms form a ring with an alkylene group are 2,3-cyclopentenopyridine, 2,3-cyclohexenopyridine and 2,3-cycloheptenopyridine.

The term "optional double bond" refers to the bond shown by the single dotted line in the middle ring of the structure shown for formula I. The term "optional single bond" refers to the bond shown by the double dotted line between X and the carbon to which Y and R¹⁵ are attached in the structure of formula I.

10 The above statements, wherein, for example, R⁴ and R⁵ are said to be independently selected from a group of substituents, means that R⁴ and R⁵ are independently selected, but also that where an R⁴ or R⁵ variable occurs more than once in a molecule, those occurrences are independently selected. Those skilled in the art will recognize that the size and nature of the substituent(s) will affect the number of substituents which can be present.

Compounds of the invention have at least one asymmetrical carbon atom and therefore all isomers, including diastereomers and rotational isomers are contemplated as being part of this invention. The invention includes (+)- and (-)- isomers in both pure form and in admixture, including racemic mixtures. Isomers can be prepared using conventional techniques, either by reacting optically pure or optically enriched starting materials or by separating isomers of a compound of formula I.

25 Typical preferred compounds of the present invention have the following stereochemistry:



with compounds having that absolute stereochemistry being more preferred.

Those skilled in the art will appreciate that for some compounds of formula I, one isomer will show greater pharmacological activity than other isomers.

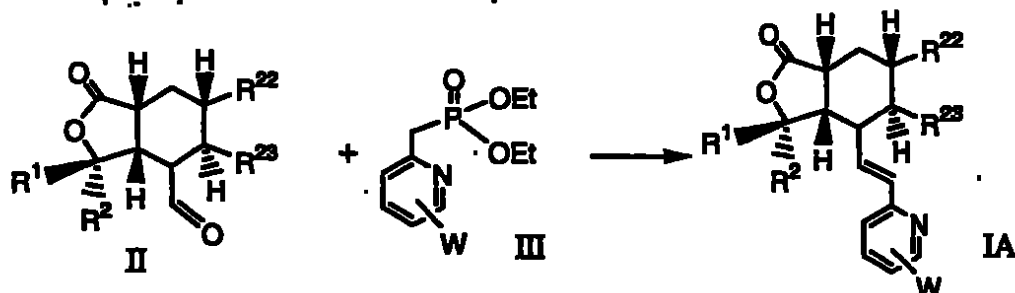
30 Compounds of the invention with a basic group can form pharmaceutically acceptable salts with organic and inorganic acids. Examples of suitable acids for salt formation are hydrochloric, sulfuric, phosphoric, acetic, citric, oxalic, malonic, salicylic, malic, fumaric, succinic, ascorbic, maleic, methanesulfonic and other mineral and

carboxylic acids well known to those in the art. The salt is prepared by contacting the free base form with a sufficient amount of the desired acid to produce a salt. The free base form may be regenerated by treating the salt with a suitable dilute aqueous base solution such as dilute aqueous sodium bicarbonate. The free base form differs from its respective salt form somewhat in certain physical properties, such as solubility in polar solvents, but the salt is otherwise equivalent to its respective free base forms for purposes of the invention.

Certain compounds of the invention are acidic (e.g., those compounds which possess a carboxyl group). These compounds form pharmaceutically acceptable salts with inorganic and organic bases. Examples of such salts are the sodium, potassium, calcium, aluminum, lithium, gold and silver salts. Also included are salts formed with pharmaceutically acceptable amines such as ammonia, alkyl amines, hydroxyalkylamines, N-methylglucamine and the like.

Compounds of the present invention are generally prepared by processes known in the art, for example by the processes described below.

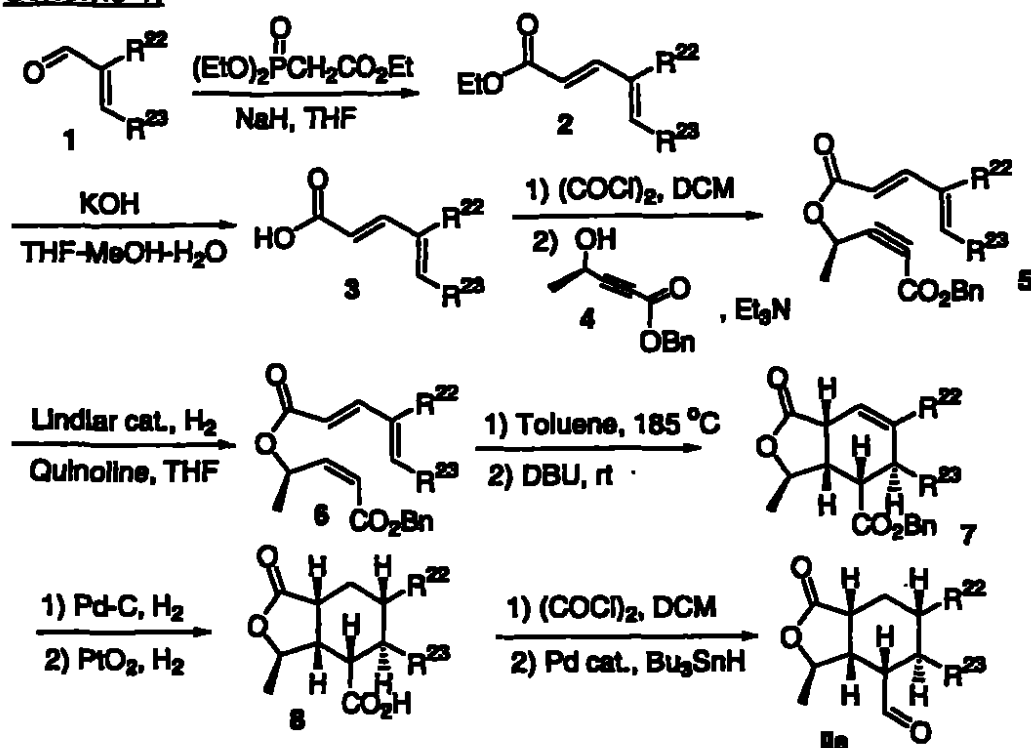
Compounds of formula IA, wherein n is 0, the optional double bond is not present, the single bond is present between X and the carbon to which Y is attached, X is -O-, Y is =O, B is -CH=CH-, Het is W-substituted pyridyl, R³, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ are each hydrogen, and R¹ and R² are as defined above can be prepared by condensing an aldehyde of formula II, wherein the variables are as defined above, with a phosphonate of formula III, wherein W is as defined above:



Similar processes may be used to prepare compounds comprising other optionally substituted Het groups. Those skilled in the art will also recognize that the processes are equally applicable to preparing optically active or racemic compounds.

Compounds of formula IA can be converted to the corresponding compounds wherein R³ is OH by treatment with Davis reagent ((1S)-(+)-(10-camphorsulfonyl)-oxaziridine) and LHMDS (Lithium bis(trimethylsilyl)amide).

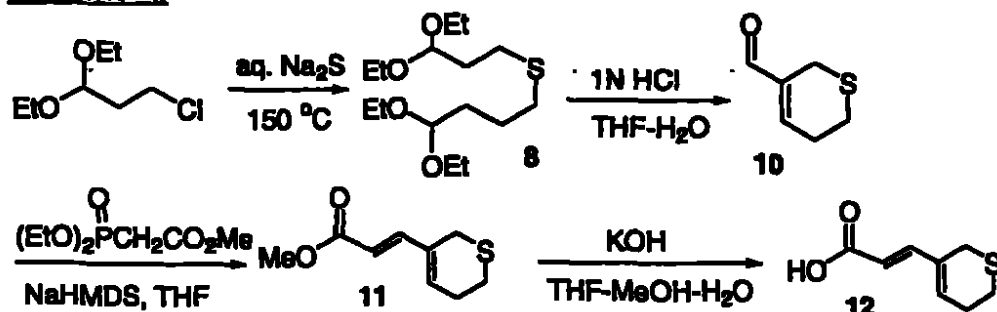
Aldehydes of formula II can be prepared from dienoic acids, for example compounds of formula IIa, wherein R¹ is H and R² is methyl can be prepared according to the following reaction scheme.

Scheme 1:

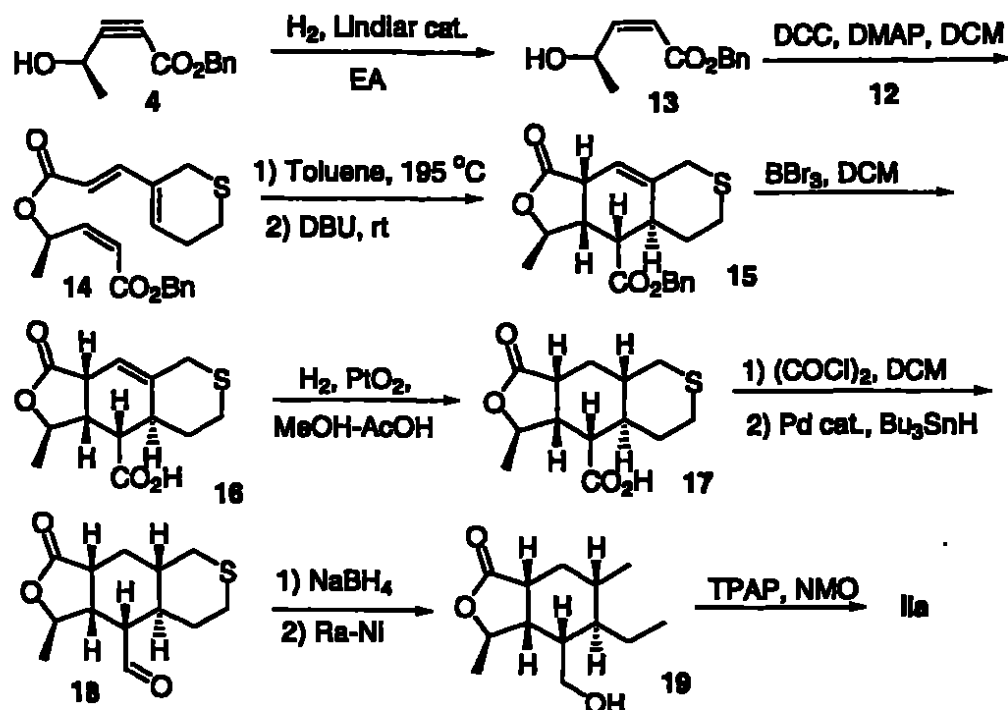
The alkyne of formula 4, prepared by known methods, is esterified with the dienoic acid of formula 3 using standard conditions to yield the ester 5. Selective reduction of the triple bond of 5 using Lindlar catalyst under hydrogen gives the intermediate 6, which upon thermal cyclization at about 185°C, followed by base treatment, gives the intermediate 7. The ester 7 is subjected to hydrogenation in the presence of platinum oxide to generate the intermediate saturated carboxylic acid, treatment of which with oxalyl chloride gives the corresponding acid chloride which is converted to the aldehyde IIa by reduction using tributyltin hydride in the presence of Palladium catalyst.

Dienoic acids of formula 3 are commercially available or are readily prepared.

Aldehydes of formula II also can be prepared by a thiopyran ring opening, for example compounds of formula IIa as defined above can be prepared according to the following reaction scheme.

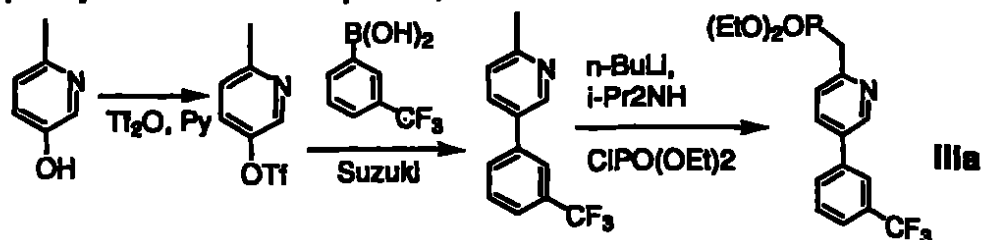
Scheme 2:

-13-



The alkyne of formula 4, is reduced to the alkene 13 using Lindlar catalyst under hydrogen. The alkene 13 is esterified with the dienoic acid of formula 12 using standard conditions to yield the ester 14. Thermal cyclization at about $185^\circ C$, followed by base treatment, gives the intermediate 15. The ester 15 is converted to the intermediate carboxylic acid, and the double bond is reduced by hydrogenation in the presence of a platinum catalyst. The acid is then treated with oxalyl chloride to obtain the corresponding acid chloride, which is converted to the aldehyde 18 by reduction using tributyltin hydride in the presence of Palladium catalyst. The aldehyde moiety on 18 is treated with a reducing agent such as $NaBH_4$, and the sulfur-containing ring is then opened by treatment with a reagent such as Raney nickel to obtain the alcohol 19. The alcohol is then oxidized to the aldehyde, IIa, using tetrapropylammonium perruthenate (TPAP) in the presence of 4-methylmorpholine N-oxide (NMO).

Phosphonates of formula III wherein W is aryl or R^{21} -aryl can be prepared by a process similar to that described immediately below for preparing the trifluoromethyl-phenyl-substituted compound, IIIa.



Commercially available hydroxypyridine derivative is converted to the corresponding triflate using triflic anhydride, which is then coupled with commercially available boronic acid in the presence of Pd(0) under Suzuki conditions. The resulting product is converted to the phosphonate by treatment with n-butyllithium followed by quenching with diethylchlorophosphonate.

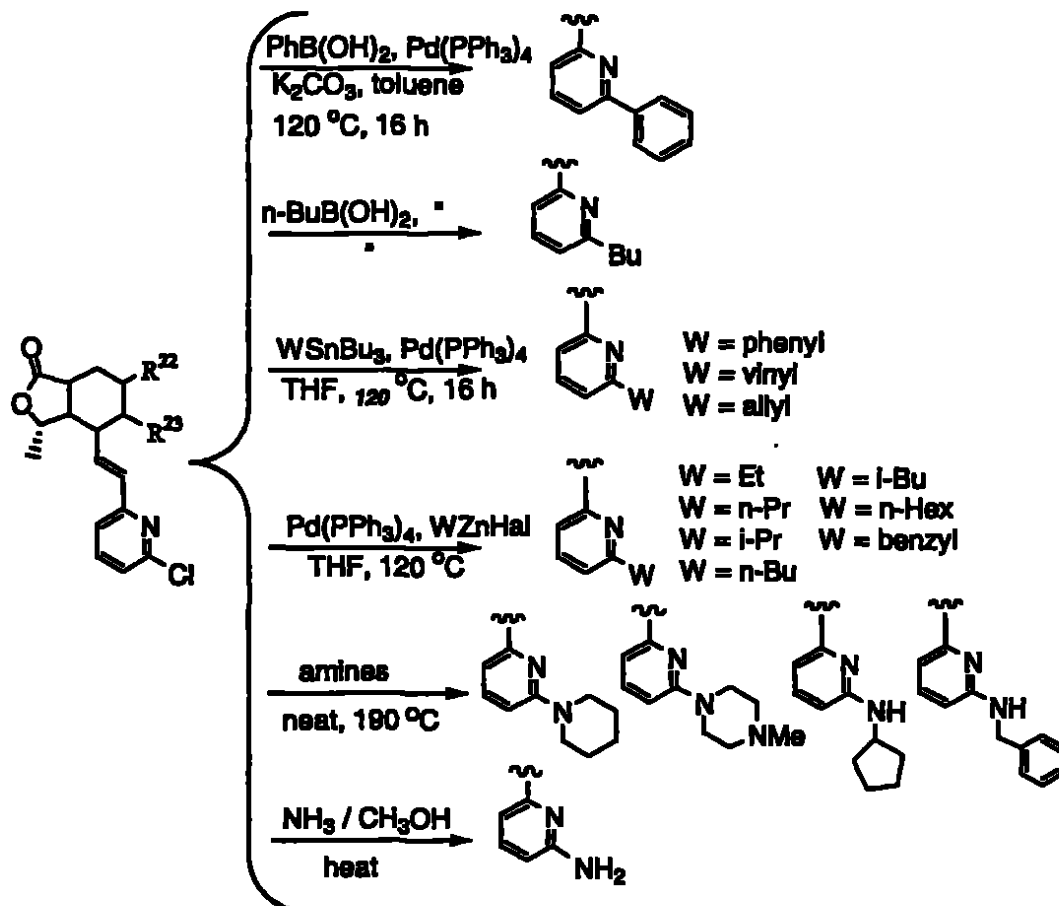
Alternatively, compounds of formula I wherein W is optionally substituted aryl can be prepared from compounds of formula I wherein W is -OH using a triflate intermediate. For example, 3-hydroxy-6-methylpyridine is treated with triisopropylsilyl chloride, and the resultant hydroxy-protected compound is converted to the phosphonate as described above for preparing intermediate IIIa. The triisopropylsilyl-protected intermediate is then reacted with intermediate II and the protecting group is removed under standard conditions. The resultant compound of formula I wherein W is OH is then treated with triflic anhydride at room temperature in a solvent such as CH₂Cl₂; the triflate is then reacted with an optionally substituted arylboronic acid, e.g., optionally substituted phenylboronic acid, in a solvent such as toluene, in the presence of Pd(PPh₃)₄ and a base such as K₂CO₃ at elevated temperatures and under an inert atmosphere.

Compounds of formula I wherein W is a substituted hydroxy group (e.g., benzyloxy) can be prepared from compounds of formula I wherein W is hydroxy by refluxing in a suitable solvent such as acetone with a halogen-substituted compound such as optionally substituted benzyl bromide in the presence of a base such as K₂CO₃.

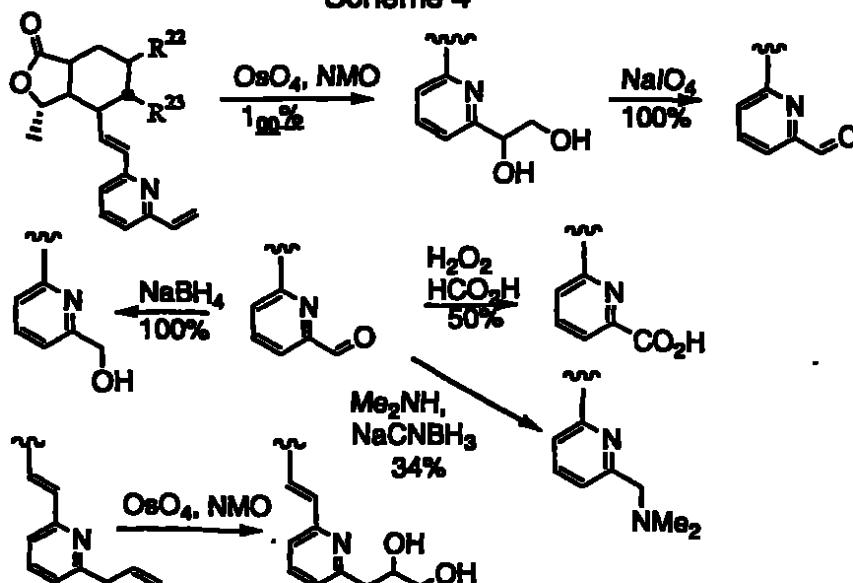
Compounds of formula I wherein Het is substituted by W through a carbon atom (e.g., wherein W is alkyl, alkenyl or arylalkyl) or a nitrogen atom (i.e., -NR⁴R⁵) can be prepared as shown in Scheme 3 using a compound of formula I wherein W is chloroalkyl as an intermediate. Compounds of formula I wherein W is a polar group such as hydroxy alkyl, dihydroxyalkyl, -COOH, dimethylamino and -CONH₂ can be prepared as shown in Scheme 4, wherein the starting material is a compound of formula I wherein W is alkenyl. The following Schemes 3 and 4 show well-known reaction conditions for preparing various W-substituted compounds wherein X is -O-, Y is =O, R¹⁵ is absent, R¹ is methyl, R², R³, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ are each H, B is -CH=CH-, and Het is 2-pyridyl.

-15-

Scheme 3



Scheme 4



Those skilled in the art will appreciate that similar reactions to those described in the above schemes may be carried out on other compounds of formula I as long as substituents present would not be susceptible to the reaction conditions described.

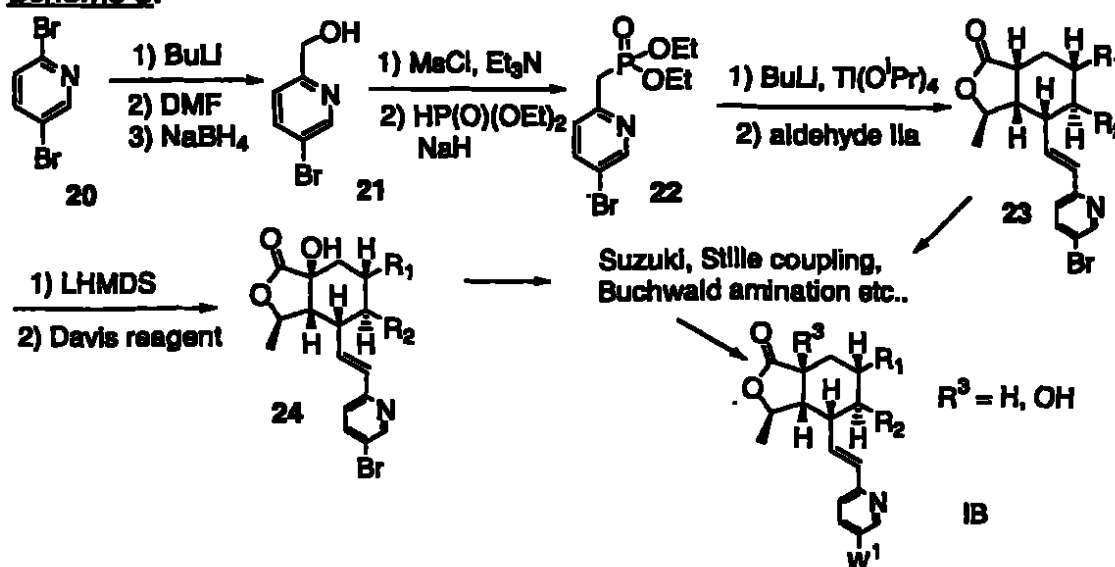
Compounds of formula I wherein the optional single bond (represented by the double dotted line) is absent, X is OH, Y is OH, R¹⁵ is H and the remaining variables are as defined above can be prepared by treating corresponding compounds wherein the optional single bond is present, X is -O-, Y is =O and R¹⁵ is absent, with a
 5 reducing agent such as LAH.

Compounds of formula I wherein the optional single bond is present, X is -O-, Y is (H, OH), R¹⁵ is absent and the remaining variables are as defined above can be prepared by treating corresponding compounds wherein the optional single bond is present, X is -O-, Y is =O and R¹⁵ is absent, with a reagent such as DIBAL. The
 10 resultant compounds wherein Y is (H, OH) can be converted to the corresponding compounds wherein Y is (H, alkoxy) by reacting the hydroxy compound with an appropriate alkanol in the presence of a reagent such as BF₃·OEt₂. A compound wherein Y is (H, OH) can also be converted to the corresponding compound wherein Y is (H, H) by treating the hydroxy compound with BF₃·OEt₂ and Et₃SiH in an inert
 15 solvent such as CH₂Cl₂ at low temperatures.

Compounds of formula I wherein R⁹ is hydrogen can be converted to the corresponding compound wherein R⁹ is hydroxy by heating with an oxidizing agent such as SeO₂.

Compounds of formula IB, wherein R² is H, R³ is H or OH, and W¹ is R²¹-aryl, R²¹-heteroaryl, amino or hydroxylamino derivatives, are prepared from compounds of
 20 formula 1A wherein W is 5-bromo (compounds of formula 23 or 24) using a variety of standard chemical transformations, e.g. the Suzuki reaction, Stille coupling, and Buchwald amination. Reaction Scheme 5 shows the process from the 2,5-dibromopyridine:

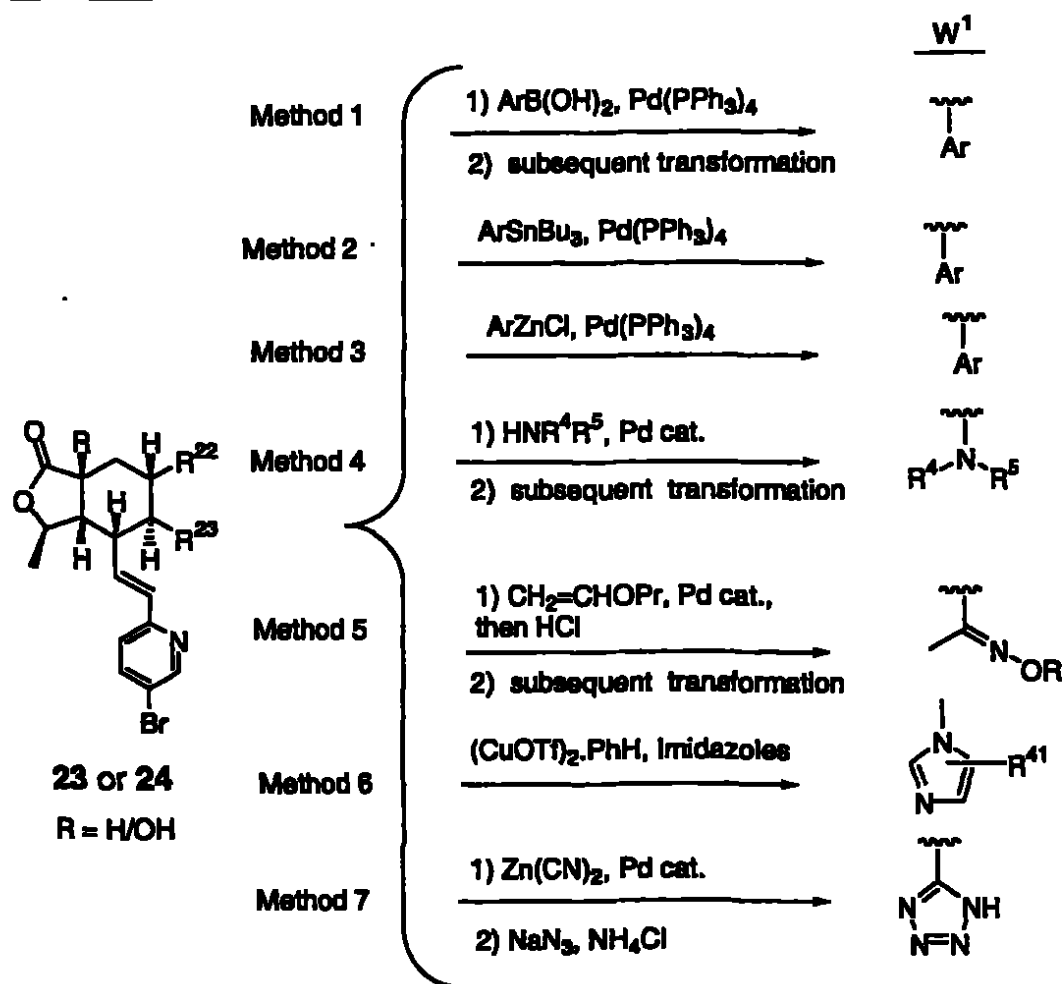
25 **Scheme 5:**



-17-

The phosphonate 22 is prepared from the known alcohol 21 by a two step transformation: the alcohol is treated with $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ to provide the mesylate, which is then displaced with sodium diethylphosphite to provide 22. Intermediate 23 can also be α -hydroxylated using Davis reagent to provide alcohol 24. Both 23 and 24 can be converted into diverse analogs as shown in Scheme 6:

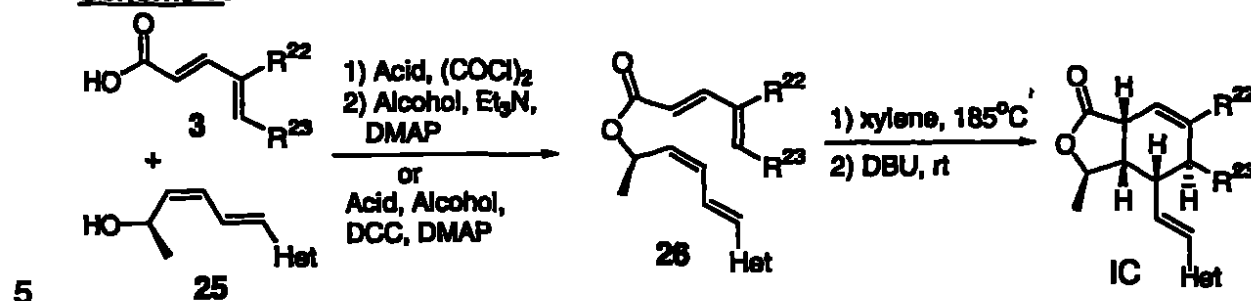
Scheme 6:



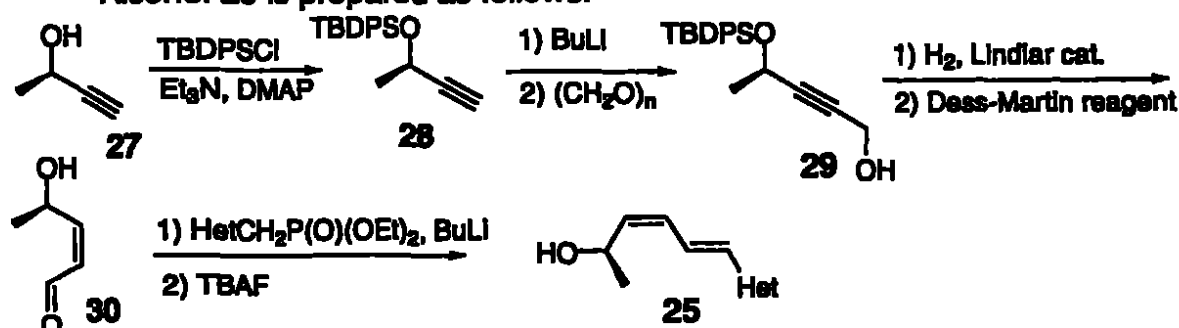
As shown in Scheme 6, the bromide (23 or 24) can be coupled with boronic acids under palladium catalysis condition (method 1). If the boronic acid possesses a functional group, it can be subsequently transformed. Similarly, aryl-tin compounds (method 2), aryl-zinc compounds (method 3) and amines (method 4) can be coupled. Heck reaction with vinyl ethers can introduce a keto-group, which can be subsequently functionalized (method 5). Imidazoles can be coupled using Copper(I) triflate as catalyst (method 6). The bromide can also be converted to a cyanide which can be subsequently transformed, for example to a tetrazole (method 7).

Using a Diels-Alder strategy as shown in Scheme 7, a variety of dienolic acids **3** can be coupled with alcohol **25** and the ester **26** can be subjected to thermal cyclization to provide the Diels-Alder product **IC**:

Scheme 7:



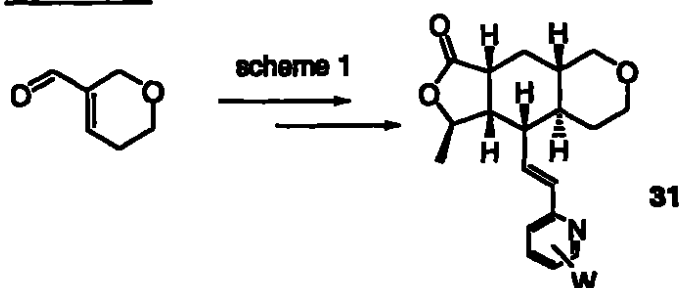
Alcohol **25** is prepared as follows:



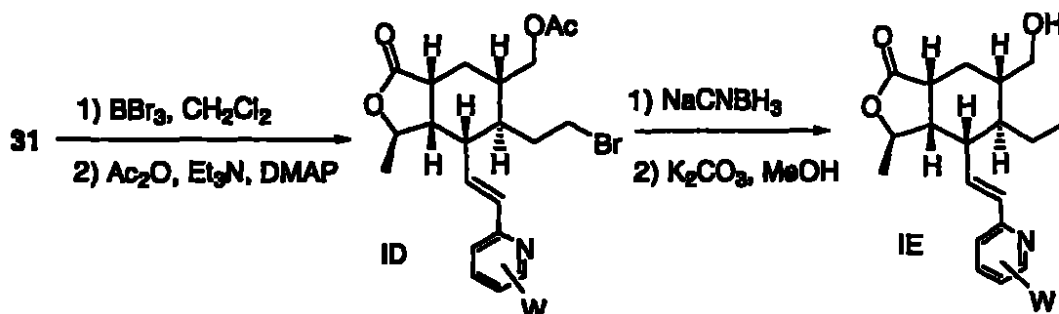
10 Alcohol **25** is prepared from the readily available (R)-(+)-3-butyn-2-ol **27**. The alcohol is protected as its TBDPS ether, the alkyne is deprotonated and quenched with paraformaldehyde to provide alcohol **29**. The alkyne is reduced to *cis*-alkene using Lindlar catalyst in presence of quinoline and the allylic alcohol was oxidized to provide the aldehyde **30**, which is converted to the alcohol **25**.

15 Compounds of formula **ID** wherein R^{22} is $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_3$ or a derivative thereof, R^{23} is ethyl, R^2 is H and the remaining variables are as defined for **IA** can be prepared from the corresponding tetrahydropyran analog by opening the ring. The compounds of formula **ID** can be converted to other compounds of formula **I**, e.g. compounds of formula **IE** wherein R^{22} is $-\text{CH}_2\text{OH}$, by well known methods. The reaction is shown in Scheme 8:

20 **Scheme 8:**



-19-



Tetrahydropyran analog 31 can be prepared starting from 3-formyl-5,6-dihydro-2H-pyran (known compound) and using the similar procedure used in Scheme 1. The ring can be opened regioselectively using BBr₃, and the alcohol can be protected to give the acetate ID. Bromide reduction with NaCNBH₃, followed by acetate deprotection, furnishes alcohol IE.

Starting materials for the above processes are either commercially available, known in the art, or prepared by procedures well known in the art.

Reactive groups not involved in the above processes can be protected during the reactions with conventional protecting groups which can be removed by standard procedures after the reaction. The following Table A shows some typical protecting groups:

Table A	
Group to be Protected	Group to be Protected and Protecting Group
-COOH	-COOalkyl, -COObenzyl, -COOphenyl
>NH	>NCOalkyl, >NCObenzyl, >NCOphenyl, >NCH ₂ OCH ₂ CH ₂ Si(CH ₃) ₃ , >NC(O)OC(CH ₃) ₃ , >N-benzyl, >NSi(CH ₃) ₃ , >NSi-C(CH ₃) ₃
-NH ₂	
-OH	-OCH ₃ , -OCH ₂ OCH ₃ , -OSi(CH ₃) ₃ , -OSi-C(CH ₃) ₃ , or -OCH ₂ phenyl

The present invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I of this invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

The compounds of formula I can be administered in any conventional oral dosage form such as capsules, tablets, powders, cachets, suspensions or solutions. The formulations and pharmaceutical compositions can be prepared using conventional pharmaceutically acceptable excipients and additives and conventional techniques.

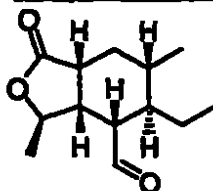
5 Such pharmaceutically acceptable excipients and additives include non-toxic compatible fillers, binders, disintegrants, buffers, preservatives, anti-oxidants, lubricants, flavorings, thickeners, coloring agents, emulsifiers and the like.

The daily dose of a compound of formula I for treatment of a disease or condition cited above is about 0.001 to about 100 mg/kg of body weight per day, preferably about 0.001 to about 10 mg/kg. For an average body weight of 70kg, the dosage level is therefore from about 0.1 to about 700 mg of drug per day, given in a single dose or 2-4 divided doses. The exact dose, however, is determined by the attending clinician and is dependent on the potency of the compound administered, the age, weight, condition and response of the patient.

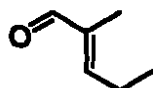
15 Following are examples of preparing starting materials and compounds of formula I. In the procedures, the following abbreviations are used : room temperature (rt), tetrahydrofuran (THF), ethyl ether (Et₂O), methyl (Me), ethyl (Et), ethyl acetate (EtOAc), dimethylformamide (DMF), 4-dimethylaminopyridine (DMAP), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), 1,3-dicyclohexylcarbodiimide

20

Preparation 1

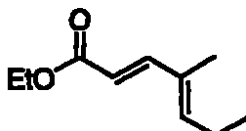


Step 1:



See *J. Org. Chem.*, 59 (17) (1994), p. 4789.

25 Step 2:



To a suspension of 60% NaH (7.42 g, 185.5 mmol, 1.3 eq) in 300 ml THF at 0°C was added dropwise triethylphosphono acetate (37 ml, 186.5 mmol, 1.3 eq) and the mixture was stirred at 0°C for 30 min. The product of Step 1 (14.0 g, 142.7 mmol) was added and the mixture was stirred at 0°C for 30 min. The reaction was quenched by the addition of aq. NH₄Cl (500 ml), the THF was evaporated and the aqueous

30

-21-

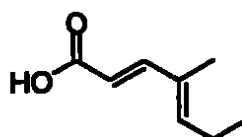
phase was extracted with 3x200 ml of Et₂O, the combined organic layer was washed with brine (300 ml), dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give the crude mixture which was chromatographed (5% Et₂O-hexane) to give 18.38 g (77% yield) of liquid.

5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.29 (d, 1H, J = 15.4), 5.86 (t, 1H, J = 7.4), 5.76 (d, 1H, J = 15.4), 4.18 (q, 2H, J = 7.2), 2.22-2.15 (m, 2H), 1.74 (d, 3H, J = 0.7), 1.27 (t, 3H, J = 7.2), 1.00 (t, 3H, J = 7.7)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 167.29, 149.38, 143.45, 132.04, 115.39, 60.08, 22.14, 14.42, 13.58, 12.05

10 MS: 169 (MH⁺)

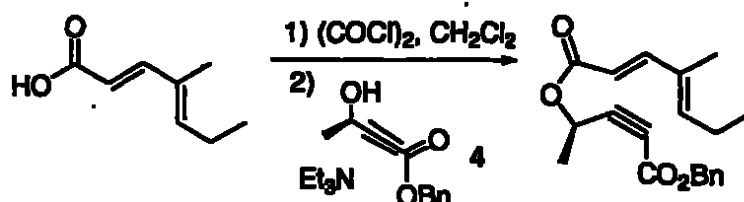
Step 3:



To a solution of the product of Step 2 (6.4 g, 38 mmol) in THF and MeOH (40 ml each) was added a solution of KOH (6.4 g, 114 mmol, 3 eq) in H₂O (40 ml). The mixture was stirred at rt for 2 h, cooled to 0°C and H₂O (100 ml) and 1N HCl (150 ml) were added. The mixture was extracted with EtOAc (3x100 ml), the combined organic layer was washed with H₂O (150 ml) and brine (150 ml), dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give 5.26 g (99% yield) of crystalline solid.

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.40 (d, 1H, J = 16), 5.95 (t, 1H, J = 7.2), 5.79 (d, 1H, J = 16), 2.26-2.19 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.04 (t, 3H, J = 7.6)

Step 4:



To a solution of the product of Step 3 (2.0 g, 14.3 mmol) in CH₂Cl₂ (70 ml) was added oxalyl chloride (2.5 ml, 28.7 mmol, 2 eq.) followed by DMF (33 μl, 3 mol%).

25 The mixture was stirred at rt for 1 h, then the solvent was evaporated to give the crude acid chloride which was dissolved in CH₂Cl₂ (70 ml) and cooled to 0°C. To this was added DMAP (175 mg, 1.43 mmol, 0.1 eq.) and a solution of alcohol 4 (2.62 g, 12.8 mmol, 0.9 eq.) in CH₂Cl₂ (5 ml) followed by Et₃N (4 ml, 28.7 mmol, 2 eq.). The mixture was stirred at 0°C for 2 h, diluted with Et₂O (200 ml), washed with aq.

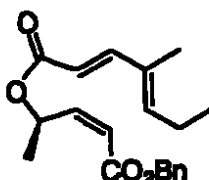
30 NaHCO₃ and brine (200 ml each), and dried over MgSO₄. The solution was filtered,

-22-

concentrated and the resultant residue was chromatographed with 5% EtOAc-hexane to provide 3.56 g (85%) of pale-yellow resin.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.38-7.33 (m, 6H), 5.93 (t, 1H, J = 7.4), 5.77 (d, 1H, J = 15.6), 5.62 (q, 1H, J = 6.2), 5.20 (s, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 1.76 (d, 3H, J = 0.4), 1.58 (d, 3H, J = 6.2), 1.03 (t, 3H, J = 7.4)

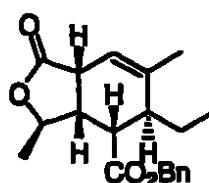
Step 5:



To a solution of the product of Step 4 (3.19 g, 9.8 mmol) in THF (50 ml) was added Lindlar catalyst (320 mg, 10 wt%) and quinoline (230 μl, 2.0 mmol, 0.2 eq.).

The suspension was stirred under 1 atm. H₂ until the starting material was consumed. The solution was filtered through celite and evaporated. The resin was dissolved in EtOAc (250 ml) and washed with 1N HCl (3x100 ml) and brine (100 ml). The solution was dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give 3.17 g of crude alkene which was used directly in the next step.

Step 6:



A solution of the product of Step 5 (3.15 g, 9.6 mmol) in *m*-xylene (100 ml) was heated at 185°C for 10 h. The solution was cooled to rt and stirred for 1 h with DBU (290 μl, 1.94 mmol, 0.2 eq.). The solvent was evaporated and the crude was

chromatographed with 10% EtOAc-hexane to provide 1.1 g (35%) of *exo* product.

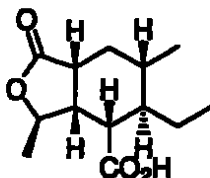
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.38-7.34 (m, 5H), 5.45 (br s, 1H), 5.14 (ABq, J = 12.0, 22.8, 2H), 4.52 (dq, J = 6.1, 8.1, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 9.4, 4.6, 1H), 2.62 (dt, J = 8.1, 4.5, 1H), 2.54 (br s, 1H), 1.71 (t, J = 1.2, 3H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.4, 3H), 0.77 (t, J = 7.4, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 175.25, 173.04, 137.86, 135.00, 128.38, 128.34, 128.30, 116.54, 76.64, 66.70, 42.85, 42.14, 41.40, 37.27, 22.52, 21.85, 20.44, 8.98

[α]_D²⁵ = -64.4 (c 1, CH₂Cl₂)

HRMS: 329.1754, calculated 329.1753

-23-

Step 7:

To a solution of the product of Step 6 (1.35 g, 4.1 mmol) in EtOAc (30 ml) was added 10% Pd-C (140 mg, 10 wt%) and the suspension was stirred under H₂ balloon for 5 h. The mixture was filtered through celite and concentrated. The crude material was dissolved in MeOH (30 ml), PtO₂ (100mg) was added and the mixture was shaken in a Parr vessel at 50 Psi H₂ for 2 days. The mixture was filtered through celite and evaporated to give 980 mg (99%) of the acid as foam.

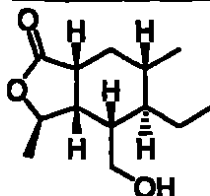
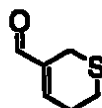
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.73-4.66 (m, 1H), 2.71 (dd, J = 11.8, 5.4, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.53 (dt, J = 10.0, 6.4, 1H), 1.92, ddd, J = 13.4, 6.0, 2.6, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.52-1.20 (unresolved m, 3H), 1.30(d, J = 5.9, 3H), 0.96 (d, J = 6.6, 3H), 0.93-0.89 (m, 1H), 0.80 (t, J = 7.5, 3H)

MS: 319.1 (MH⁺.DMSO)

Step 8:

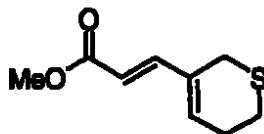
To a solution of the product of Step 7 (490 mg, 2.04 mmol) in CH₂Cl₂ (20 ml) was added oxalyl chloride (360 μl, 4.13 mmol, 2 eq.) followed by 1 drop of DMF. The solution was stirred at rt for 1 h and the solvent was removed to provide the crude acid chloride, which was dissolved in toluene (20 ml) and cooled to 0°C. To this was added Pd(PPh₃)₄ (236 mg, 0.20 mmol, 0.1 eq.) followed by Bu₃SnH (825 μl, 3.07 mmol, 1.5 eq.). The mixture was stirred for 3 h at 0°C, concentrated and chromatographed with 25% EtOAc-hexane to provide the title compound 220 mg (48%) as a resin.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.72 (d, J = 3.6, 1H), 4.70 (dq, J = 5.7, 9.5, 1H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.56-2.51 (m, 1H), 1.98 (ddd, J = 13.5, 6.1, 2.9, 1H), 1.68-1.59 (m, 3H), 1.52-1.37 (m, 1H), 1.36 (d, J = 5.9, 3H), 1.32-1.20 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.2, 3H), 0.80 (d, J = 7.3, 3H)

Preparation 2Step 1:

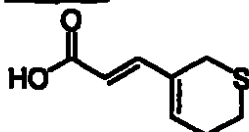
The thiopyran enal was prepared according to the procedure of McGinnis and Robinson, *J. Chem. Soc.*, 404 (1941), 407.

Step 2:



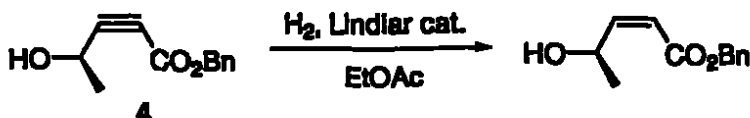
- 5 To a suspension of 60% NaH (6.3 g, 158 mmol, 1.3 eq.) in THF (200 ml) at 0°C was added methyl diethylphosphonoacetate (29 ml, 158 mmol, 1.3 eq.) and the mixture was stirred at 0°C for 30 min. The solution was then transferred to a solution of the product of Step 1 (15.6 g, 122 mmol) in THF (100 ml) and stirred at 0°C for 1 h. The reaction was quenched by the addition of aq. NH_4Cl (500 ml) and the THF was
- 10 evaporated. The aqueous phase was extracted with Et_2O (3x200 ml) and the combined organic layer was washed with H_2O and brine (200 ml each). The solution was dried over MgSO_4 , concentrated and the resultant residue was chromatographed with 5% EtOAc-hexane to provide 13.0 g (58%) of oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.26 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.26 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 15.9, 0.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.25-3.23 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.57-2.53 (m, 2H).
- 15

Step 3:



- To a solution of the product of Step 2 (13.0 g, 70.6 mmol) in THF and MeOH (50 ml each) was added a solution of KOH (11.9 g, 212 mmol, 3.0 eq.) in H_2O (50 ml).
- 20 The mixture was stirred at rt for 1 h, diluted with H_2O (100 ml) and acidified with 1N HCl. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x200 ml) and the combined organic layer was washed with H_2O and brine (300 ml each). The solution was dried over MgSO_4 , filtered and evaporated to give 11.66 g (97%) of pale-yellow solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.34 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.32 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.59-2.55 (m, 2H).
- 25

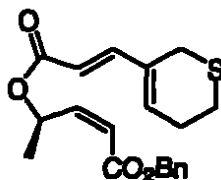
Step 4:



- To a solution of 4 (5.2 g) in EtOAc (120 ml) was added Lindlar catalyst (520 mg) and the suspension was stirred under 1 atm. H_2 . Another portion of catalyst (500 mg) was added after 45 min. and the mixture stirred for further 30 min. The mixture was filtered through a celite pad and evaporated to provide 5.2 g (99%) of the desired
- 30

-25-

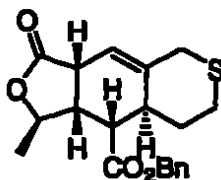
alkene. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.38-7.26 (m, 5H), 6.32 (dd, $J = 11.9, 6.6$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.12-5.07 (m, 1H), 3.20 (br s, 1H), 1.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

Step 5:

5

To a solution of the product of Step 3 (2.45 g, 14.39 mmol) in CH_2Cl_2 (60 ml) at 0°C was added DCC (3.27 g, 15.85 mmol, 1.1 eq.) followed by DMAP (352 mg, 2.88 mmol, 0.2 eq.) and the mixture was stirred at 0°C for 30 min. To this was added a solution of 3.27 g (15.85 mmol, 1.1 eq.) of the alcohol of Step 4 in 10 ml of CH_2Cl_2 and the mixture was stirred at 0°C for 5 hr and at rt for 1 hr. The solution was diluted with 350 ml of Et_2O and washed with 2x200 ml of aq. citric acid, 200 ml of aq. NaHCO_3 , and 200 ml of brine. The solution was dried over MgSO_4 , filtered, concentrated and the resultant residue was chromatographed with 6% EtOAc-hex to provide 2.1 g (41%) of resin. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.38-7.32 (m, 5H), 7.45 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.38-6.34 (m, 1H), 6.26 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.85 (dd, $J = 11.6, 1.2$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 3.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 2.71 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.56-2.52 (m, 2H), 1.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)

15

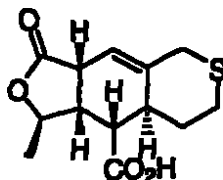
Step 6:

20

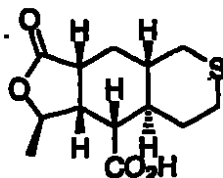
A solution of the product of Step 5 (2.1 g, 5.85 mmol) in *m*-xylene (50 ml) was heated at 200°C for 6 h in sealed tube. The solution was cooled to rt and stirred with DBU (178 μl , 1.19 mmol, 0.2 eq.) for 1 h, concentrated and chromatographed with 15% EtOAc-hexane to provide 1.44 g (69%) of the desired *exo* product. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.39-7.35 (m, 5H), 5.46 (br s, 1H), 5.16 (ABq, $J = 21.6, 12.0$ Hz, 2H), 4.42 (dq, $J = 9.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.36-3.33 (m 2H), 3.08 (dd, $J = 14.4, 2.4$ Hz, 1H), 2.85 (ddd, $J = 13.9, 12.4, 2.5$ Hz, 1H), 2.72-2.57 (m, 4H), 2.27-2.21 (m, 1H), 1.47-1.25 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)

25

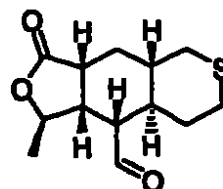
30

Step 7:

To a solution of the product of Step 6 (750 mg, 2.09 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) at -78°C was added BBr_3 in CH_2Cl_2 (4.2 ml of 1M solution). The solution was stirred at -78°C for 30 min. and at 0°C for 30 min, then poured into aq. K_2CO_3 (100 ml). The aqueous phase washed with Et_2O (2x50 ml) and the organic layer was back extracted with aq. K_2CO_3 (50 ml). The combined aqueous phase was acidified with 1N HCl and extracted with EtOAc (3x50 ml). The EtOAc layer was washed with brine (50 ml), dried over MgSO_4 , filtered and evaporated to provide 500 mg (89%) of acid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 5.50 (br s, 1H), 4.47 (dq, $J = 9.6, 6.0$ Hz, 1H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.36 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 14.0, 2.4$ Hz, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.70 (dd, $J = 10.6, 4.2$ Hz, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.34-2.29 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

Step 8:

To a solution of the product of Step 7 (500 mg, 1.86 mmol) in MeOH (30 ml) was added AcOH (3 ml) and PtO_2 (250 mg) and the suspension was shaken under 40 Psi H_2 in a Parr vessel for 1.5 days. The catalyst was filtered off with a celite pad, the solution was concentrated and the resultant residue was dissolved in AcOH-MeOH- CH_2Cl_2 mixture (0.5:2:97.5 v/v/v) and filtered through a short SiO_2 column to provide 400 mg (79%) of the reduced product as a resin which solidified on standing. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 4.68 (dq, $J = 9.4, 5.9$ Hz, 1H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 3H), 2.49 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.10 (br s, 1H), 1.93 (ddd, $J = 13.5, 6.0, 2.7$ Hz, 1H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.45-1.19 (m, 3H), 1.33 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H).

Step 9:

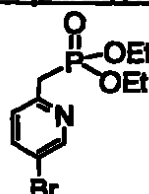
To a solution of the product of Step 8 (97 mg, 0.36 mmol) in CH_2Cl_2 (4 ml) was added oxalyl chloride (34 μl) followed by 1 drop of DMF. The solution was stirred for

-27-

1 h at rt and concentrated to provide the crude acid chloride which was dissolved in toluene (3 ml) and cooled to 0°C. Pd(PPh₃)₄ (42 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq.) was added, followed by Bu₃SnH (94 µl). The mixture was stirred at 0° C for 3 h, concentrated and chromatographed with 25% EtOAc-hexane to provide 73 mg (80%) of aldehyde as white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.62 (dq, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 2.8-2.70 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 3H), 2.50 (d, J = 7.2 Hz), 2.10 (ddd, J = 13.2, 6.4, 3.0 Hz, 1H), 1.94 (ddd, J = 13.6, 6.0, 3.0, 1H), 1.69 (dq, J = 10.9 Hz, 3.00 Hz, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.42-1.20 (m, 3H), 1.33(d, J = 6.4 Hz, 3H).

Step 10:

To a solution of the product of Step 9 (90 mg, 0.35 mmol) in MeOH (10 ml) (4:1 v/v) at 0 °C, excess NaBH₄ was added and the mixture stirred for 15 min at 0°C. The reaction was quenched with aq. NH₄Cl (50 ml) and extracted with EtOAc (3x20 ml). The combined organic layer was washed with brine (50 ml), dried over MgSO₄ and concentrated to provide the crude alcohol. A solution of the alcohol in MeOH-THF (6 ml, 1:1 v/v) was added to a flask containing excess Raney nickel which was washed with dioxane and THF. The suspension was heated at reflux for 3 h, cooled, filtered, concentrated and chromatographed with 25% EtOAc-hex to provide 54 mg (67%) of title compound as a resin. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.70 (dq, J = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 10.5, 3.4 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 10.5, 7.6 Hz, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.46 (ddd, J = 9.6, 7.2, 5.2 Hz, 1H), 1.90 (ddd, J = 13.5, 6.1, 3.1 Hz, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.77 (br s, 1H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.48-1.36 (m, 2H), 1.25-1.14 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 7.5 Hz, 3H) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 178.58, 77.63, 61.79, 45.10, 42.49, 39.37, 38.65, 33.44, 31.96, 21.39, 19.91, 19.74, 7.26.

Preparation 3**Step 1:**

Prepared according to the procedure described in Wang et. al. *Tet. Lett.* 41, (2000), p. 4335-4338.

Step 2:

To a solution of the product of Step 1 (20 g, 106 mmol) and Et₃N (17.8 ml, 128 mmol, 1.2 eq.) in CH₂Cl₂ (300 ml) kept --30°C was slowly added CH₃SO₂Cl (9.1 ml, 118 mmol, 1.1 eq.). The slurry was stirred for 1 h while it warmed up to 0 °C. The

- 5 reaction mixture was diluted with aq. NaHCO₃ (500 ml) and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (2x200 ml) and the combined organic layers was washed with aq. NaHCO₃ (2x300 ml) and brine (300 ml). The solution was dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give the crude mesylate, which was used as such for the next step.
- 10 ¹H NMR: 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.10 (s, 3H).

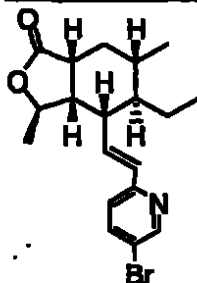
Step 3:

To a suspension of 60% NaH (8.5 g, 212 mmol 2.0 eq.) in THF (500 ml) at rt was added diethylphosphite (27.4 ml, 213 mmol, 2 eq.) drop by drop and the mixture

15 was stirred for 1 h. To this cloudy solution was added a solution of the product of Step 2 in THF (125 ml) and the mixture was stirred at rt for 1 h. The reaction was quenched by the addition of H₂O (500 ml), the THF was evaporated and the aq. layer was extracted with EtOAc (4x150 ml). The combined organic layers were washed with aq. K₂CO₃ (2x300 ml), brine (300 ml), dried over MgSO₄, filtered, evaporated and

20 the crude product was chromatographed with 5:95 CH₃OH-CH₂Cl₂ to give 31.7 g (97%) of oil.

¹H NMR: 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 4.12-4.05 (m, 4 H), 3.36 (d, J = 22.0 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 6H)

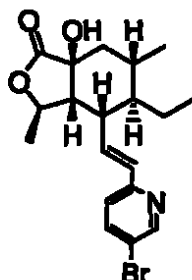
Preparation 4

To a solution of the product of Preparation 3 (15 g, 49 mmol, 1.5 eq.) in THF (100 ml) at 0 °C was added 1M LHMDS in THF (49 ml, 49 mmol, 1.5 eq.) and the solution was stirred for 30 min. To this was added Ti(OⁱPr)₄ (14.4 ml, 49 mmol, 1.5 eq.) followed by a solution of the product of Preparation 1 (7.3 g, 32 mmol) in THF (30

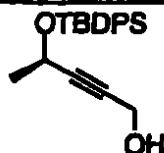
30 ml) and the mixture was stirred at rt for 45 min. The solution was diluted with aq. potassium sodium tartrate (300 ml) and the THF was evaporated. The slurry was extracted with EtOAc (4x100 ml) and the combined organic layer washed with brine

-29-

(100 ml), dried over MgSO_4 , filtered, concentrated and the resultant crude product was chromatographed with 15:85 EtOAc-hexane to provide 11.8 g (96%) of foam. ^1H NMR: 8.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 15.6, 10.0$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 2H), 2.32 (dt, $J = 10.1, 6.5$ Hz, 1H), 1.98 (ddd, $J = 13.4, 6.6, 2.8$ Hz, 1H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.37 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 1.31-1.20 (m, 2H), 0.98 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

Preparation 5

To a solution of the product of Preparation 4 (7.2 g, 19 mmol), in THF (100 ml) at -78°C was added 1M LHMDS in THF (23 ml, 23 mmol, 1.2 eq.). The solution was stirred for 30 min at -78°C , 30 min at 0°C and cooled back to -78°C . To this was added a solution of (1S)-(+)-(10-camphorsulfonyl)oxaziridine (6.0 g, 26 mmol, 1.4 eq.) in THF (50 ml) and the mixture was stirred for 1 h at -78°C and 1.5 h at 0°C . To the solution was added aq. NH_4Cl (300 ml), THF was evaporated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4x100 ml). The combined organic layer was washed with brine (100 ml), dried over MgSO_4 , filtered, concentrated and the crude product was chromatographed with 15:20:65 EtOAc- CH_2Cl_2 -hex to provide 6.4 g (85%) of foam. ^1H NMR: 8.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 15.6, 9.8$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.62-4.55 (m, 1H), 3.72 (br s, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.28 (dd, $J = 9.6, 5.6$ Hz, 1H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.44-1.27 (m, 3H), 1.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

Preparation 6Step 1:

To a solution of (R)-(+)-3-butyn-2-ol (5 ml, 64 mmol) in CH_2Cl_2 (100 ml) at rt was added DMAP (780 mg, 6.4 mmol, 0.1 eq.), *tert*-butylchlorodiphenylsilane (17.4 ml, 67 mmol, 1.05 eq.) and Et_3N (9.8 ml, 70 mmol, 1.1 eq.). The mixture was stirred

-30-

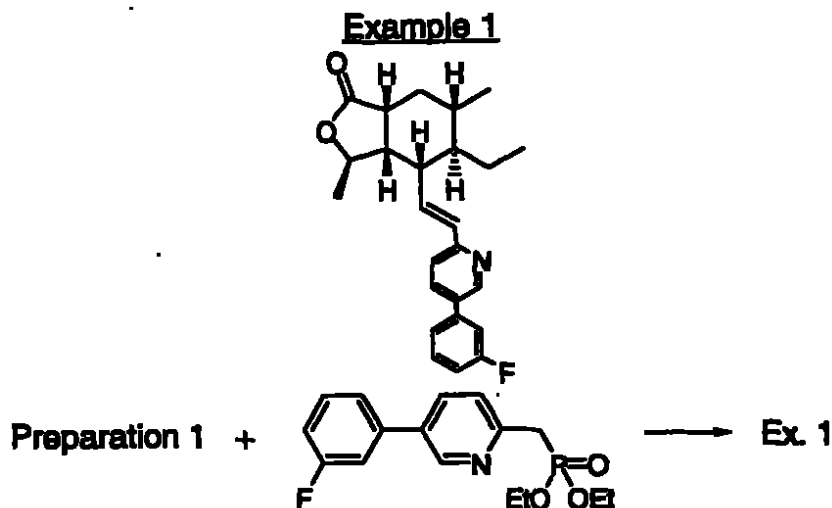
overnight, diluted with Et₂O (400 ml), washed with 1N HCl (2x200 ml), aq. NaHCO₃ (200 ml), brine (200 ml), dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give ~20 g of oil which was used as such for the next step.

Step 2:

5 To a solution of the product of Step 1 in THF (200 ml) at -78°C was added 2.5M BuLi in hexanes (30.4 ml, 76 mmol, 1.1 eq.), the solution was stirred for 1 h and solid paraformaldehyde (4.15 g, 138 mmol, 2.0 eq.) was added. The mixture was stirred for 15 min at -78°C, 1 h at rt, then quenched with the addition of aq. NH₄Cl (500 ml). The THF was evaporated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x200 ml). The combined organic layers were washed with H₂O (2x300 ml) and brine (300 ml), dried over MgSO₄, filtered, evaporated and the crude was chromatographed with 10% EtOAc-hex to provide 16.5 g (71%) of resin.

¹H NMR: 7.77-7.74 (m, 2H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 6H), 4.53 (tq, J = 1.8, 6.5 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 6.2, 1.8 Hz), 2.82 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H)

15



20 To a solution of the phosphonate (650 mg, 2.01 mmol, 2 eq.) in THF (8 ml) at 0°C was added BuLi in hexanes (790 µl of 2.5M solution, 2.0 mmol, 2 eq.), the mixture was stirred for 10 min, then Ti(OⁱPr)₄ (590 µl, 2.0 mmol, 2 eq.) was added and the solution was stirred at rt for 10 min. To this was added a solution of the product of Preparation 1 (220 mg, 0.98 mmol) in THF (3 ml) and the mixture was stirred at rt for 1.5 h. To the solution was added aq. Rochelle's salt (100 ml) and THF was

25 evaporated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x30 ml) and the combined organic layer was washed with brine (50 ml). The solution was dried over MgSO₄, concentrated and the resultant residue was chromatographed with 20% EtOAc-hexane to provide the title compound (240 mg, 62%) as a resin.

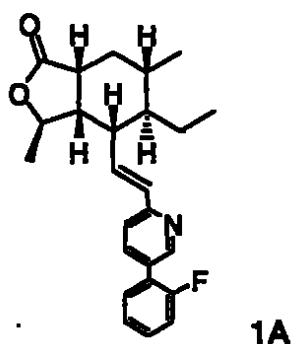
-31-

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.78 (d, J = 2.0, 1H), 7.82 (dd, J = 2.4, 8.0, 1H), 7.44 (dt, J = 5.7, 8.1, 1H), 7.36 (dt, J = 1.2, 7.7, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.09 (ddt, J = 2.5, 1.0, 8.4, 1H), 6.61 (dd, J = 15.3, 8.6, 1H), 6.56 (d, J = 15.3, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.36 (dt, J = 10.0, 6.4, 1H), 1.99 (ddd, J = 13.5, 6.1, 2.9, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.42 (d, J = 5.9, 3H), 1.39-1.22 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.6, 3H), 0.76 (t, J = 7.5, 3H)

FAB HRMS: 394.2184, calculated: 394.2182

Anal. calc'd for C₂₈H₂₈FNO₂·HCl: C, 69.84; H, 6.80; N, 3.26. Found: C, 71.00, H, 6.96; N, 3.19.

Using a similar procedure with the appropriate phosphonate, the following compound 1A was prepared:

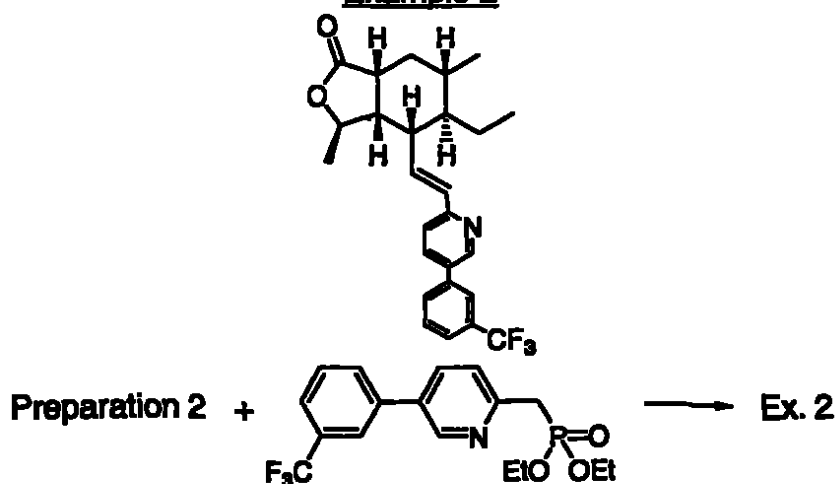


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.73 (bs, 1H), 7.84 (dt, J = 2.0, 8.0, 1H), 7.44 (dt, J = 1.7, 7.7, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.0, 1H), 7.25 (dt, J = 7.6, 1.1, 1H), 7.18 (ddd, J = 10.6, 8.4, 1.2, 1H), 6.62 (dd, J = 15.1, 8.6, 1H), 6.56 (d, J = 15.1, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.36 (dt, J = 10.0, 6.5, 1H), 1.99 (ddd, J = 13.5, 6.1, 2.9, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.42 (d, J = 5.9, 3H), 1.39-1.22 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.6, 3H), 0.76 (t, J = 7.3, 3H)

FAB HRMS: 394.2184, calculated: 394.2182.

20

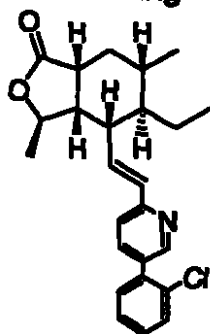
Example 2



To a solution of the product of Preparation 2 (50 mg, 0.22 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) was added NMO (78 mg, 0.67 mmol, 3 eq.) and 4 Å molecular sieves (about 50 mg). After stirring for 10 min., TPAP (8 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) was added and the stirring was continued for another 40 min. The mixture was diluted with Et_2O (20 ml),
 5 filtered through celite and concentrated to provide a residue. The residue was filtered through a short SiO_2 plug, eluting with 30% EtOAc-hexane to provide 38 mg of aldehyde.

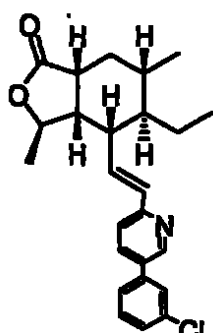
In another flask containing the phosphonate (210 mg, 0.56 mmol, 3.3 eq.) in THF (1.5 ml) at 0°C was added a 2.M solution of BuLi in hexanes (224 μl , 0.56 mmol, 3.3 eq.) and the mixture was stirred for 20 min. A solution of the above aldehyde in 1.5 ml of THF was added and the mixture was stirred at 0°C for 1 h. The solution was diluted with EtOAc (20 ml), washed with H_2O (2x20 ml) and brine (20 ml), dried over MgSO_4 , filtered, concentrated and purified by preparative TLC using 25% EtOAc-hexane to provide 9 mg of the title compound. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)
 15 8.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 7.81 br s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 15.6, 9.2$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.37 (dt, $J = 10.0, 6.4$ Hz, 1H), 2.00 (ddd, $J = 13.5, 6.3, 2.7$ Hz, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.51-1.23 (m 4H), 1.42 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.77 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)
 20 FABHRMS: 446.2306 (MH^+), Calculated 446.2280.

Using similar procedures, the following compounds were also prepared:



Example 3

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 4H), 6.65-6.55 (m, 2H), 4.78-4.71 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.36 (dt, $J = 10.0, 6.4$ Hz, 1H), 1.99 (ddd, $J = 13.7, 6.3, 2.9$ Hz, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.43 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 1.33-1.25 (m, 2H), 0.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)
 25 $[\alpha]_D^{25} = +13.2$ (c 0.5, MeOH);
 FAB HRMS: 410.1891 (MH^+), Calculated 410.1887

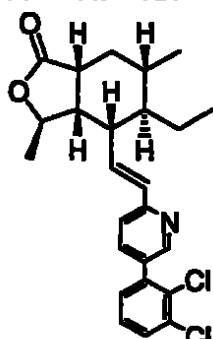


Example 4

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.54 br s, 1H), 7.46-7.34 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.31 (dt, J = 10.1, 6.5 Hz, 1H), 1.98 (ddd, J = 13.5, 6.4, 2.9 Hz, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.49-1.43 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.33-1.21 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H) <76504-097-A-H in 2A>

$[\alpha]_D^{20} = +23.1^\circ$ (c 0.5, MeOH)

FAB HRMS: 410.1887 (MH⁺), Calculated 410.1887



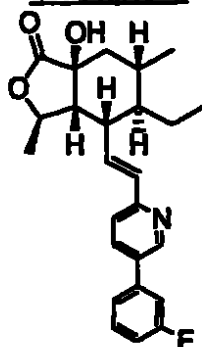
Example 5

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.31-7.21 (m, 3H), 6.63 (dd, J = 15.5, 8.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.36 (dt, J = 10.0, 6.4 Hz, 1H), 1.99 (ddd, J = 13.6, 6.4, 2.8 Hz, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.35-1.22 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

$[\alpha]_D^{20} = +5.8^\circ$ (c 0.4, MeOH)

FAB HRMS: 444.1491 (MH⁺), Calculated 444.1497.

-34-

Example 6

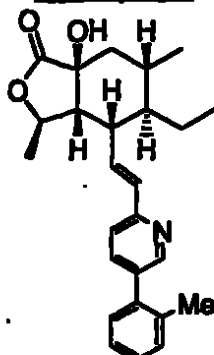
To a solution of the product of Example 1 (540 mg, 1.37 mmol) in THF (8 ml) at -78°C was added 1M LHMDS solution in THF (1.65 ml, 1.65 mmol, 1.2 eq.). The solution was stirred at -78°C for 15 min. and at 0°C for 30 min. It was cooled back to -78°C and a solution of (1S)-(+)-(10-camphorsulfonyl)oxaziridine (475 mg, 2.10 mmol, 1.5 eq.) in THF (4 ml) was added. The mixture was stirred at -78°C for 15 min. then allowed to warm up slowly to rt. To the mixture was added aq. NH_4Cl (100 ml) and it was then extracted with EtOAc (3x30 ml). The combined organic layer was washed with 30 ml brine, dried over MgSO_4 , concentrated and chromatographed with 15:20:65 EtOAc- CH_2Cl_2 -hexanes to provide 390 mg (69%) of resin.

^1H NMR: 8.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz, 1H), 7.44 (dt, $J = 6.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.09 (ddt, $J = 1.0, 2.4, 8.3$ Hz, 1H), 6.67-6.58 (m, 2H), 4.67-4.60 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.32 (dq, $J = 1.5, 5.7$ Hz, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.43-1.32 (m, 1H), 0.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

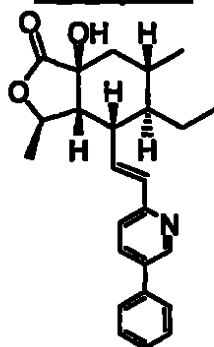
The Suzuki coupling procedure is exemplified by heating a solution of a bromide of Preparation 4 or 5 with boronic acid (1.0 to 2.0 eq.), K_2CO_3 (4 eq.) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 to 10 mol%) in toluene:EtOH: H_2O (4:2:1, v/v/v) at 100°C until the reaction is complete. The reaction mixture is diluted with H_2O , extracted with EtOAc, and the organic layer is washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, concentrated and purified by chromatography to provide the desired compounds.

Using the Suzuki coupling procedure described above, the following compounds were prepared:

-35-

Example 7

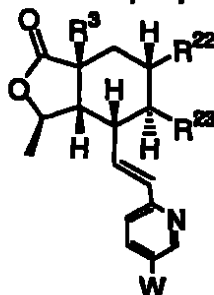
¹H NMR: 8.54 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 4H), 7.22-7.20 (m, 1H), 6.85-6.56 (m, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 3.20 (br s, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.34 (ddd, J = 10.1, 5.7, 1.5 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.39-1.25 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.50, 3H), 0.79 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

Example 8

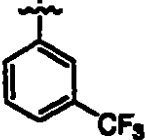
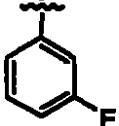
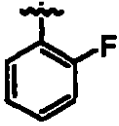
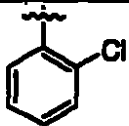
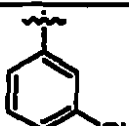
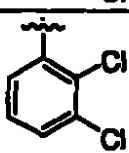
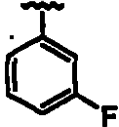
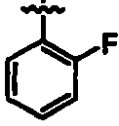
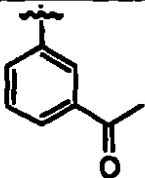
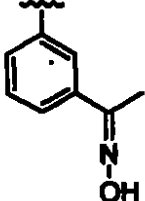
¹H NMR: 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65-6.55 (m, 2H), 4.67-4.60 (m, 1H), 3.56 (br s, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.34 (dd, J = 9.6, 5.6 Hz, 1H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.53-1.33 (m, 3H), 1.44 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

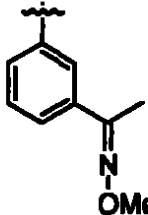
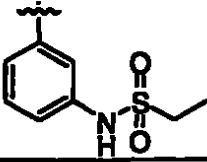
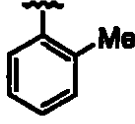
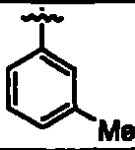
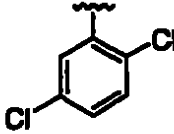
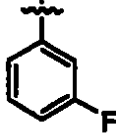
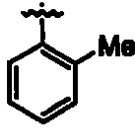
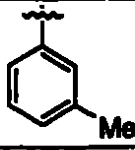
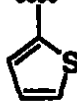
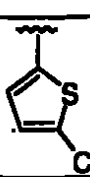
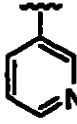
15

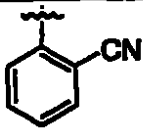
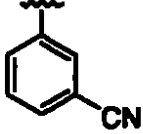
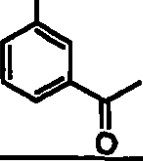
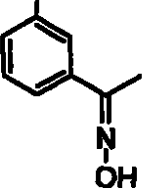
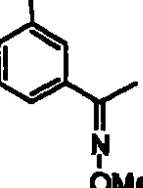
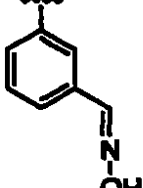
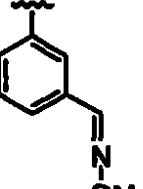
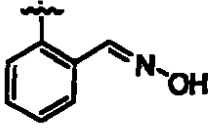
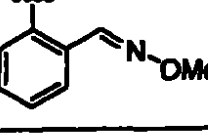
Also using the Suzuki coupling procedure with the appropriate reagents, compounds of the following structures were prepared:

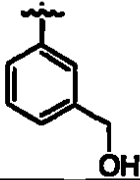
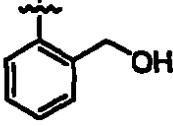
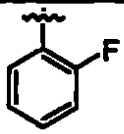
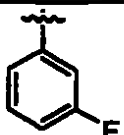
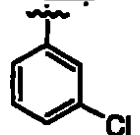
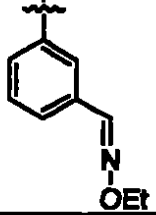
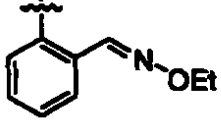
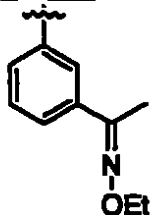
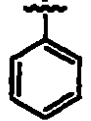
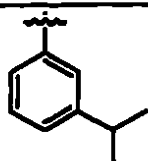


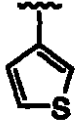
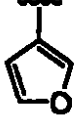
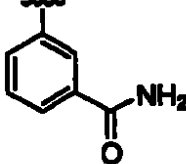
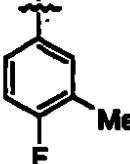
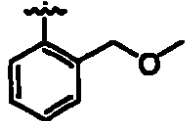
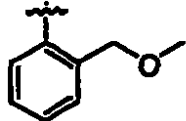
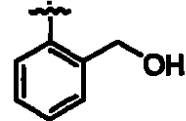
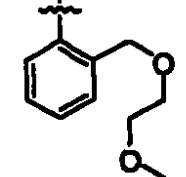
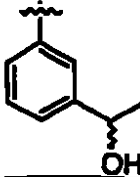
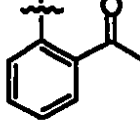
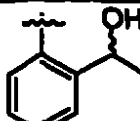
wherein R^1 , R^2 , R^3 and W are as defined in the following table (Me is methyl, Et is ethyl and Ph is phenyl):

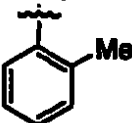
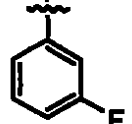
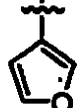
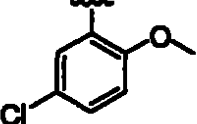
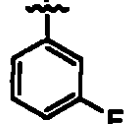
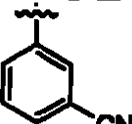
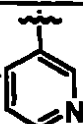
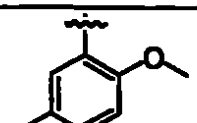
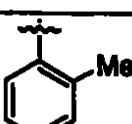
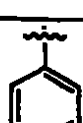
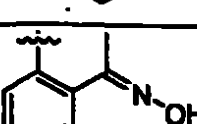
Ex.	R^1	R^2	R^3	W	Analytical Data
8B	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 444.2165
8C	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 394.2184
8D	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 394.2184
8E	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 410.1891
8F	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 410.1887
8G	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 444.1491
8H	H	H	Ph		HRMS (MH ⁺) 428.2026
8I	H	H	Ph		HRMS (MH ⁺) 428.2027
8J	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 418.2381
8K	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 433.2490

8L	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 447.2648
8M	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 483.2319
8N	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 390.2441
8O	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 390.2437
8P	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 444.1490
8Q	Me	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 408.2346
8R	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 406.2380
8S	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 406.2376
8T	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 398.1788
8U	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 432.1392
8V	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 393.2181

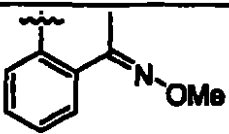
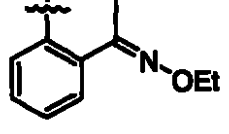
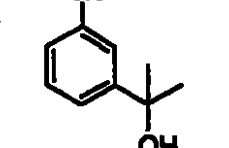
8W	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 417.2178
8X	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 417.2178
8Z	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 434.2330
8AA	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 449.2440
8AB	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 463.2599
8AC	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 435.2275
8AD	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 449.2446
8AE	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 435.2279
8AF	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 449.2442

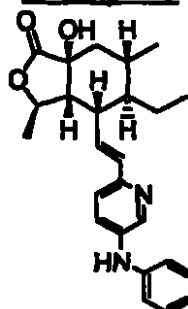
8AG	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 422.2332
8AH	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 422.2332
8AI	H	H	Et		HRMS (MH ⁺) 380.2028
8AJ	H	Ph	Me		MS (MH ⁺) 442.1
8AK	H	Ph	Me		MS (MH ⁺) 458.1
8AL	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 463.2589
8AM	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 463.2593
8AN	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 477.2750
8AO	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 392.2227
8AP	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 434.2695

8AQ	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 398.1788
8AR	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 382.2020
8AS	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 435.2282
8AT	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 424.0945
8AU	OMe	Me	Et		MS (MH ⁺) 450.1
8AV	OH	Me	Et		MS (MH ⁺) 436.1
8AW	OMe	Me	Et		MS (MH ⁺) 436.1
8AX	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 480.2752
8AY	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 436.2489
8AZ	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 434.2325
8BA	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 436.2489

8BB	OH	H	Et		MS (MH ⁺) 392.2
8BC	OH	H	Et		MS (MH ⁺) 396.3
8BD	OH	H	Et		MS (MH ⁺) 368.4
8BE	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 408.2169
8BF	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 456.1941
8BG	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 382.1813
8BH	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 389.1863
8BI	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 365.1871
8BJ	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 440.2243
8BK	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 378.2064
8BL	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 364.1919
8BM	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 449.2435

-42-

8BN	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 463.2604
8BO	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 477.2751
8BP	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 450.2640

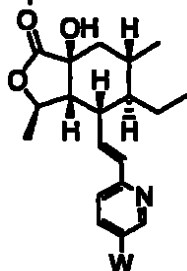
Example 9

To the product of Preparation 5 (0.127 mmol) in dry toluene (5 ml) was added
 5 aniline (0.254 mmol, 2 eq.), potassium phosphate (0.380 mmol, 3 eq.), palladium
 acetate (6.5 mol%) and 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl (13 mol%). The mixture
 was bubbled with N₂ for 2 min. then heated to 120 °C in a sealed tube. After 16 h, the
 reaction was cooled to rt, poured into water and extracted with Et₂O (3x). The
 combined extracts were washed with brine, dried with MgSO₄, filtered and evaporated
 10 to dryness. Purification by flash chromatography (2-5% CH₃OH in CH₂Cl₂) yielded the
 desired product in a 66% yield

¹H NMR: 8.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 2.8, 8.5 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H),
 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 0.9, 8.5 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.50
 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 10.4, 15.6 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H),
 15 4.43 (br s, 1H), 2.79-2.76 (m, 1H), 2.31 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 1.91-1.79 (m, 2H),
 1.65-1.58 (m, 1H), 1.41-1.35 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.31-1.25 (m, 1H),
 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.77 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

-43-

Using a similar procedure, compounds of the formula

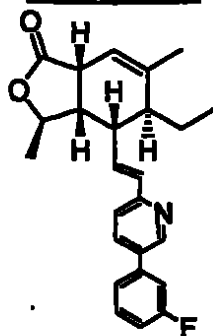


were prepared, wherein W is as defined in the table:

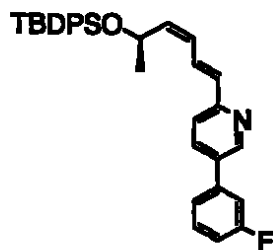
Ex.	W	Analytical Data
9A		HRMS (MH ⁺) 385.2490
9B		HRMS (MH ⁺) 415.2601
9C		HRMS (MH ⁺) 414.2593
9D		HRMS (MH ⁺) 399.2278

5

Example 10



Steps 1-3:



Step 1: A suspension of the alkyne of Preparation 6 (3.1 g, 9.2 mmol), quinoline (215 μ l, 1.8 mmol, 0.2 eq.), and Lindlar catalyst (310 mg, 10 wt%) in EtOAc (50 ml) was stirred under 1 atm. H_2 (balloon) and the reaction was monitored by NMR. After the reaction was completed, it was filtered through a celite pad, washed with 1N HCl and

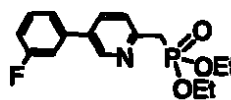
5 brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to give ~3.4 g of resin which was used as such for the next step.

Step 2: Dess-Martin reagent (4.28 g, 10.1 mmol, 1.1 eq.) was added to a mixture of the product of Step 1 and $NaHCO_3$ (1.54 g, 18.3 mmol, 2 eq.) in CH_2Cl_2 (30 ml) at rt and stirred for 1 hr. The mixture was diluted with Et_2O (60 ml) and a solution of

10 $Na_2S_2O_8 \cdot 5H_2O$ (4.55 g, 18.3 mmol, 2 eq.) and $NaHCO_3$ (1.54 g, 18.3 mmol, 2 eq.) in H_2O (100 ml) and stirred vigorously until the two layers became clear. The organic layer was separated and the aq. layer was extracted with Et_2O (2x50 ml). The combined organic layers were washed with aq. $Na_2S_2O_8/NaHCO_3$ solution (100 ml), brine (100 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to give ~3.5 g of aldehyde,

15 which was used as such for the next step.

Step 3:

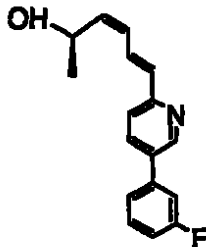


To a solution of a phosphonate of the formula (3.9 g, 12.1 mmol, 1.3 eq.) in THF (30 ml) at 0 °C was added 60% NaH in mineral oil (480 mg, 12.0 mmol, 1.3 eq.) and the mixture was stirred for 20 min. To this was added a

20 solution of the product of Step 2 in THF (15 ml), and after 1 hr of stirring at 0 °C, it was diluted with aq. NH_4Cl (200 ml). The THF was evaporated and the aq. layer was extracted with EtOAc (3x75 ml). The combined organic layers were washed with brine (100 ml), dried over $MgSO_4$, filtered, evaporated and the residue was chromatographed with 5% EtOAc-hex to provide 4.0 g (87%) of resin.

25 ^1H NMR: 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.73-7.66 (m, 4H), 7.47-7.26 (m, 9H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (ddt, J = 1.1, 2.5, 8.4 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 15.3, 11.5, 1.1 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.05-5.99 (m, 1H), 5.74-5.69 (m, 1H), 4.93-4.86 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H)

Step 4:

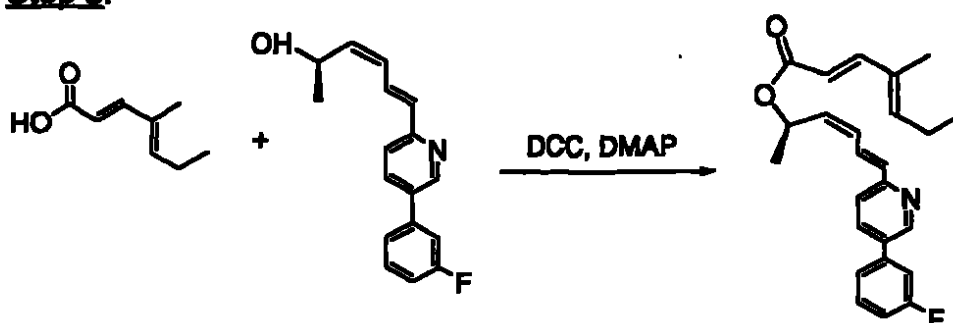


To a solution of silyl ether (4.0 g, 7.88 mmol) in THF (30 ml) at 0 °C was added 1M TBAF in THF (11.8 ml, 11.8 mmol, 1.5 eq.) and the mixture was stirred at rt for 6 h. It was diluted with aq. NH_4Cl (150 ml), the THF was evaporated and the aq. layer was extracted with EtOAc (3x60 ml). The combined organic layers were washed with

5 H_2O (50 ml), brine (50 ml), dried over MgSO_4 , filtered, evaporated and the residue was chromatographed with 30% EtOAc-hex to provide 2.0 g (94%) of resin.

^1H NMR: 8.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.64 (ddd, $J = 15.1, 11.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.44 (dt, $J = 5.6, 7.9$ Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.09 (ddt, $J = 1.0, 2.5, 8.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.24 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H),

10 Step 5:



To a solution of the alcohol of Step 4 (110 mg, 0.41 mmol) and the acid (85 mg, 0.61 mmol, 1.5 eq.) in CH_2Cl_2 (2 ml) was added DCC (130 mg, 0.63 mmol, 1.5 eq.) and DMAP (10 mg, 0.08 mmol, 0.2 eq.) and stirred at 0 °C until the reaction was complete. The mixture was diluted with Et_2O (50 ml), washed with aq. NaHCO_3 (2x20 ml) and brine (20 ml), dried over MgSO_4 , filtered, concentrated and the residue was chromatographed with 10% EtOAc-hex to provide 135 mg (84%) of resin.

15 ^1H NMR: 8.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.67 (ddd, $J = 15.3, 11.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.47-7.27 (m, 5H), 7.15 (ddt, $J = 2.0, 1.0, 8.3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.29 (dt, $J = 0.8, 11.4$ Hz, 1H), 6.11-6.00 (m, 1H), 5.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.63 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.24-2.16 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.43 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)

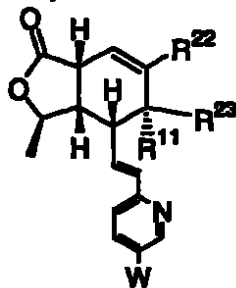
20 Step 6:

25 A solution of the tetraene of Step 5 (130 mg) in toluene (10 ml) was stirred in a sealed tube at 185 °C for 7 h, cooled to rt and stirred with 10 μL of DBU for 3 hr. The solution was concentrated and purified by preparative chromatography to afford 63 mg (49%) of resin.

30 ^1H NMR: 8.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.41 (dt, $J = 6.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.06 (ddt, $J = 1.0, 2.7, 8.3$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 15.8, 9.8$ Hz, 1H), 5.62-5.61 (m, 1H), 4.55 (dq,

J = 4.0, 6.4 Hz, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.78 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

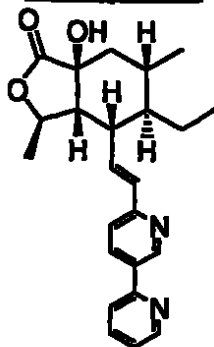
Using a similar procedure, compounds of the following structure were prepared



5 wherein R¹¹, R²², R²³ and W are as defined in the table (Me is methyl, Et is ethyl, Bn is benzyl):

Ex.	R ²²	R ²³	R ¹¹	W	HRMS (MH ⁺)
10A	H	H	H		350.1565
10B	Me	-CH ₂ OBn	H		484.2299
10C	Me	H	-CH ₂ OBn		484.2294
10D	Me	H	Et		392.2021
10E	Me	Me	H		378.1870
10F	Me	H	Me		378.1870
10G	Me	H	H		364.1714
10H	Me	-CH ₂ OH	H		394.1821

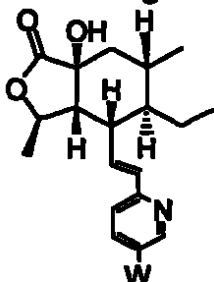
-47-

Example 11

A solution of Preparation 4 (100 mg), 2(tri-n-butylstannyl)pyridine (292 mg) and Pd(PPh₃)₄ (31 mg) in toluene (5 ml) in a sealed tube was bubbled with N₂ and heated at 120 °C overnight. The mixture was diluted with aq. NH₄Cl, extracted with EtOAc, dried over MgSO₄, filtered, concentrated and the residue was chromatographed with 2% CH₃OH-CH₂Cl₂ to provide 83 mg of resin.

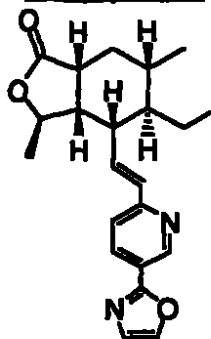
The resin was dissolved in THF (5ml), cooled to -78 °C, a solution of 1M LHMDs in THF (290 µl) was added, stirred at 0 °C for 1 h, then cooled to -78 °C. To this was added a solution of (1S)-(+)-(10-camphorsulfonyl)oxaziridine (76 mg) in THF. After stirring for about 1.5 h, it was quenched by the addition of aq. NH₄Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, concentrated and the residue purified by preparative TLC to afford 20 mg of the title compound. HRMS: 393.2185 (MH⁺), calculated 393.2178.

Using a similar procedure, the following compounds are also prepared:



wherein W is as defined in the table:

Ex.	W	HRMS (MH ⁺)
11A		394.2127
11B		399.1750

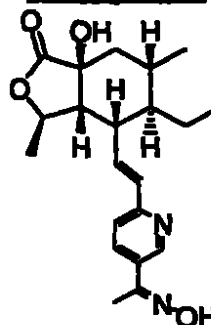
Example 12

Step 1: To a solution of oxazole (75 μ l, 1.1 mmol) in THF (2 ml) at -78°C was added a solution of 2.5 M BuLi in hexanes (465 μ l, 1.2 mmol, 2.2 eq.) and the mixture was
 5 stirred for 30 min. To this was added 0.5 M ZnCl_2 in Et_2O (4.3 ml, 2.2 mmol, 4 eq.) and the mixture stirred for 30 min at -78°C and 30 min. at 0°C .

Step 2: Separately, to a suspension of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (37 mg, 0.05 mmol) in THF at 0°C was added 2.5 M BuLi in hexanes (43 μ l, 0.11 mmol) and the suspension was stirred for 20 min. This solution was added to zincate of Step 1, followed by the
 10 product of Preparation 4 (200 mg, 0.5 mmol) and the mixture was refluxed overnight. It was cooled, diluted with aq. NH_4Cl (60 ml) and extracted with EtOAc (3x20 ml). The combined organic layer was washed with brine (20 ml), dried over MgSO_4 , filtered, evaporated and purified by preparative TLC to provide 29 mg of resin.

HRMS: 367.2025 (MH^+), calculated 367.2022

15

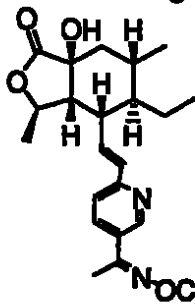
Example 13

Step 1: A solution of Preparation 5 (60 mg, 0.15 mmol), Et_3N (26 μ l, 0.19 mmol, 1.2 eq.), bis(diphenylphosphino)propane (3 mg, 7 μ mol, 5 mol%), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.7 mg, 7.6 μ mol, 5 mol%) and vinyl n-propyl ether (85 μ l, 0.76 mmol, 5 eq.) in DMF (1.5 ml) in a
 20 sealed tube was heated at 100°C for 2 h, cooled to rt and stirred with 2N HCl (2 ml) for 2 h. The mixture was diluted with aq. NaHCO_3 , extracted with EtOAc, dried over MgSO_4 , filtered, concentrated and the residue was purified by preparative TLC to provide 25 mg of ketone.

Step 2: A solution of the product of Step 1 (13 mg, 36 μ mol) and hydroxylamine hydrochloride (8 mg, 0.12 mmol) in pyridine (0.5 ml) was stirred overnight at rt. The
 25

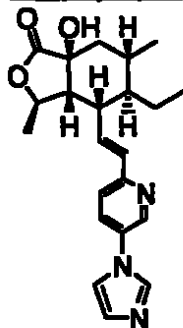
mixture was diluted with aq. NH_4Cl (30 ml) and extracted with EtOAc (2x10 ml), the combined organic layer was washed with brine (10 ml), dried over MgSO_4 , filtered, concentrated and the residue was purified by preparative TLC to provide 13 mg of the title compound as a resin. HRMS: 373.2113 (MH^+), calculated 373.2127.

5 Using a similar procedure the following compound is prepared:



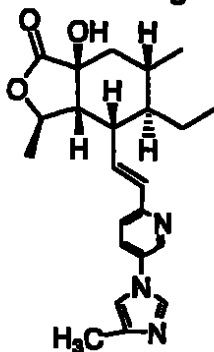
Ex. 13-2: HRMS: 387.2300 (MH^+)

Example 14



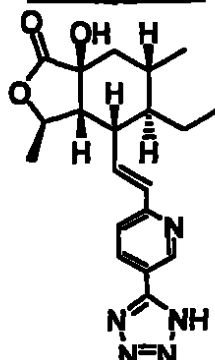
A mixture of Preparation 5 (100 mg, 0.25 mmol), imidazole (35 mg, 0.51 mmol, 2.0 eq.), copper(I)trifluoromethanesulfonate benzene complex (13 mg, 0.026 mmol, 0.1 eq.), 1,10-phenanthroline (46 mg, 0.26 mmol, 1 eq.), dibenzylideneacetone (6 mg, 0.026 mmol, 0.1 eq.) and Cs_2CO_3 (125 mg, 0.38 mmol, 1.5 eq.) in *m*-xylene (3 ml) in a sealed tube was bubbled with argon and heated at 130 °C overnight. The mixture was cooled to rt, diluted with aq. NH_4Cl (40 ml) and extracted with CH_2Cl_2 (3x10 ml). The combined organic layer was washed with brine (10 ml), dried over MgSO_4 , filtered, concentrated and the residue was purified by preparative TLC to provide 43 mg (44%) of the title compound. HRMS: 382.2133 (MH^+), calculated 382.2131

Using a similar procedure, the following compound was prepared:



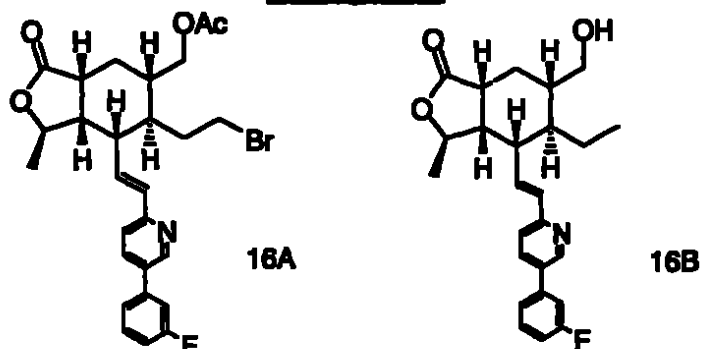
Ex. 14-2: HRMS: 396.2286 (MH^+)

-50-

Example 15

A mixture of Preparation 5 (1.0 g, 2.54 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (300 mg, 2.56 mmol, 1 eq.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (116 mg, 0.13 mmol, 5 mol%) and diphenylphosphinoferrocene (170 mg, 0.31 mmol, 12 mol%) in DMF (10 ml) and H_2O (100 μl , 1 vol%) in a sealed tube was bubbled with argon and heated at 120 $^\circ\text{C}$ for 5 h. The mixture was cooled to rt, diluted with EtOAc (150 ml) and washed with H_2O (3x50 ml), brine (50 ml), dried over MgSO_4 , filtered, evaporated and the crude product was chromatographed with 30% EtOAc-hex to provide 800 mg (93%) of arylcyanide.

A mixture of the arylcyanide (100 mg, 0.29 mmol), NaN_3 (115 mg, 1.77 mmol, 6 eq.) and NH_4Cl (95 mg, 1.78 mmol, 6 eq.) in DMF (2 ml) in a sealed tube was heated overnight at 120 $^\circ\text{C}$. It was cooled to rt, diluted with H_2O (10 ml), extracted with CH_2Cl_2 , concentrated and the crude product was purified by preparative TLC to give 50 mg of the title compound as a solid. HRMS: 384.2033 (MH^+), calculated 384.2036.

Example 16Step 1:

To a solution of compound 31a (wherein W is 3-fluorophenyl) (480 mg, 1.2 mmol) in CH_2Cl_2 was added 1M solution of BBr_3 in CH_2Cl_2 (11.7 ml, 11.7 mmol, 10 q.), and the mixture refluxed for 2.5 h, then diluted with aq. NaHCO_3 (100 ml). After stirring for about 30 min. the organic layer was isolated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2x40 ml). The combined organic layer was washed with aq. NaHCO_3 (100 ml), brine (100 ml), dried over MgSO_4 , filtered and evaporated to give the crude alcohol.

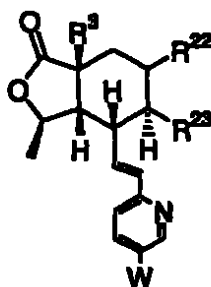
-51-

The crude alcohol was dissolved in CH_2Cl_2 (12 ml), cooled to 0 °C, and Ac_2O (225 μL , 2.4 mmol, 2 eq.) was added followed by DMAP (27 mg, 0.24 mmol, 0.2 eq.) and Et_3N (0.5 ml, 3.6 mmol, 3 eq.). After stirring for about 2 h, the mixture was diluted with EtOAc (80 ml), washed with aq. NaHCO_3 (2x50 ml), and brine. The solution was dried over MgSO_4 , filtered, evaporated and the residue was chromatographed with 40% EtOAc-hex to provide 350 mg (56%) of Example 16-A as a white foam. HRMS: 530.1336, calculated 530.1342.

Step 2:

A mixture of Example 16-A (53 mg, 0.1 eq.), NaCNBH_3 (32 mg, 0.5 mmol, 5 eq.) in HMPA (1 ml) was stirred at 80 °C for 4 h, cooled to rt, diluted with H_2O (30 ml) and extracted with EtOAc (3x15 ml). The combined organic layer was washed with brine (20 ml), dried over MgSO_4 , filtered, concentrated and purified by preparative TLC to provide 27 mg of resin. To this was added K_2CO_3 (32 mg) in $\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$ mixture (2 ml of 9:1 v/v) and the solution was stirred at rt for 1 h. The mixture was diluted with H_2O (30 ml), extracted with EtOAc (3x10 ml), and the combined organic layers were washed with brine (10 ml), dried over MgSO_4 , filtered, concentrated and filtered through a short SiO_2 plug to provide 17 mg (72%) of Example 16-B as a resin. HRMS: 410.2126, calculated 410.2131

Using a similar procedure, the compounds with the following structure were prepared



wherein R^2 , R^{22} , R^{23} and W are as defined in the table (Me is methyl, Et is ethyl):

Ex.	R^2	R^{22}	R^{23}	W	HRMS (MH^+)
16C	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$	Et		410.2138
16D	H	$-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$	Et		423.2090
16E	H	$-\text{CH}=\text{N}-\text{OMe}$	Et		437.2235
16F	H	$-\text{CH}=\text{N}-\text{OEt}$	Et		451.2396

16G	OH	-CH ₂ OH	Et		426.2075
-----	----	---------------------	----	---	----------

The following formulations exemplify some of the dosage forms of this invention. In each, the term "active compound" designates a compound of formula I.

EXAMPLE A - Tablets

<u>No.</u>	<u>Ingredient</u>	<u>mg/tablet</u>	<u>mg/tablet</u>
1	Active Compound	100	500
2	Lactose USP	122	113
3	Corn Starch, Food Grade, as a 10% paste in Purified Water	30	40
4	Corn Starch, Food Grade	45	40
5	Magnesium Stearate	3	7
	Total	300	700

5 Method of Manufacture

Mix Item Nos. 1 and 2 in suitable mixer for 10-15 minutes. Granulate the mixture with Item No. 3. Mill the damp granules through a coarse screen (e.g., 1/4", 0.63 cm) if necessary. Dry the damp granules. Screen the dried granules if necessary and mix with Item No. 4 and mix for 10-15 minutes. Add Item No. 5 and mix for 1-3 minutes.

10 Compress the mixture to appropriate size and weight on a suitable tablet machine.

EXAMPLE B - Capsules

<u>No.</u>	<u>Ingredient</u>	<u>mg/tablet</u>	<u>mg/tablet</u>
1	Active Compound	100	500
2	Lactose USP	106	123
3	Corn Starch, Food Grade	40	70
4	Magnesium Stearate NF	4	7
	Total	250	700

Method of Manufacture

Mix Item Nos. 1, 2 and 3 in a suitable blender for 10-15 minutes. Add Item No. 4 and mix for 1-3 minutes. Fill the mixture into suitable two-piece hard gelatin

15 capsules on a suitable encapsulating machine.

The activity of the compounds of formula I can be determined by the following procedures.

In Vitro Testing Procedure for Thrombin Receptor Antagonists:

20 Preparation of [³H]haTRAP

A(pF-F)R(ChA)(hR)(I₂-Y)-NH₂ (1.03 mg) and 10% Pd/C (5.07 mg) were suspended in DMF (250 μ l) and diisopropylethylamine (10 μ l). The vessel was attached to the tritium line, frozen in liquid nitrogen and evacuated. Tritium gas (342 mCi) was then added to the flask, which was stirred at room temperature for 2 hours.

- 5 At the completion of the reaction, the excess tritium was removed and the reacted peptide solution was diluted with DMF (0.5 ml) and filtered to remove the catalyst. The collected DMF solution of the crude peptide was diluted with water and freeze dried to remove the labile tritium. The solid peptide was redissolved in water and the freeze drying process repeated. The tritiated peptide ([³H]haTRAP) was dissolved in
- 10 0.5 ml of 0.1% aqueous TFA and purified by HPLC using the following conditions: column, Vydac C18, 25 cm x 9.4 mm I.D.; mobile phase, (A) 0.1% TFA in water, (B) 0.1% TFA in CH₃CN; gradient, (A/B) from 100/0 to 40/60 over 30 min; flow rate, 5 ml/min; detection, UV at 215 nm. The radiochemical purity of [³H]haTRAP was 99% as analyzed by HPLC. A batch of 14.9 mCi at a specific activity of 18.4 Ci/mmol was
- 15 obtained.

Preparation of platelet membranes

- Platelet membranes were prepared using a modification of the method of Natarajan et al (Natarajan et al, Int. J. Peptide Protein Res. 45:145-151 (1995)) from
- 20 20 units of platelet concentrates obtained from the North Jersey Blood Center (East Orange, NJ) within 48 hours of collection. All steps were carried out at 4° C under approved biohazard safety conditions. Platelets were centrifuged at 100 x g for 20 minutes at 4° C to remove red cells. The supernatants were decanted and centrifuged at 3000 x g for 15 minutes to pellet platelets. Platelets were resuspended in 10 mM Tris-HCl, pH 7.5, 150 mM NaCl, 5 mM EDTA, to a total volume of 200 ml and
- 25 centrifuged at 4400 x g for 10 minutes. This step was repeated two additional times. Platelets were resuspended in 5 mM Tris-HCl, pH 7.5, 5 mM EDTA to a final volume of approximately 30 ml and were homogenized with 20 strokes in a Dounce homogenizer. Membranes were pelleted at 41,000 x g, resuspended in 40-50 ml 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 1 mM EDTA, 0.1 mM dithiothreitol, and 10 ml aliquots were
- 30 frozen in liquid N₂ and stored at -80° C. To complete membrane preparation, aliquots were thawed, pooled, and homogenized with 5 strokes of a Dounce homogenizer. Membranes were pelleted and washed 3 times in 10 mM triethanolamine-HCl, pH 7.4, 5 mM EDTA, and resuspended in 20-25 ml 50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, and 1% DMSO. Aliquots of membranes were frozen in liquid N₂ and
- 35 stored at -80° C. Membranes were stable for at least 3 months. 20 units of platelet

concentrates typically yielded 250 mg of membrane protein. Protein concentration was determined by a Lowry assay (Lowry et al, J. Biol. Chem., 193:265-275 (1951)).

High Throughput Thrombin Receptor Radioligand Binding Assay

Thrombin receptor antagonists were screened using a modification of the thrombin receptor radioligand binding assay of Ahn et al. (Ahn et al, Mol. Pharmacol., 51:350-356 (1997)). The assay was performed in 96 well Nunc plates (Cat. No. 269620) at a final assay volume of 200 μ l. Platelet membranes and [^{3} H]haTRAP were diluted to 0.4 mg/ml and 22.2 nM, respectively, in binding buffer (50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.1% BSA). Stock solutions (10 mM in 100% DMSO) of test compounds were further diluted in 100% DMSO. Unless otherwise indicated, 10 μ l of diluted compound solutions and 90 μ l of radioligand (a final concentration of 10 nM in 5% DMSO) were added to each well, and the reaction was started by the addition of 100 μ l of membranes (40 μ g protein/well). The binding was not significantly inhibited by 5% DMSO. Compounds were tested at three concentrations (0.1, 1 and 10 μ M). The plates were covered and vortex-mixed gently on a Lab-Line Titer Plate Shaker for 1 hour at room temperature. Packard UniFilter GF/C filter plates were soaked for at least 1 hour in 0.1% polyethyleneimine. The incubated membranes were harvested using a Packard FilterMate Universal Harvester and were rapidly washed four times with 300 μ l ice cold 50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA. MicroScint 20 scintillation cocktail (25 μ l) was added to each well, and the plates were counted in a Packard TopCount Microplate Scintillation Counter. The specific binding was defined as the total binding minus the nonspecific binding observed in the presence of excess (50 μ M) unlabeled haTRAP. The % inhibition by a compound of [^{3} H]haTRAP binding to thrombin receptors was calculated from the following relationship:

% Inhibition =

$$\frac{\text{Total binding} - \text{Binding in the presence of a test compound}}{\text{Total binding} - \text{Nonspecific binding}} \times 100$$

Materials

A(pF-F)R(ChA)(hR)Y-NH₂ and A(pF-F)R(ChA)(hR)(I₂-Y)-NH₂, were custom synthesized by AnaSpec Inc. (San Jose, CA). The purity of these peptides was >95%. Tritium gas (97%) was purchased from EG&G Mound, Miamisburg Ohio. The gas was subsequently loaded and stored on an IN/US Systems Inc. Trisorber. MicroScint 20 scintillation cocktail was obtained from Packard Instrument Co.

Protocol For Ex-Vivo Platelet Aggregation In Cynomolgus Whole Blood**Drug administration and blood collection:**

Conscious chaired cynomolgus monkeys are allowed to equilibrate for 30 min. A needle catheter is inserted into a brachial vein for infusion of test drugs. Another
5 needle catheter is inserted into the other brachial or saphenous vein and used for blood sampling. In those experiments where the compound is administered orally only one catheter is used. A baseline blood sample (1-2 ml) is collected in vacutainer tubes containing a thrombin inhibitor CVS 2139 (100 µg/0.1 ml saline) as an anticoagulant. The drug is then infused intravenously over a period of 30 min. Blood
10 samples (1 ml) are collected at 5, 10, 20, 30 min during and 30, 60, 90 min after termination of the drug infusion. In PO experiments the animals are dosed with the drug using a gavage cannula. Blood samples are collected at 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 min after dosing. 0.5 ml of the blood is used for whole blood aggregation and the other 0.5 ml is used for determining the plasma concentration of
15 the drug or its metabolites. Aggregation is performed immediately after collection of the blood sample as described below.

Whole Blood Aggregation:

A 0.5 ml blood sample is added to 0.5 ml of saline and warmed to 37°C in a Chronolog whole blood aggregometer. Simultaneously, the impedance electrode is
20 warmed in saline to 37°C. The blood sample with a stir bar is placed in the heating block well, the impedance electrode is placed in the blood sample and the collection software is started. The software is allowed to run until the baseline is stabilized and then a 20 Ω calibration check is performed. 20 Ω is equal to 4 blocks on the graphic produced by the computer software. The agonist (haTRAP) is added by an
25 adjustable volume pipette (5-25 µl) and the aggregation curve is recorded for 10 minutes. Maximum aggregation in 6 minutes following agonist is the value recorded.

In vitro Platelet Aggregation Procedure:

Platelet aggregation studies were performed according to the method of Bednar *et al.* (Bednar, B., Condra, C., Gould, R.J., and Connolly, T.M., *Throm. Res.*,
30 77:453-463 (1995)). Blood was obtained from healthy human subjects who were aspirin free for at least 7 days by venipuncture using ACD as anticoagulant. Platelet rich plasma was prepared by centrifugation at 100Xg for 15 minutes at 15 deg C. Platelets were pelleted at 3000xg and washed twice in buffered saline containing 1 mM EGTA and 20 µg/ml apyrase to inhibit aggregation. Aggregation was performed
35 at room temperature in buffered saline supplemented with 0.2 mg/ml human fibrinogen. Test compound and platelets were preincubated in 96-well flat-bottom

plates for 60 minutes. Aggregation was initiated by adding 0.3 μ M haTRAP or 0.1 U/ml thrombin and rapidly vortexing the mixture using a Lab Line Titer Plate Shaker (speed 7). Percent aggregation was monitored as increasing light transmittance at 405 nm in a Spectromax Plate Reader.

5 **In vivo Antitumor Procedure:**

Tests in the human breast carcinoma model in nude mouse are conducted according to the procedure reported in S. Even-Ram et. al., Nature Medicine, 4, 8 (1988), p. 909-914.

Cannabinoid CB2 Receptor Binding Assay

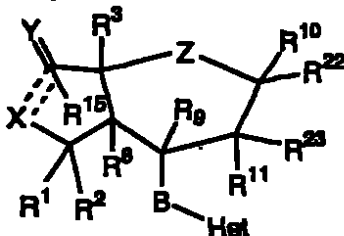
10 Binding to the human cannabinoid CB2 receptor was carried out using the procedure of Showalter, et al (1996, J. Pharmacol Exp Ther. 278(3), 989-99), with minor modifications. All assays were carried out in a final volume of 100 μ l. Test compounds were resuspended to 10 mM in DMSO, then serially diluted in 50 mM Tris, pH 7.1, 3 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 50% DMSO. Aliquots (10 μ l) of each diluted
15 sample were then transferred into individual wells of a 96-well microtiter plate. Membranes from human CB2 transfected CHO/Ki cells (Receptor Biology, Inc) were resuspended in binding buffer (50 mM Tris, pH 7.1, 3 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 0.1 % fatty acid free bovine serum albumin), then added to the binding reaction (~15 μ g in 50 μ l per assay). The reactions were initiated with the addition of [³H] CP-55,940
20 diluted in binding buffer (specific activity = 180 Ci/mmol; New England Nuclear, Boston, Mass.). The final ligand concentration in the binding reaction was 0.48 nM. Following incubation at room temperature for 2 hours, membranes were harvested by filtration through pretreated (0.5% polyethylenimine; Sigma P-3143) GF-C filter plates (Unifilter-96, Packard) using a TomTec Mach 3U 96-well cell harvester (Hamden, Ct).
25 Plates were washed 10 times in 100 μ l binding buffer, and the membranes allowed to air dry. Radioactivity on membranes was quantitated following addition of Packard Omniscent 20 scintillation fluid using a TopCount NXT Microplate Scintillation and Luminescence Counter (Packard, Meriden, Ct). Non-linear regression analysis was performed using Prism 20b. (GraphPad Software, San Diego, Ca).

30 Using the test procedures described above, representative compounds of formula I were found to have thrombin receptor IC₅₀ values (i.e., the concentration at which a 50% inhibition of thrombin receptor was observed) of 1 to 1000 nM, preferably 1-100 nM, more preferably 1-20 nM. CB2 Ki values range from 1 to 1000
35 nM, preferably 1-200 nM, more preferably 1-100 nM..

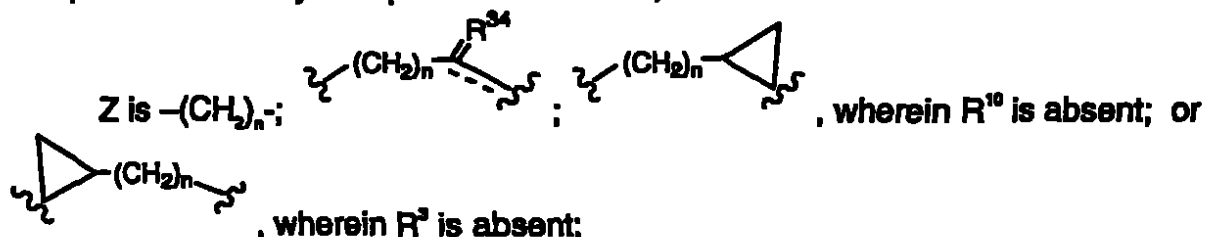
-57-

We claim:

1. A compound represented by the structural formula



- 5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:



the single dotted line represents an optional double bond;

the double dotted line represents an optional single bond;

- 10 n is 0-2;

- R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl, fluoro(C₁-C₆)alkyl, difluoro(C₁-C₆)alkyl, trifluoro-(C₁-C₆)alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, aryl(C₁-C₆)alkyl, aryl(C₂-C₆)alkenyl, heteroaryl(C₁-C₆)alkyl, heteroaryl(C₂-C₆)alkenyl, hydroxy-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, amino-(C₁-C₆)alkyl, aryl and thio(C₁-C₆)alkyl; or R^1 and R^2 together form a =O group;

- 15 R^3 is H, hydroxy, C₁-C₆ alkoxy, -NR¹⁶R¹⁷, -SOR¹⁶, -SO₂R¹⁷, -C(O)OR¹⁷, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, C₁-C₆ alkyl, halogen, fluoro(C₁-C₆)alkyl, difluoro(C₁-C₆)alkyl, trifluoro(C₁-C₆)alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, aryl(C₁-C₆)alkyl, aryl(C₂-C₆)alkenyl, heteroaryl(C₁-C₆)alkyl, heteroaryl(C₂-C₆)alkenyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, 20 amino(C₁-C₆)alkyl, aryl, thio(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl;

R^4 is (H, R⁵), (H, R⁶), =O or =NOR¹⁷ when the optional double bond is absent; R^4 is R⁶ when the double bond is present;

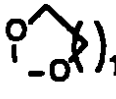
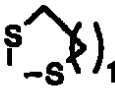
- 25 Het is a mono-, bi- or tricyclic heteroaromatic group of 5 to 14 atoms comprised of 1 to 13 carbon atoms and 1 to 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of N, O and S, wherein a ring nitrogen can form an N-oxide or a quaternary group with a C₁-C₄ alkyl group, wherein Het is attached to B by a carbon atom ring member, and wherein the Het group is substituted by 1 to 4 substituents, W, independently selected from the group consisting of H; C₁-C₆ alkyl; 30 fluoro(C₁-C₆)alkyl; difluoro(C₁-C₆)alkyl; trifluoro-(C₁-C₆)-alkyl; C₃-C₇ cycloalkyl;

- heterocycloalkyl; heterocycloalkyl substituted by C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, OH-(C₁-C₆)alkyl, or =O; C₂-C₆ alkenyl; R²¹-aryl(C₁-C₆)alkyl; R²¹-aryl-(C₂-C₆)-alkenyl; R²¹-aryloxy; R²¹-aryl-NH-; heteroaryl(C₁-C₆)alkyl; heteroaryl(C₂-C₆)-alkenyl; heteroaryloxy; heteroaryl-NH-; hydroxy(C₁-C₆)alkyl; dihydroxy(C₁-C₆)alkyl; amino(C₁-C₆)alkyl; (C₁-C₆)alkylamino-(C₁-C₆)alkyl; di-((C₁-C₆)alkyl)-amino(C₁-C₆)alkyl; thio(C₁-C₆)alkyl; C₁-C₆ alkoxy; C₂-C₆ alkenyloxy; halogen; -NR⁴R⁵; -CN; -OH; -COOR¹⁷; -COR¹⁶; -OSO₂CF₃; -CH₂OCH₂CF₃; (C₁-C₆)alkylthio; -C(O)NR⁴R⁵; -OCHR⁶-phenyl; phenoxy-(C₁-C₆)alkyl; -NHCOR¹⁶; -NH₂SO₂R¹⁶; biphenyl; -OC(R⁶)₂COOR⁷; -OC(R⁶)₂C(O)NR⁴R⁵; (C₁-C₆)alkoxy; -C(=NOR¹⁷)R¹⁸;
- 10 C₁-C₆ alkoxy substituted by (C₁-C₆)alkyl, amino, -OH, COOR¹⁷, -NHCOOR¹⁷, -CONR⁴R⁵, aryl, aryl substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, -CF₃, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy and -COOR¹⁷, aryl wherein adjacent carbons form a ring with a methylenedioxy group, -C(O)NR⁴R⁵ or heteroaryl;
- 15 R²¹-aryl; aryl wherein adjacent carbons form a ring with a methylenedioxy group; R²¹-heteroaryl; and heteroaryl wherein adjacent carbon atoms form a ring with a C₃-C₅ alkylene group or a methylenedioxy group;
- R⁴ and R⁵ are independently selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl, phenyl, benzyl and C₃-C₇ cycloalkyl, or R⁴ and R⁵ together are -(CH₂)₄-,
- 20 -(CH₂)₅- or -(CH₂)₂NR⁷-(CH₂)₂- and form a ring with the nitrogen to which they are attached;
- R⁶ is independently selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl, phenyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl and amino(C₁-C₆)alkyl;
- 25 R⁷ is H or (C₁-C₆)alkyl;
- R⁸, R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of R¹ and -OR¹, provided that when the optional double bond is present, R¹⁰ is absent;
- R⁹ is H, OH, C₁-C₆ alkoxy, halogen or halo(C₁-C₆)alkyl;
- B is -(CH₂)_{n3}-, -CH₂-O-, -CH₂S-, -CH₂-NR⁶-, -C(O)NR⁶-, -NR⁶C(O)-,
- 30 , cis or trans -(CH₂)_{n4}CR¹²=CR^{12a}(CH₂)_{n5} or -(CH₂)_{n4}C≡C(CH₂)_{n5}, wherein n₃ is 0-5, n₄ and n₅ are independently 0-2, and R¹² and R^{12a} are independently selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl and halogen;
- X is -O- or -NR⁶- when the double dotted line represents a single bond, or X is H, -OH or -NHR²⁰ when the bond is absent;

-59-

Y is =O, =S, (H, H), (H, OH) or (H, C₁-C₆ alkoxy) when the double dotted line represents a single bond, or when the bond is absent, Y is =O, =NOR¹⁷, (H, H), (H, OH), (H, SH), (H, C₁-C₆ alkoxy) or (H, -NHR¹⁸);

R¹⁵ is absent when the double dotted line represents a single bond; R¹⁶ is H,

- 5 C₁-C₆ alkyl, -NR¹⁸R¹⁹ or -OR¹⁷ when the bond is absent; or Y is ₁₋₂ or ₁₋₂ and R¹⁵ is H or C₁-C₆ alkyl;

R¹⁶ is C₁-C₆ lower alkyl, phenyl or benzyl;

R¹⁷, R¹⁸ and R¹⁹ are independently selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl, phenyl, benzyl;

- 10 R²⁰ is H, C₁-C₆ alkyl, phenyl, benzyl, -C(O)R⁶ or -SO₂R⁶;

R²¹ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, -CF₃, -OCF₃, halogen, -NO₂, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, di-((C₁-C₆)alkyl)amino, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, di-((C₁-C₆)alkyl)-amino(C₁-C₆)alkyl, hydroxy-(C₁-C₆)alkyl, -COOR¹⁷, -COR¹⁷, -NHCOR¹⁶,
15 -NHSO₂R¹⁶, -NHSO₂CH₂CF₃, heteroaryl or -C(=NOR¹⁷)R¹⁸;

- R²² and R²³ are independently selected from the group consisting of hydrogen, R²⁴-(C₁-C₁₀)alkyl, R²⁴-(C₂-C₁₀)alkenyl, R²⁴-(C₂-C₁₀)alkynyl, R²⁷-hetero-cycloalkyl, R²⁵-aryl, R²⁵-aryl(C₁-C₆)alkyl, R²⁶-(C₃-C₇)cycloalkyl, R²⁶-(C₃-C₇)cycloalkenyl, -OH, -OC(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)R²⁰, -C(O)NR²⁰R²¹, -NR²⁰R²¹, -NR²⁰C(O)R²¹,
20 -NR²⁰C(O)NR²¹R²², -NHSO₂R²⁰, -OC(O)NR²⁰R²¹, R²⁴-(C₁-C₁₀)alkoxy, R²⁴-(C₂-C₁₀)alkenyloxy, R²⁴-(C₂-C₁₀)alkynyloxy, R²⁷-heterocycloalkyloxy, R²⁶-(C₃-C₇)cycloalkyloxy, R²⁶-(C₃-C₇)cycloalkenyloxy, R²⁶-(C₃-C₇)cycloalkyl-NH-, -NHSO₂NHR¹⁸ and -CH(=NOR¹⁷);

- or R²² and R¹⁰ together with the carbon to which they are attached, or R²³ and
25 R¹¹ together with the carbon to which they are attached, independently form a R⁴²-substituted carbocyclic ring of 3-10 atoms, or a R⁴²-substituted heterocyclic ring of 4-10 atoms wherein 1-3 ring members are independently selected from the group consisting of -O-, -NH- and -SO₂-, provided that when R²² and R¹⁰ form a ring, the optional double bond is absent;

- 30 R²⁴ is 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, -OH, (C₁-C₆)alkoxy, R²⁵-aryl, (C₁-C₁₀)alkyl-C(O)-, (C₂-C₁₀)alkenyl-C(O)-, (C₂-C₁₀)alkynyl-C(O)-, heterocycloalkyl, R²⁶-(C₃-C₇)cycloalkyl, R²⁶-(C₃-C₇)cycloalkenyl, -OC(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)R²⁰, -C(O)NR²⁰R²¹, -NR²⁰R²¹, -NR²⁰C(O)R²¹, -NR²⁰C(O)NR²¹R²², -NHSO₂R²⁰, -OC(O)NR²⁰R²¹, R²⁴-(C₂-C₁₀)alkenyloxy,

R^{24} -(C_2 - C_{10})alkynyloxy, R^{27} -heterocycloalkyloxy, R^{25} -(C_3 - C_7)-cycloalkyloxy, R^{25} -(C_3 - C_7)cyclo-alkenyloxy, R^{25} -(C_3 - C_7)cycloalkyl-NH-, -NHSO₂NHR¹⁸ and -CH(=NOR¹⁷);

R^{25} is 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, heterocycloalkyl, halogen, -COOR²⁶, -CN, -C(O)NR²⁷R²⁸, -NR²⁸C(O)R⁴⁰, -OR²⁸, (C_3 - C_7)cycloalkyl, (C_3 - C_7)cycloalkyl- C_1 - C_6 alkyl, (C_1 - C_6)alkyl(C_3 - C_7)cycloalkyl- C_1 - C_6 alkyl, halo(C_1 - C_6)alkyl(C_3 - C_7)cycloalkyl(C_1 - C_6)alkyl, hydroxy(C_1 - C_6)alkyl, (C_1 - C_6)alkoxy(C_1 - C_6)alkyl, and R⁴¹-heteroaryl; or two R²⁵ groups on adjacent ring carbons form a fused methylenedioxy group

R^{26} is 1, 2, or 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen and (C_1 - C_6)alkoxy;

R^{27} is 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, R^{25} -(C_1 - C_{10})alkyl, R^{25} -(C_2 - C_{10})alkenyl, R^{25} -(C_2 - C_{10})alkynyl,

R^{28} is hydrogen, -OH or (C_1 - C_6)alkoxy;

R^{29} is 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1 - C_6)alkyl, -OH, (C_1 - C_6)alkoxy and halogen;

R^{29} , R^{31} and R^{32} are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1 - C_{10})-alkyl, (C_1 - C_6)alkoxy(C_1 - C_{10})-alkyl, R^{29} -aryl(C_1 - C_6)-alkyl, R^{29} -(C_3 - C_7)cycloalkyl, R^{29} -(C_3 - C_7)cycloalkyl(C_1 - C_6)alkyl, R^{29} -aryl, heterocycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl(C_1 - C_6)alkyl and heteroaryl(C_1 - C_6)alkyl;

R^{30} is hydrogen, (C_1 - C_6)alkyl, OH-(C_1 - C_6)alkyl or (C_1 - C_6)alkoxy;

R^{31} is 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1 - C_6)alkyl, -OH, halogen, -CN, (C_1 - C_6)alkoxy, trihalo(C_1 - C_6)alkoxy, (C_1 - C_6)alkylamino, di((C_1 - C_6)alkyl)amino, -OCF₃, OH-(C_1 - C_6)alkyl, -CHO, -C(O)(C_1 - C_6)-alkylamino, -C(O)di((C_1 - C_6)alkyl)amino, -NH₂, -NHC(O)(C_1 - C_6)alkyl and -N((C_1 - C_6)alkyl)C(O)(C_1 - C_6)alkyl;

R^{32} is hydrogen, (C_1 - C_6)alkyl, halo(C_1 - C_6)alkyl, dihalo(C_1 - C_6)alkyl or trifluoro(C_1 - C_6)alkyl,

R^{27} and R^{28} are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1 - C_6)alkyl, aryl(C_1 - C_6)alkyl, phenyl and (C_3 - C_{10})cycloalkyl, or R^{27} and R^{28} together are -(CH₂)₄-, -(CH₂)₆- or -(CH₂)₂-NR³³-(CH₂)₂- and form a ring with the nitrogen to which they are attached;

R^{29} and R^{40} are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1 - C_6)alkyl, aryl(C_1 - C_6)alkyl, phenyl and (C_3 - C_{10})-cycloalkyl, or R^{29} and R^{40} in the group -NR³³C(O)R⁴⁰, together with the carbon and nitrogen atoms to which they are attached, form a cyclic lactam having 5-8 ring members;

-61-

R⁴¹ is 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, di((C₁-C₆)alkyl)amino, -OCF₃, OH-(C₁-C₆)alkyl, -CHO and phenyl;

5 R⁴² is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, -OH, (C₁-C₆)alkyl and (C₁-C₆)alkoxy;

R⁴³ is -NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)R³¹, -NR³⁰C(O)NR³¹R³², -NHSO₂R³⁰ or -NHCOOR¹⁷;

10 R⁴⁴ is H, C₁-C₆ alkoxy, -SOR¹⁶, -SO₂R¹⁷, -C(O)OR¹⁷, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, C₁-C₆ alkyl, halogen, fluoro(C₁-C₆)alkyl, difluoro(C₁-C₆)alkyl, trifluoro(C₁-C₆)alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, aryl(C₁-C₆)alkyl, aryl(C₂-C₆)alkenyl, heteroaryl(C₁-C₆)alkyl, heteroaryl(C₂-C₆)alkenyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₆)alkyl, aryl, thio(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl; and

R⁴⁵ is H, C₁-C₆ alkyl, -COOR¹⁸ or -SO₂.

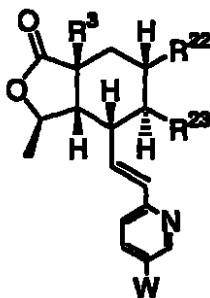
15 2. A compound of claim 1 wherein n is zero; R¹ is C₁-C₆ alkyl; R², R⁶, R¹⁰ and R¹¹ are each hydrogen; R⁹ is H, OH or C₁-C₆ alkoxy; R⁵ is hydrogen, OH, C₁-C₆ alkoxy, -NHR¹⁸ or C₁-C₆ alkyl; and R³⁴ is (H,H) or (H,OH).

20 3. A compound of claim 1 or 2 wherein the double dotted line represents a single bond, X is -O- and Y is =O.

4. A compound of any of claims 1, 2 or 3 wherein B is -CH=CH-; Het is pyridyl, W-substituted pyridyl, quinolyl or W-substituted quinolyl; and W is C₁-C₆ alkyl, R²¹-aryl or R⁴¹-heteroaryl.

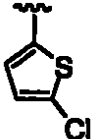
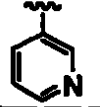
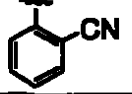
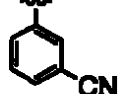
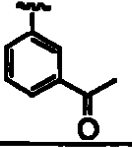
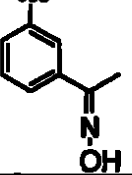
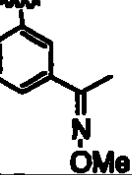
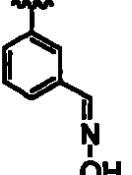
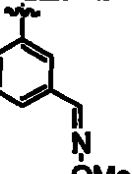
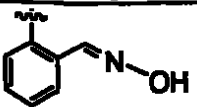
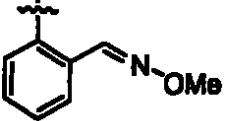
25 5. A compound of any of claims 1, 2, 3 or 4 wherein R²² and R²³ are independently selected from the group consisting of OH, (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₁₀)alkenyl, (C₂-C₁₀)alkynyl, trifluoro(C₁-C₁₀)alkyl, trifluoro(C₂-C₁₀)alkenyl, trifluoro(C₂-C₁₀)alkynyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, R²⁵-aryl, R²⁵-aryl(C₁-C₆)alkyl, R²⁵-arylhydroxy(C₁-C₆)alkyl, R²⁵-arylalkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₁₀)alkoxy, (C₃-C₇)cycloalkyloxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, OH-(C₁-C₆)alkyl, trifluoro(C₁-C₁₀)alkoxy and
30 R²⁷-heterocyclo-alkyl(C₁-C₆)alkyl.

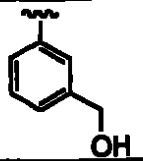
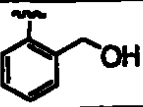
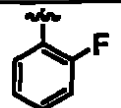
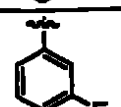
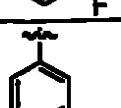
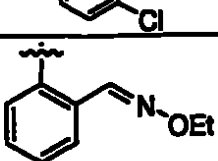
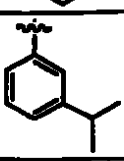
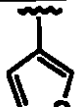
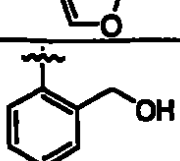
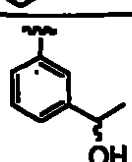
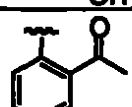
6. A compound of claim 1 selected from the group consisting of compounds of the formula

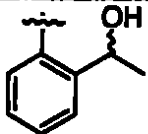
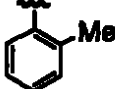
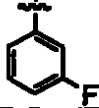
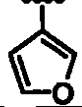
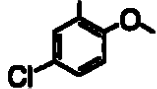
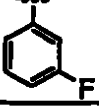
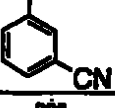
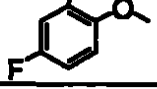
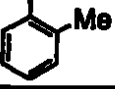
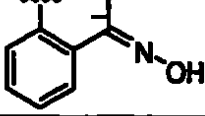
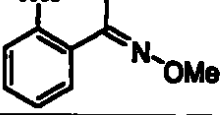


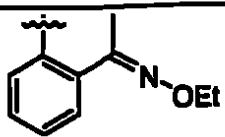
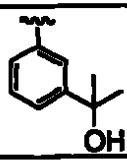
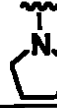
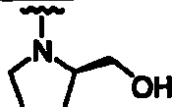
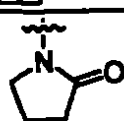
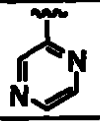
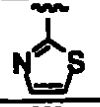
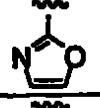
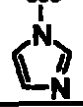
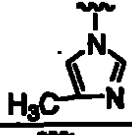
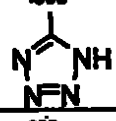
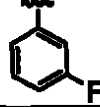
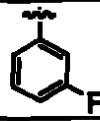
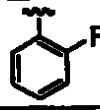
wherein R², R²², R²³ and W are as defined in the following table (Me is methyl, Et is ethyl, Ac is acetyl and Ph is phenyl):

R ²	R ²²	R ²³	W
H	Me	Et	
H	Me	Et	
H	Me	Et	
H	Me	Et	
H	Me	Et	
H	Me	Et	
H	H	Ph	
H	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	

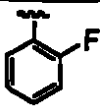
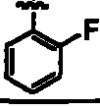
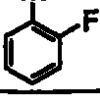
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	

OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
H	H	Et	
H	Ph	Me	
H	Ph	Me	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OMe	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	

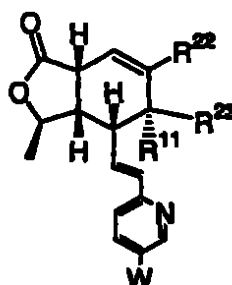
OH	Me	Et	
OH	H	Et	
OH	H	Et	
OH	H	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	H	Me	
OH	H	Me	
OH	H	Me	
OH	Me	Et	
OH	H	Me	
OH	H	Me	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	

OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
H	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
H	-CH2-OAc	-(CH2)2-Br	
H	-CH2-OH	Et	
H	-CH2-OH	Et	

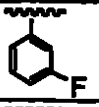
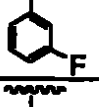
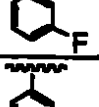
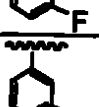
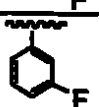
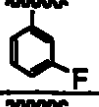
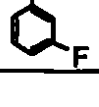
-67-

H	-CH=N-OH	Et	
H	-CH=N-OMe	Et	
OH	-CH ₂ -OH	Et	

and compounds of the formula



5 wherein R¹¹, R²², R²³ and W are as defined in the table (Me is methyl, Et is ethyl, Bn is benzyl):

R ²²	R ²³	R ¹¹	W
H	H	H	
Me	-CH ₂ OBn	H	
Me	H	-CH ₂ OBn	
Me	H	Et	
Me	Me	H	
Me	H	Me	
Me	H	H	
Me	-CH ₂ OH	H	

7. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

8. The use of a compound of claim 1 for the preparation of a medicament for inhibiting thrombin receptors.

5 9. The use of a compound of claim 1 for the preparation of a medicament for inhibiting cannabinoid receptors.

10. The use of a compound of claim 1 for the preparation of a medicament for treating thrombosis, platelet aggregation, coagulation, cancer, inflammatory diseases or respiratory diseases.

10

11. The use of a compound of claim 1 for the preparation of a medicament for treating atherosclerosis, restenosis, hypertension, angina pectoris, arrhythmia, heart failure, myocardial infarction, glomerulonephritis, thrombotic stroke, thromboembolytic stroke, peripheral vascular diseases, cerebral ischemia, rheumatoid arthritis, systemic
15 lupus erythematosus, multiple sclerosis, diabetes, osteoporosis, renal ischemia, cerebral stroke, cerebral ischemia, nephritis, inflammatory disorders of the lungs and gastrointestinal tract, reversible airway obstruction, chronic asthma or bronchitis.

Memoria Descriptiva

de la

Patente de Invención

Sobre
"ANTAGONISTAS RECEPTORES DE TROMBINA"

Solicitada por:

SCHERING CORPORATION, residente en 2000
Galloping Hill Road, Kenilworth, NUEVA JERSEY
07033-0530, E. U. DE NORTEAMERICA

"ANTAGONISTAS RECEPTORES DE TROMBINA"

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de nor-seco himbacina que son útiles como antagonistas receptores de trombina en el tratamiento de enfermedades asociadas con trombosis, aterosclerosis, restenosis, hipertensión, angina pectoris, arritmia, paros cardíacos, isquemia cerebral, apoplejía, enfermedades neurodegenerativas y cáncer. Los antagonistas receptores de trombina se conocen también como antagonistas receptores activados de proteasa (PAR). Los compuestos de la invención se adhieren también a los receptores cannabinoides (CB2) y son útiles en el tratamiento de artritis reumatoide, lupus eritematosus sistémico, esclerosis múltiple, diabetes, osteoporosis, isquemia renal, apoplejía cerebral, isquemia cerebral, nefritis, desórdenes inflamatorios de los pulmones y del tracto gastrointestinal, y desórdenes del tracto respiratorio tales como obstrucción de las vías respiratorias reversible, asma crónica y bronquitis. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

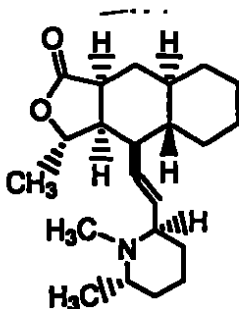
Se sabe que la trombina tiene una variedad de actividades en diferentes tipos de células y se sabe que los receptores de trombina están presentes en dichos tipos de células en forma de plaquetas humanas, células vasculares del músculo liso, células endoteliales y fibroblastos. Por lo tanto se espera que los antagonistas receptores de trombina sean útiles en el tratamiento de desórdenes trombóticos, inflamatorios, teroescleróticos y fibroproliferativos, así como también otros desórdenes en los cuales la trombina y su receptor juegan un rol patológico.

Los péptidos antagonistas receptores de trombina han sido identificados en base a los estudios de actividad de estructura que involucran substituciones de aminoácidos en los receptores de trombina. En Bernatowicz et al, J. Med. Chem.,

39 (1996), p. 4879-4887, se describen tetra- y pentapéptidos como potentes antagonistas receptores de trombina, por ejemplo N-trans-cinnamoil-p-flúorPhe-p-guanidinoPhe-Leu-Arg-NH₂ y N-trans-cinnamoil-p-flúorPhe-p-guanidinoPhe-Leu-Arg-Arg-NH₂. Los antagonistas receptores de trombina peptídicos han sido también descritos en WO 94/03479, publicada el 17 de febrero de 1994.

Los receptores cannabinoides pertenecen a la superfamilia de los receptores acoplados a la proteína G. Están clasificados en receptores CB₁ predominantemente neuronales y en los receptores CB₂ predominantemente periféricos. Estos receptores ejercen sus acciones biológicas mediante la modulación de la adenilato ciclasa y de las corrientes Ca⁺² y K⁺. Aunque los efectos de los receptores CB₁ están principalmente asociados con el sistema nervioso central, se cree que los receptores CB₂ tienen efectos periféricos relacionados con la constricción bronquial, la inmunomodulación y la inflamación. Por consiguiente, se espera que un agente de adhesión al receptor CB₂ selectivo tendrá utilidad terapéutica para el control de enfermedades asociadas con artritis reumatoide, lupus eritematosus sistémico, esclerosis múltiple, diabetes, osteoporosis, isquemia renal, apoplejía cerebral, isquemia cerebral, nefritis, desórdenes inflamatorios de los pulmones y del tracto gastrointestinal, y desórdenes del tracto respiratorio tales como obstrucción reversible de las vías respiratorias, asma crónica y bronquitis (R. G. Pertwee, Curr. Med. Chem. 6(8), (1999), 635).

La himbacina, un alcaloide de piperidina de la fórmula

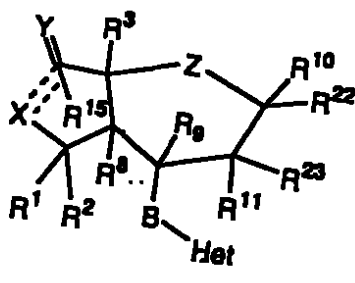


ha sido identificado como un antagonista receptor muscarínico. La síntesis total de (+)-himbacina ha sido descrita por Chackalamannil et al, J. Am. Chem. Soc., 118 (1996), p. 9812-9813.

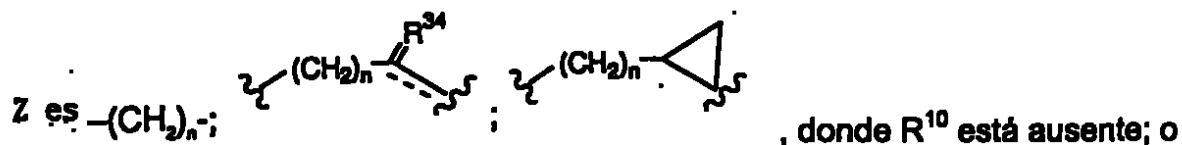
Los compuestos tricíclicos relacionados con himbacina han sido descriptos como antagonistas receptores de trombina en la Patente Norteamericana 6.063.847 (equivalente a la solicitud de patente argentina N° P 980105935).

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a antagonistas receptores de trombina representadas por la fórmula I



o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual



la línea de puntos única representa un doble enlace opcional;

la línea doble de puntos representa un enlace simple opcional;

n es 0-2;

R¹ y R² están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, flúor(C₁-C₈)alquilo, diflúor(C₁-C₈)alquilo, triflúor-(C₁-C₈)alquilo, cicloalquilo C₃-C₇, alquenilo C₂-C₈, aril(C₁-C₈)alquilo, aril(C₂-C₈)alquenilo, heteroaril(C₁-C₈)alquilo, heteroaril(C₂-C₈)alquenilo, hidroxí-(C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)alcoxi(C₁-C₈)alquilo, amino-alquilo(C₁-C₈), arilo y tio(C₁-C₈)alquilo; o R¹ y R² conjuntamente forman un grupo =O;

R³ es H, hidroxí, alcoxi C₁-C₈, -NR¹⁸R¹⁹, -SOR¹⁶, -SO₂R¹⁷, -C(O)OR¹⁷, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, alquilo C₁-C₈, halógeno, flúor(C₁-C₈)alquilo, diflúor(C₁-C₈)alquilo, triflúor(C₁-C₈)alquilo, cicloalquilo C₃-C₇, alquenilo C₂-C₈, aril(C₁-C₈)alquilo, aril(C₂-C₈)alquenilo, heteroaril(C₁-C₈)alquilo, heteroaril(C₂-C₈)alquenilo, hidroxí(C₁-C₈)alquilo, amino(C₁-C₈)alquilo, arilo, tio(C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)alcoxi(C₁-C₈)alquilo o (C₁-C₈)alquilamino(C₁-C₈)alquilo;

R³⁴ es (H, R³), (H, R⁴³), =O o =NOR¹⁷ cuando el doble enlace opcional está ausente;

R³⁴ es R⁴⁴ cuando el doble enlace está presente;

Het es un grupo heteroaromático mono-, bi- o tricíclico de 5 a 14 átomos constituido por 1 a 13 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, donde un nitrógeno del anillo puede formar un N-óxido o un grupo cuaternario con un grupo alquilo C₁-C₄ donde Het está unida a B mediante un miembro de anillo del átomo de carbono, y donde el grupo Het está sustituido con 1 a 4 sustituyentes, W está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H; alquilo C₁-C₈; flúor(C₁-C₈)alquilo; diflúor(C₁-C₈)alquilo; triflúor-(C₁-C₈)alquilo; cicloalquilo C₃-C₇; heterocicloalquilo; heterocicloalquilo sustituido por alquilo C₁-C₈; alquenilo C₂-C₈;

OH-(C₁-C₈)alquilo, o =O; alquenilo C₂-C₈; R²¹-aril(C₁-C₈)alquilo; R²¹-aril-(C₂-C₈)-alquenilo; R²¹-ariloxi; R²¹-aril-NH-; heteroaril(C₁-C₈)alquilo; heteroaril(C₂-C₈)-alquenilo; heteroariloxi; heteroaril-NH-; hidroxil(C₁-C₈)alquilo; dihidroxil(C₁-C₈)alquilo; amino(C₁-C₈)alquilo; (C₁-C₈)alquilamino-(C₁-C₈)alquilo; di-((C₁-C₈)alquilo)-amino(C₁-C₈)alquilo; tio(C₁-C₈)alquilo; alcoxi C₁-C₈; alqueniloxi C₂-C₈; halógeno; -NR⁴R⁵; -CN; -OH; COOR¹⁷; -COR¹⁸; -OSO₂CF₃; -CH₂OCH₂CF₃; (C₁-C₈)alquitio; -C(O)NR⁴R⁵; -OCHR⁶-fenilo; fenoxi-(C₁-C₈)alquilo; -NHCOR¹⁸; -NHSO₂R¹⁸; bifenilo; -OC(R⁶)₂COOR⁷; -OC(R⁶)₂C(O)NR⁴R⁵; alcoxi(C₁-C₈); -C(=NOR¹⁷)R¹⁸; alcoxi C₁-C₈ sustituido con (C₁-C₈)alquilo, amino, -OH, COOR¹⁷, -NHCOR¹⁷, -CONR⁴R⁵, arilo, arilo sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, -CF₃, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ y -COOR¹⁷, arilo donde los átomos de carbono adyacentes forman un anillo con un grupo metilendioxo, -C(O)NR⁴R⁵ o heteroarilo; R²¹-arilo; arilo donde los carbonos adyacentes forman un anillo con un grupo metilendioxo;

R⁴¹-heteroarilo; y heteroarilo donde los átomos de carbono adyacentes forman un anillo con un grupo alqueno C₃-C₅ o con un grupo metilendioxo;

R⁴ y R⁵ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, fenilo, bencilo y cicloalquilo C₃-C₇, o R⁴ y R⁵ conjuntamente son -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- o -(CH₂)₂NR⁷-(CH₂)₂- y forman un anillo con el nitrógeno al cual están unidos;

R⁶ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, fenilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)alcoxi(C₁-C₈)alquilo, hidroxil(C₁-C₈)alquilo y amino(C₁-C₈)alquilo;

R⁷ es H o (C₁-C₈)alquilo;

R^8 , R^{10} y R^{11} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^1 y $-OR^1$, con la condición de que cuando el doble enlace opcional está presente, R^{10} está ausente;

R^9 es H, OH, alcoxi C_1-C_6 , halógeno o halo(C_1-C_6)alquilo;

B es $-(CH_2)_{n3}-$, $-CH_2-O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2-NR^6-$, $-C(O)NR^6-$, $-NR^6C(O)-$,

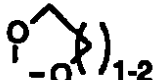
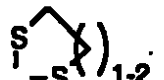
 , cis o trans $-(CH_2)_{n4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n5}$ o $-(CH_2)_{n4}C \equiv C(CH_2)_{n5}$.

donde n_3 es 0-5, n_4 y n_5 son independientemente 0-2, y R^{12} y R^{12a} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 y halógeno;

X es $-O-$ o $-NR^6-$ cuando la línea doble de puntos representa un enlace simple o X es H, $-OH$ o $-NHR^{20}$ cuando el enlace está ausente;

Y es $=O$, $=S$, (H, H), (H, OH) o (H, alcoxi C_1-C_6), cuando la doble línea de puntos representa un enlace simple, o cuando el enlace está ausente, Y es $=O$, $=NOR^{17}$, (H, H), (H, OH), (H, SH), (H, alcoxi C_1-C_6) o (H, $-NHR^{45}$);

R^{15} está ausente cuando la doble línea de puntos representa un enlace simple; R^{15} es H, alquilo C_1-C_6 , $-NR^{18}R^{19}$ o $-OR^{17}$ cuando el enlace está ausente;

o Y es  $_{1-2}$ o  $_{1-2}$ y R^{15} es H o alquilo C_1-C_6 ;

R^{16} es alquilo inferior C_1-C_6 , fenilo o bencilo;

R^{17} , R^{18} y R^{19} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo;

R^{20} es H, alquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, $-C(O)R^6$ o $-SO_2R^6$;

R^{21} representa de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, $-CH_3$, $-OCF_3$, halógeno, $-NO_2$, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquilamino (C_1-C_6), di((C_1-C_6) alquilo)amino, amino(C_1-C_6)alquilo,

(C₁-C₈)-alquilamino(C₁-C₈)alquilo, di-((C₁-C₈)alquilo)-amino(C₁-C₈)alquilo, hidroxí-(C₁-C₈)alquilo, -COOR¹⁷, -COR¹⁷, -NHCOR¹⁶, -NHSO₂R¹⁶, -NHSO₂CH₂CF₃, heteroarilo o -C(=NOR¹⁷)R¹⁶;

R²² y R²³ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, R²⁴-alquilo(C₁-C₁₀), R²⁴-alquenilo (C₂-C₁₀), R²⁴-alquinilo(C₂-C₁₀), R²⁷-hetero-cicloalquilo, R²⁵-arilo, R²⁵-arilo(C₁-C₈)alquilo, R²⁸-(C₃-C₇)cicloalquilo, R²⁸-(C₃-C₇)cicloalquenilo, -OH, -OC(O)R³⁰, -C(O)OR³⁰, -C(O)R³⁰, -C(O)NR³⁰R³¹, -NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)R³¹, -NR³⁰C(O)NR³¹R³², -NHSO₂R³⁰, -OC(O)NR³⁰R³¹, R²⁴-(C₁-C₁₀)alcoxi, R²⁴-(C₂-C₁₀)-alqueniloxi, R²⁴-(C₂-C₁₀)alquiniloxi, R²⁷-heterocicloalquiloxi, R²⁸-(C₃-C₇)cicloalquiloxi, R²⁸-(C₃-C₇)ciclo-alqueniloxi, R²⁸-(C₃-C₇)cicloalquilo-NH-, -NHSO₂NHR¹⁶ y -CH(=NOR¹⁷);

o R²² y R¹⁰ conjuntamente con el carbono al cual están unidos, o R²³ conjuntamente con el carbono al cual están unidos forman independientemente un anillo carbocíclico R⁴²- sustituido de 3-10 átomos, o un anillo heterocíclico R⁴²- sustituido de 4-10 átomos donde 1-3 miembros de anillo están independientemente seleccionados del grupo que consiste en —O-, -NH- y —SO_{0,2}-, con la condición de que cuando R²² y R¹⁰ forman un anillo, el doble enlace opcional está ausente;

R²⁴ es 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alcoxi (C₁-C₈), R³⁵-arilo, (C₁-C₁₀)-alquilo-C(O)-, (C₂-C₁₀)-alquenilo-C(O)-, (C₂-C₁₀)alquinilo-C(O)-, heterocicloalquilo, R²⁸-(C₃-C₇)cicloalquilo, R²⁸-(C₃-C₇)cicloalquenilo, -OC(O)R³⁰, -C(O)OR³⁰, -C(O)R³⁰, -C(O)NR³⁰R³¹, -NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)R³¹, -NR³⁰C(O)NR³¹R³², -NHSO₂R³⁰, -OC(O)NR³⁰R³¹, R²⁴-(C₂-C₁₀)-alqueniloxi, R²⁴-(C₂-C₁₀)alquiniloxi, R²⁷-heterocicloalquiloxi, R²⁸-(C₃-C₇)-cicloalquiloxi, R²⁸-(C₃-C₇)ciclo-alqueniloxi, R²⁸-(C₃-C₇)cicloalquilo-NH-, -NHSO₂NHR¹⁶ y -CH(=NOR¹⁷);

R²⁵ es 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, heterocicloalquilo, halógeno, -COOR³⁶, -CN, -C(O)NR³⁷R³⁸, -NR³⁹C(O)R⁴⁰, -OR³⁶, cicloalquilo (C₃-C₇), (C₃-C₇)cicloalquil-C₁-C₆alquilo, (C₁-C₆)alquil(C₃-C₇)cicloalquilo-(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquil(C₃-C₇)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, hidroxí(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alquilo, y R⁴¹-heteroarilo; o dos grupos R²⁵ en átomos de anillo adyacente forman un grupo metilendioxi fusionado.

R²⁶ es 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alcoxi (C₁-C₆);

R²⁷ es 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, R²⁸-(C₁-C₁₀)alquilo, R²⁸-(C₂-C₁₀)alquenilo, R²⁸-(C₂-C₁₀)alquinilo,

R²⁸ es hidrógeno, -OH o alcoxi (C₁-C₆);

R²⁹ es 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), -OH, alcoxi (C₁-C₆) y halógeno;

R³⁰, R³¹ y R³² están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₁₀)-alquilo, R²⁵-aril (C₁-C₆)-alquilo, R³³-(C₃-C₇)cicloalquilo, R³⁴-(C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo, R²⁵-arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo(C₁-C₆)alquilo y heteroaril(C₁-C₆)alquilo;

R³³ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), OH-(C₁-C₆)alquilo o alcoxi (C₁-C₆);

R³⁵ es 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), -OH, halógeno, -CN, alcoxi (C₁-C₆), trihalo(C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)alquilamino, di((C₁-C₆)alquil)amino, -OCF₃, OH-(C₁-C₆)alquilo, -CHO, -C(O)(C₁-C₆)-alquilamino, -C(O)di((C₁-C₆)alquil)amino, -NH₂, -NHC(O)(C₁-C₆)alquilo y -N((C₁-C₆)alquilo)C(O)(C₁-C₆)alquilo;

R^{36} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), halo(C_1-C_6)alquilo, dihalo(C_1-C_6)alquilo o trifluor(C_1-C_6)alquilo,

R^{37} y R^{38} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), arilo(C_1-C_6)alquilo, fenilo y cicloalquilo (C_3-C_{13}), o R^{37} y R^{38} conjuntamente son $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ o $-(CH_2)_2-NR^{39}-(CH_2)_2-$ y forman un anillo con el nitrógeno al cual están unidos;

R^{39} y R^{40} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), arilo(C_1-C_6)alquilo, fenilo y (C_3-C_{13})-cicloalquilo, o R^{39} y R^{40} en el grupo $-NR^{39}C(O)R^{40}$, conjuntamente con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales están unidos, forman una lactama cíclica que tiene 5-8 miembros de anillo;

R^{41} es 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilamino (C_1-C_6), di((C_1-C_6)alquil)amino, $-OCF_3$, $OH-(C_1-C_6)$ alquilo, $-CHO$ y fenilo;

R^{42} es 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, $-OH$, alquilo (C_1-C_6) y alcoxi (C_1-C_6);

R^{43} es $-NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$, $-NR^{30}C(O)NR^{31}R^{32}$, $-NHSO_2R^{30}$ o $-NHCOOR^{17}$;

R^{44} es H, alcoxi C_1-C_6 , $-SOR^{18}$, $-SO_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, alquilo C_1-C_6 , halógeno, flúor(C_1-C_6)alquilo, difluor(C_1-C_6)alquilo, trifluor(C_1-C_6)alquilo, cicloalquilo C_3-C_7 , alquenilo C_2-C_6 , aril(C_1-C_6)alquilo, aril(C_2-C_6)alquenilo, heteroaril(C_1-C_6)alquilo, heteroaril(C_2-C_6)alquenilo, hidroxí(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, arilo, tio(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o (C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo; y

R^{45} es H, alquilo C_1-C_6 , $-COOR^{18}$ o $-SO_2$.

R^2 , R^8 , R^{10} y R^{11} son cada uno preferiblemente hidrógeno. R^3 es preferiblemente hidrógeno, OH, alcoxi C_1-C_6 , $-NHR^{18}$ o alquilo C_1-C_6 . La variable

en n es preferiblemente cero. R⁹ es preferiblemente H, OH o alcoxi. R¹ es preferiblemente alquilo C₁-C₆, más preferiblemente metilo. La doble línea de puntos representa preferiblemente un enlace simple; X es preferiblemente -O- e Y es preferiblemente =O o (H, -OH). B es preferiblemente trans -CH=CH-. Het es preferiblemente piridilo, piridilo sustituido, quinolilo o quinolilo sustituido. Los sustituyentes preferidos (W) en Het son R²¹ -arilo, R⁴¹ -heteroarilo o alquilo. Son compuestos más preferidos en los cuales Het es 2-piridilo sustituido en posición 5 con R²¹-arilo, R⁴¹-heteroarilo o alquilo, o 2-piridilo sustituido en posición 6 con alquilo. R³⁴ es preferiblemente (H, H) o H, OH).

R²² y R²³ están preferiblemente seleccionados de OH, alquilo (C₁-C₁₀), alquenilo (C₂-C₁₀), (C₂-C₁₀)alquinilo, trifluor(C₁-C₁₀)alquilo, trifluor(C₂-C₁₀)alquenilo, trifluor(C₂-C₁₀)alquinilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo, R²⁵-arilo, R²⁵-aril(C₁-C₆)alquilo, R²⁵-arilhidroxi(C₁-C₆)alquilo, R²⁵-aril-alcoxi-(C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo-(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₁₀)alcoxi, (C₃-C₇)cicloalquiloxi, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alquilo, OH-(C₁-C₆)alquilo, trifluor(C₁-C₁₀)alcoxi y R²⁷-heterocicloalquilo(C₁-C₆)alquilo. Son compuestos más preferidos aquellos en los cuales R²² y R²³ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₁₀) y OH-alquilo (C₁-C₆).

Los compuestos antagonistas receptores de trombina de la presente invención tienen actividad anti-trombótica. Actividad de agregación anti-plaquetas, antiaterosclerótica, antirestenótica y anticoagulante. Las enfermedades relacionadas con trombosis tratadas con los compuestos de esta invención son con trombosis, aterosclerosis, restenosis, hipertensión, angina pectoris, arritmia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, glomerulonefritis, apoplejía trombótica y tromboembólica, enfermedades periféricas vasculares, otras enfermedades cardiovasculares, isquemia cerebral, desórdenes inflamatorios y cáncer, así como

también otros desórdenes en los cuales la trombina y su receptor juegan un rol patológico.

Los compuestos de la invención que se adhieren a los receptores cannabinoides (CB2) son útiles en el tratamiento de artritis reumatoide, lupus eritematosus sistémico, esclerosis múltiple, diabetes, osteoporosis, isquemia renal, apoplejía cerebral, isquemia cerebral, nefritis, desórdenes inflamatorios de los pulmones y del tracto gastrointestinal, y desórdenes respiratorios del tracto tales como obstrucción reversible de las vías respiratorias, asma crónica y bronquitis.

Esta invención se refiere también a un método para usar un compuesto de fórmula I en el tratamiento de trombosis, agregación de plaquetas, coagulación, cáncer, enfermedades inflamatorias o enfermedades respiratorias, que comprende administrar un compuesto de la fórmula I a un mamífero que necesita dicho tratamiento. En particular, la presente invención se refiere a un método de uso de un compuesto de fórmula I en el tratamiento de trombosis, aterosclerosis, restenosis, hipertensión, angina pectoris, arritmia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, glomerulonefritis, apoplejía trombótica, apoplejía tromboembólica, enfermedades periféricas vasculares, isquemia cerebral, cáncer, artritis reumatoide, lupus eritematosus sistémico, esclerosis múltiple, diabetes, osteoporosis, isquemia renal, apoplejía cerebral, isquemia cerebral, nefritis, desórdenes inflamatorios de los pulmones y tracto gastrointestinal, obstrucción reversible de las vías respiratorias, asma crónica o bronquitis. Se ha contemplado que un compuesto de esta invención puede ser útil para tratar más de una de las enfermedades enumeradas.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I en un portador farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCION DETALLADA

A menos que se defina lo contrario, el término "alquilo" o "alquilo inferior" se refiere a cadenas alquilo, rectas o ramificadas de 1 a 6 átomos de carbono y "alcoxi" se refiere de manera similar a grupos alcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono

Fluoralquilo, difluoralquilo y trifluoralquilo se refiere a cadenas alquilo en las cuales el carbono terminal está sustituido con 1, 2 ó 3 fluorátomos, por ejemplo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$. Haloalquilo se refiere a una cadena alquilo sustituida con 1 a 3 átomos de halógeno.

"Alquenilo" se refiere a cadena de carbón rectas o ramificadas de átomos de carbono que tienen uno o más enlaces en la cadena, conjugados o no conjugados. De manera similar, "alquinilo" se refiere a cadenas de carbono rectas o ramificadas de átomos de carbono que tiene uno o más triples enlaces en la cadena. Cuando una cadena alquilo, alquenilo o alquinilo se une a dos variables diferentes y es por lo tanto divalente, se usan los términos alquileno, alquenileno y alquinileno. A menos que se defina lo contrario, las cadenas alquenilo y alquinilo comprende 1 a 6 átomos de carbono.

La sustitución en las cadenas alquilo, alquenilo y alquinilo depende de la longitud de la cadena, y del tamaño y naturaleza del sustituyente. Los expertos en la materia apreciarán que aunque las cadenas más largas pueden acomodar múltiples sustituyentes, las cadenas más cortas, por ejemplo las de metilo o etilo, pueden tener sustitución múltiple con halógeno, pero por otra parte probablemente tendrán únicamente uno o dos sustituyentes distintos de hidrógeno. Las cadenas insaturadas más cortas, por ejemplo etenilo o etinilo, están generalmente no sustituidas o bien la sustitución está limitada a uno o dos grupos dependiendo de la cantidad de enlaces de carbono disponibles.

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo de carbono saturado de 3 a 7 átomos de carbono, mientras que "cicloalquileo" se refiere a un anillo divalente correspondiente, donde los puntos de adhesión a otros grupos incluyen todos los estereoisómeros posicionales. "Cicloalqueno" se refiere a un anillo de carbono de 3 a 7 átomos y que tiene uno o más enlaces insaturados pero que no tiene naturaleza aromática.

"Heterocicloalquilo" se refiere a anillos saturados de 5 o 6 átomos constituidos por 4 a 5 átomos de carbono y 1 ó 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en -O-, -S- y -NR⁷- unidos al resto de la molécula a través de un átomo de carbono. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo son 2-pirrolidinilo, tetrahidrotiofen-2-ilo, tetrahidro-2-furanilo, 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, tetrahidro-4-piranilo, 2-morfolinilo y 2-tiomorfolinilo.

"Halógeno" se refiere a radicales fluor, cloro, bromo o yodo.

Cuando R⁴ y R⁵ se unen para formar un anillo con el nitrógeno al cual están unidos, los anillos formados son 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo y 1-piperazinilo, donde el anillo piperazinilo puede estar también sustituido en el nitrógeno de la posición 4, con un grupo R⁷

"Dihidroxi(C₁-C₉)alquilo" se refiere a una cadena alquilo sustituida con dos grupos hidroxilo en diferentes átomos de carbono.

"Ariilo" se refiere a fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo o indanilo.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático de anillo simple o benzofusionado de 5 a 10 átomos constituido por 2 a 9 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, con la condición de que los anillos no incluyan átomos adyacentes de oxígeno y/o azufre. Los N-óxidos de los nitrógenos de anillo están también incluidos así como también los compuestos en los cuales el nitrógeno del anillo está sustituido con un grupo alquilo C₁-C₄ para formar una amina cuaternaria.

Ejemplos de grupos heteroarilo de un solo anillo son piridilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, furanilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, pirimidilo, piridazinilo y triazolilo. Ejemplos de grupos heteroarilo benzofusionados son indolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, benzotienilo (es decir, tionftenilo), bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, y benzofurazanilo. Todos los isómeros posicionales están contemplados por ejemplo 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo. Heteroarilo W-sustituido se refiere a aquellos grupos en los cuales los átomos de carbono de anillo sustituibles tienen un sustituyente tal como el definido anteriormente o donde los átomos de carbono adyacentes forman un anillo con un grupo alquileo o con un grupo metilendioxi o donde un nitrógeno en el anillo Het puede estar sustituido con R^{21} -arilo o con un sustituyente alquilo opcionalmente sustituido tal como el que se define en W.

El término "Het" está ejemplificado por un solo anillo y los grupos heteroarilo benzofusionados tal como se definen inmediatamente en lo que antecede, así como también grupos tricíclicos tales como benzoquinolinilo (por ejemplo, 1,4 ó 7,8) o fenantrolinilo (por ejemplo, 1,7; 1,10; ó 4,7). Los grupos Het están unidos al grupo B por un miembro de anillo de carbono, por ejemplo, Het es 2-piridilo, 3-piridilo o 2-quinolilo.

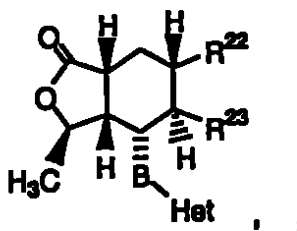
Ejemplos de grupos heteroarilo en los cuales los átomos de carbono adyacentes forman un anillo con un grupo alquileo son 2,3-ciclopentenopiridina, 2,3-ciclohexenopiridina y 2,3-cicloheptenopiridina.

El término "doble enlace opcional" se refiere al enlace mostrado por una línea de puntos única en el anillo medio de la estructura que se muestra para la fórmula I. El término "enlace único opcional" se refiere al enlace que se muestra mediante una doble línea de puntos entre X y el carbono al cual están unidos Y y R^{15} en la estructura de la fórmula I.

Las manifestaciones precedentes, en las cuales, por ejemplo, se dice que R^4 y R^5 están independientemente seleccionados de un grupo de sustituyentes, significa que R^4 y R^5 están independientemente seleccionados, pero también que cuando ocurre una variable de R^4 o R^5 más de una vez en una molécula, cada vez que ocurre están independientemente seleccionados. Los expertos en la materia reconocerán que el tamaño y naturaleza del sustituyente(s) afectarán la cantidad de sustituyentes que pueden estar presentes.

Los compuestos de la invención tienen por lo menos un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto todos los isómeros, incluyendo diastereómeros e isómeros rotacionales están contemplados como formando parte de esta invención. La invención incluye los isómeros (+)- y (-)- tanto en forma pura como en mezcla, incluyendo mezclas racémicas. Los isómeros pueden prepararse usando técnicas convencionales, ya sea por reacción de materiales de partida ópticamente puros u ópticamente enriquecidos o por separación de isómeros de un compuesto de fórmula I.

Los compuestos típicos preferidos de la presente invención tienen la siguiente estereoquímica:



siendo más preferidos los compuestos que tienen una estereoquímica absoluta.

Los expertos en la materia apreciarán que para algunos compuestos de la fórmula I, un isómero mostrará mayor actividad farmacológica que otros isómeros.

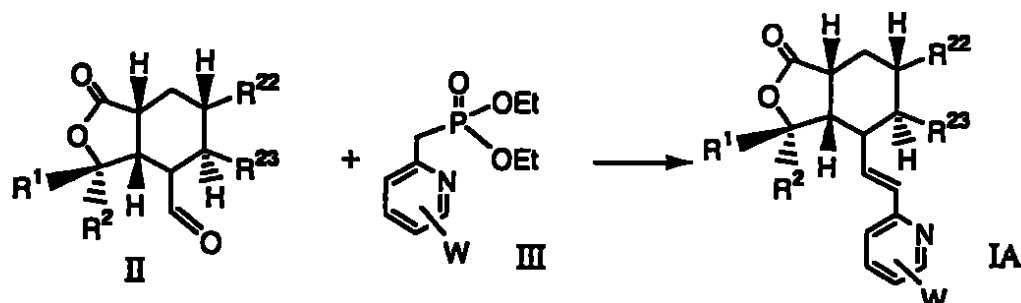
Los compuestos de la invención con un grupo básico pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos orgánicos e inorgánicos. Ejemplos de ácidos apropiados para la formación de sal son ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metansulfónico y otros ácidos minerales y carboxílicos bien conocidos por los expertos en la materia. La sal se prepara poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal. La forma de base libre puede regenerarse mediante tratamiento de la sal con una solución de base acuosa diluida apropiada tal como bicarbonato de sodio acuoso diluido. La forma de base libre difiere de su respectiva forma de sal en cierto modo en lo que se refiere a algunas propiedades físicas tales como la solubilidad en solventes polares, pero por otra parte la sal es equivalente a sus respectivas formas de base libre para los propósitos de la invención.

Algunos compuestos de la invención son de naturaleza ácida (por ejemplo, aquellos compuestos que poseen un grupo carboxilo). Estos compuestos forman sales farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas. Ejemplos de dichas sales son las sales de sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, oro y plata. Asimismo, se incluyen las sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables tales como amoníaco, alquil aminas, hidroxialquilaminas, N-metilglucamina y similares.

Los compuestos de la presente invención generalmente se preparan mediante procedimientos conocidos en el arte, por ejemplo mediante los procedimientos descritos a continuación.

Los compuestos de la fórmula IA, en los cuales n es 0, el doble enlace opcional no está presente, el enlace único está presente entre X y el carbono al cual está unido Y, X es -O-, Y es =O, B es -CH=CH-, Het es piridilo W-sustituido, R³, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno hidrógeno y R¹ y R² son tal como se han

definido anteriormente pueden prepararse por condensación de un aldehído de fórmula II, donde las variables son tal como se han definido anteriormente, con un fosfonato de fórmula III, donde W es tal como se ha definido anteriormente:

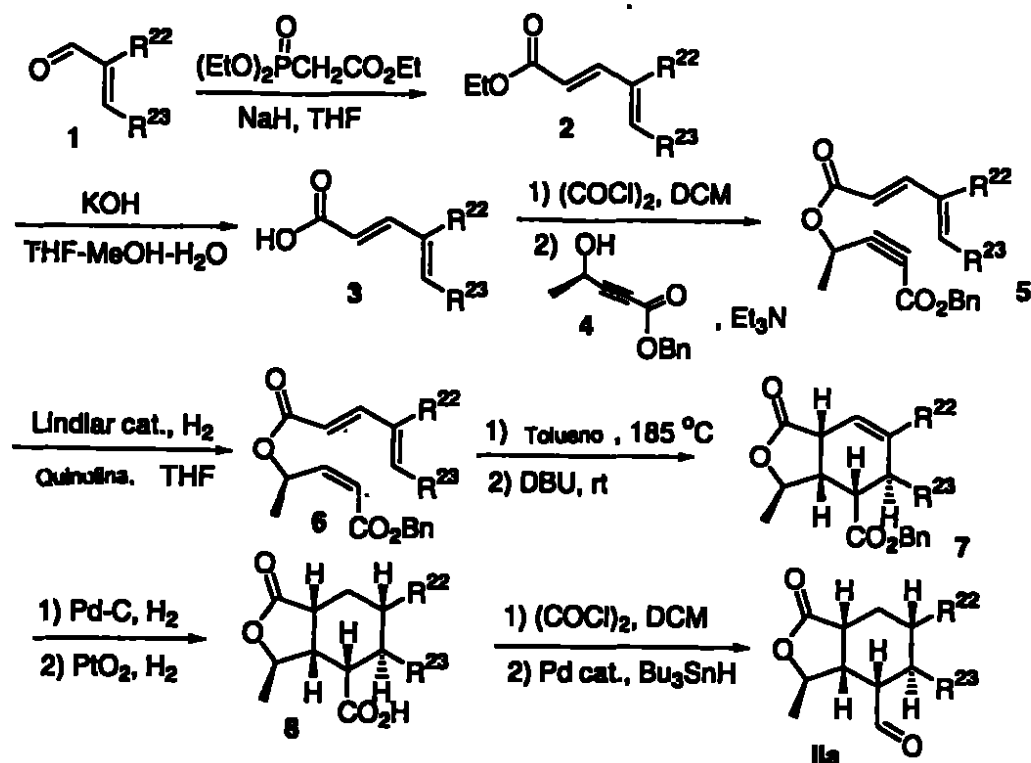


Pueden usarse procedimientos similares para preparar compuestos que comprenden otros grupos Het opcionalmente sustituidos. Los expertos en la materia reconocerán también que los procedimientos son igualmente aplicables a la preparación de compuestos ópticamente activos o racémicos.

Los compuestos de la fórmula IA pueden convertirse a los correspondientes compuestos en los cuales R³ es OH por tratamiento con un reactivo Davis ((1S)-(+)-(10-canforsulfonil)-oxaziridina) y LHMDS (bis(trimetilsilil)amida) de litio.

Pueden prepararse los aldehídos de fórmula II a partir de ácidos dienoicos, por ejemplo compuestos de fórmula IIa, en los cuales R¹ es H y R² es metilo, siguiendo el esquema de reacción siguiente.

Esquema 1:



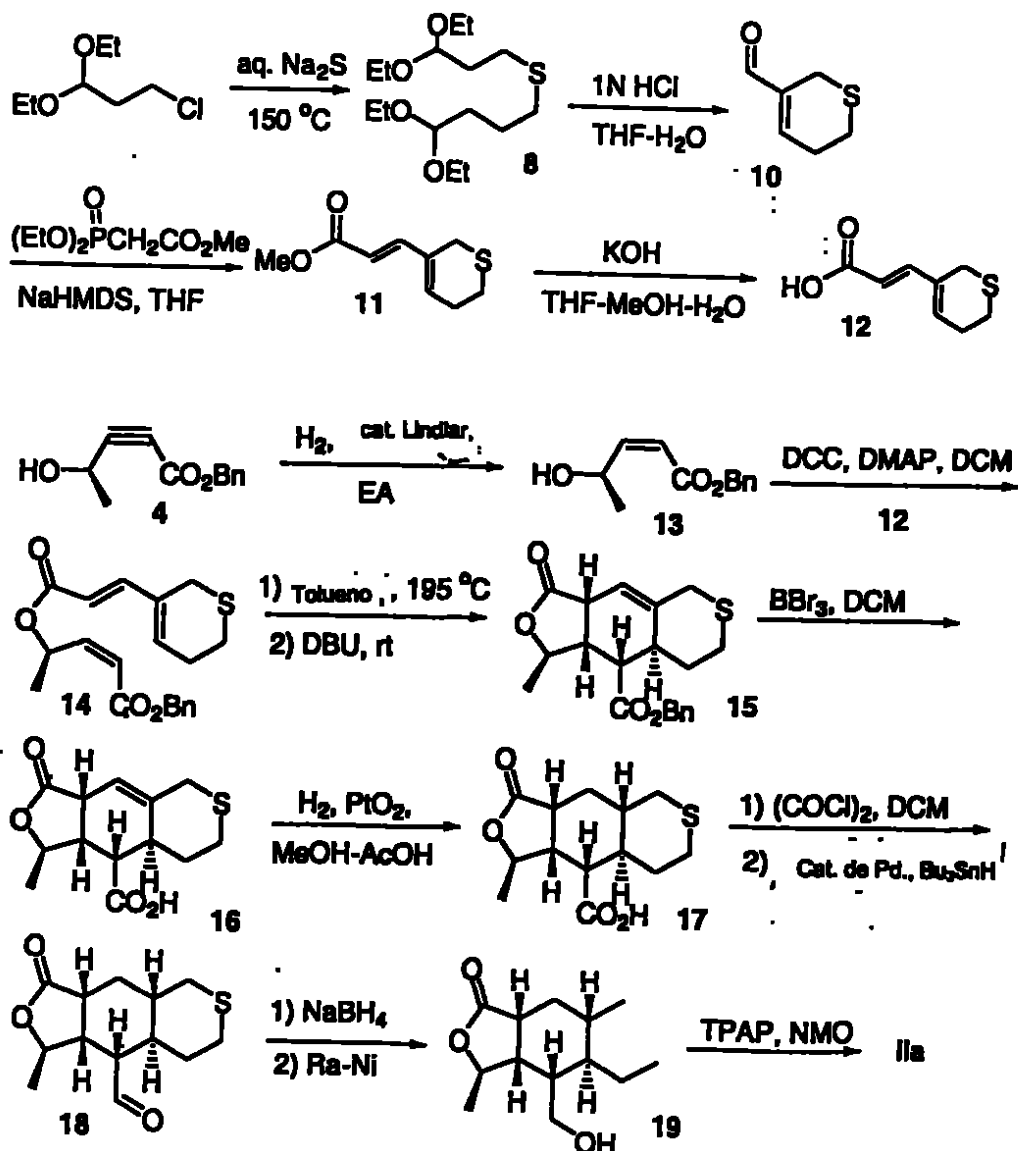
El alquino de fórmula 4, preparado por métodos conocidos, se esterifica con el ácido dienoico de la fórmula 3 usando condiciones convencionales para obtener el éster 5. La reducción selectiva del triple enlace de 5 usando catalizador Lindlar bajo hidrógeno proporciona el intermediario 6, el cual mediante ciclación térmica a aproximadamente 185°C , seguido de tratamiento de la base proporciona el intermediario 7. El éster 7 se somete a hidrogenación en presencia de óxido de platino para generar el ácido carboxílico saturado intermediario, cuyo tratamiento con cloruro de oxalilo proporciona el correspondiente cloruro ácido

que se convierte al aldehído 11a por reducción usando hidruro de tributilestaño en presencia de catalizador de Paladio.

Los ácidos dienoicos de la fórmula 3 son comercialmente obtenibles o pueden ser fácilmente preparados.

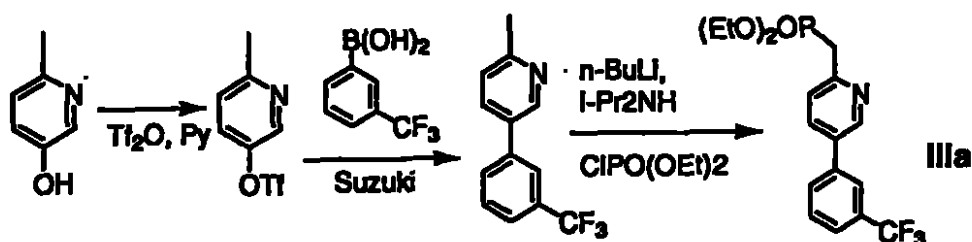
Los aldehídos de fórmula II pueden prepararse también mediante una abertura de anillo tiopirano por ejemplo los compuestos de la fórmula 11a definidos anteriormente pueden prepararse de acuerdo con el esquema de reacción siguiente.

Esquema 2:



El alquino de fórmula 4, se reduce al alqueno 13 usando catalizador Lindlar bajo hidrógeno. El alqueno 13 se esterifica con el ácido dienoico de fórmula 12 usando condiciones convencionales para obtener el éster 14. La ciclización térmica a aproximadamente 185°C seguida de tratamiento de la base proporciona el intermediario 15. El éster 15 se convierte al ácido carboxílico intermediario, y se reduce el doble enlace por hidrogenación en presencia de un catalizador de platino. El ácido se trata luego con cloruro de oxalilo para obtener el correspondiente cloruro ácido, el cual se convierte al aldehído 18 por reducción usando hidruro de tributilestaño en presencia de un catalizador de Paladio. La porción aldehído de 18 se trata con un agente reductor tal como NaBH_4 , y el anillo que contiene azufre se abre luego por tratamiento con un reactivo tal como níquel Raney para obtener el alcohol 19. El alcohol se oxida luego al aldehído 11a, usando perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP) en presencia de N-óxido de 4-metilmorfolina (NMO).

Los fosfonatos de fórmula III en los cuales W es arilo o R^{21} -arilo pueden prepararse mediante un procedimiento similar al descrito inmediatamente en lo que sigue para preparar el compuesto trifluorometilfenilo-sustituido, 11a.



El derivado de hidroxipiridina por ejemplo comercialmente obtenible se convierte al triflato correspondiente usando anhídrido triflico, el cual es luego acoplado con ácido borónico comercialmente obtenible en presencia de Pd(O)

bajo condiciones Suzuki. El producto resultante se convierte el fosfonato por tratamiento con n-butilitio seguido de apagado con clorufosfonato de dietilo.

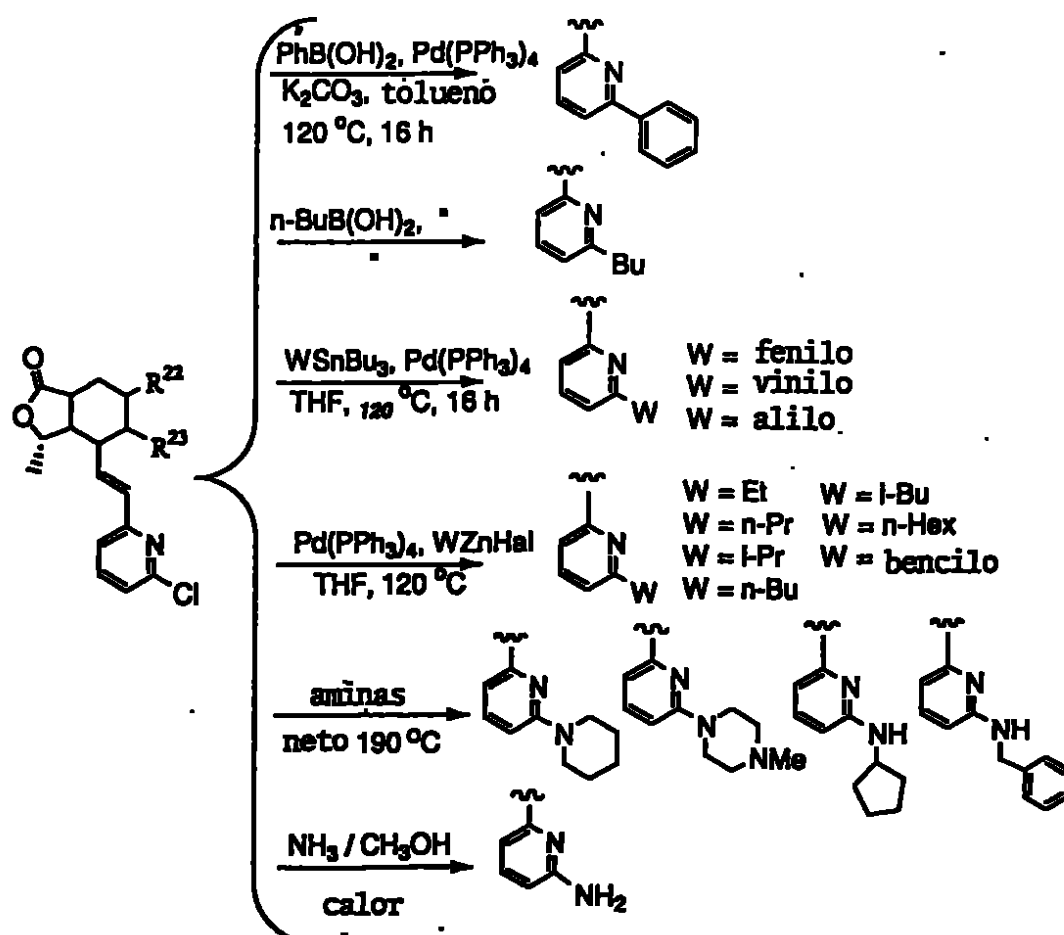
Alternativamente, los compuestos de la fórmula I en los cuales W es arilo opcionalmente sustituido pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula I en los cuales W es -OH usando un intermediario triflato. Por ejemplo, la 3-hidroxi-6-metilpiridina se trata con cloruro de triisopropilsililo, y el compuesto hidroxi-protégido resultante se convierte al fosfonato tal como se describió anteriormente para preparar el intermediario IIIa. El intermediario triisopropilsilil-protégido se hace reaccionar luego con el intermediario II y se extrae el grupo protector bajo condiciones convencionales. El compuesto resultante de la fórmula I en el cual W es OH, se trata luego con anhídrido triflico a temperatura ambiente en un solvente tal como CH_2Cl_2 ; el triflato se hace reaccionar luego con un ácido arilborónico opcionalmente sustituido, por ejemplo ácido fenilborónico opcionalmente sustituido, en un solvente tal como tolueno en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y una base tal como K_2CO_3 a temperaturas elevadas y bajo atmósfera inerte.

Los compuestos de la fórmula I en los cuales W es un grupo hidroxi sustituido (por ejemplo benciloxi) pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula I en los cuales W es hidroxi, por reflujo en un solvente apropiado tal como acetona con un compuesto halógeno-sustituido tal como bromuro de bencilo opcionalmente sustituido en presencia de una base tal como K_2CO_3 .

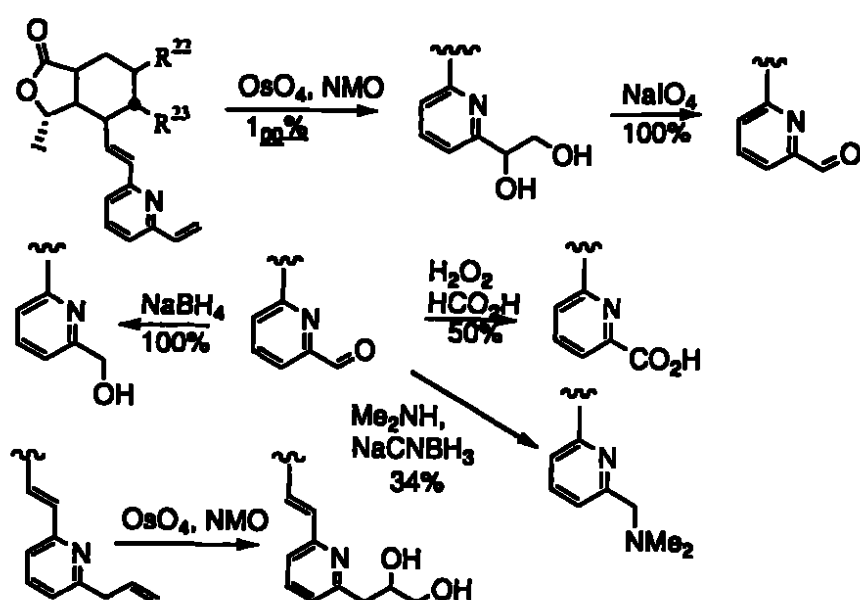
Los compuestos de la fórmula I en los cuales Het está sustituido con W a través de un átomo de carbono (por ejemplo aquellos en los cuales W es alquilo, alquenilo o arilalquilo) o un átomo de nitrógeno (es decir $-\text{NR}^4\text{R}^5$) pueden prepararse tal como se muestra en el Esquema 3 usando un compuesto de fórmula I donde W es cloroalquilo como intermediario. Los compuestos de fórmula I en los cuales W es un grupo polar tal como hidroxi alquilo, dihidroxialquilo, -

COOH, dimetilamino y $-\text{COH}$ pueden prepararse tal como se muestra en el Esquema 4, donde el material de partida es un compuesto de fórmula I en el cual W es alquenilo. Los siguientes Esquemas 3 y 4 muestran condiciones de reacción bien conocidas para preparar varios compuestos W-sustituídos en los cuales X es $-\text{O}-$, Y es $=\text{O}$, R^{15} está ausente, R^1 es metilo, R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} y R^{11} son cada uno H, B es $-\text{CH}=\text{CH}-$, y Het es 2-piridilo.

Esquema 3



Esquema 4



Los expertos en la materia apreciarán que pueden llevarse a cabo reacciones similares a las descritas en los Esquemas anteriores con otros compuestos de la fórmula I con la condición de que los sustituyentes presentes no sean susceptibles a las condiciones de reacción descritas.

Los compuestos de la fórmula I en los cuales el enlace único opcional (representado por la línea de puntos dobles) está ausente, X es OH, Y es OH, R^{15} es H y las variables remanentes son tal como se han definido anteriormente pueden prepararse por tratamiento de los correspondientes compuestos en los cuales el enlace único opcional está presente, X es $-\text{O}-$, Y es $=\text{O}$ y R^{15} está ausente, con un agente reductor tal como LAH.

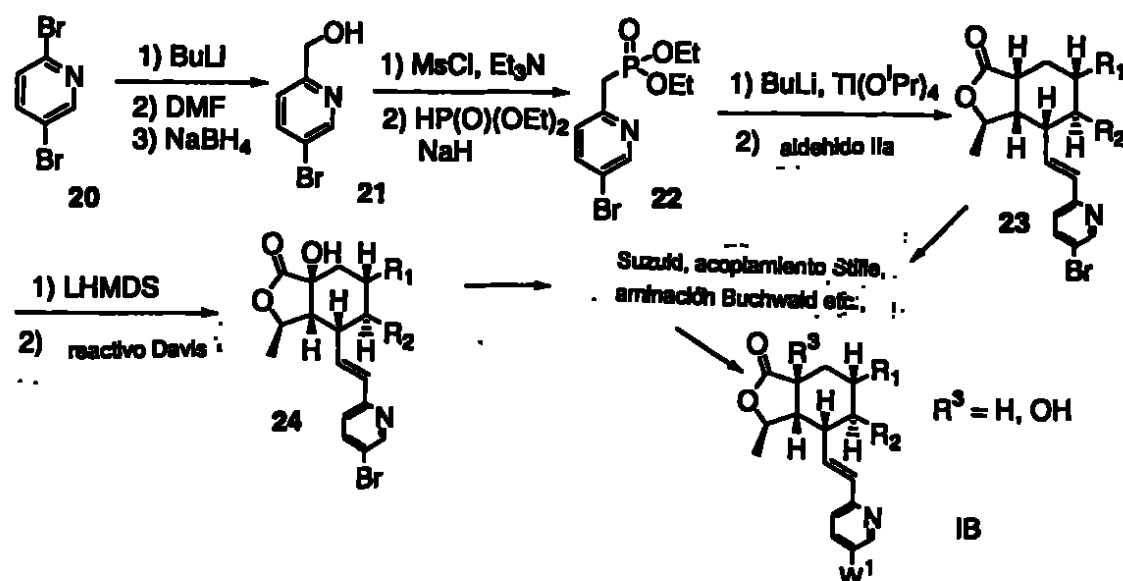
Los compuestos de la fórmula I en los cuales el enlace simple opcional está presente, X es $-\text{O}-$, Y es (H, OH), R^{15} está ausente y las variables remanentes son tal como se han definido anteriormente pueden prepararse por tratamiento de los compuestos correspondientes en los cuales el enlace simple opcional está presente, X es $-\text{O}-$, Y es $=\text{O}$ y R^{15} está ausente, con un reactivo tal como DIBAL.

Los compuestos resultantes en los cuales Y es (H, OH) pueden convertirse a los compuestos correspondientes en los cuales Y es (H, alcoxi) por reacción del compuesto hidroxi con un alcohol apropiado en presencia de un reactivo tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Un compuesto en el cual Y es (H, OH) puede convertirse al correspondiente compuesto en el cual Y es (H, H) mediante tratamiento con un compuesto hidroxi con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y Et_3SiH en un solvente inerte tal como CH_2Cl_2 a bajas temperaturas.

Los compuestos de la fórmula I en las cuales R^9 es hidrógeno pueden convertirse al compuesto correspondiente en el cual R^9 es hidroxi por calentamiento con un agente oxidante tal como SeO_2 .

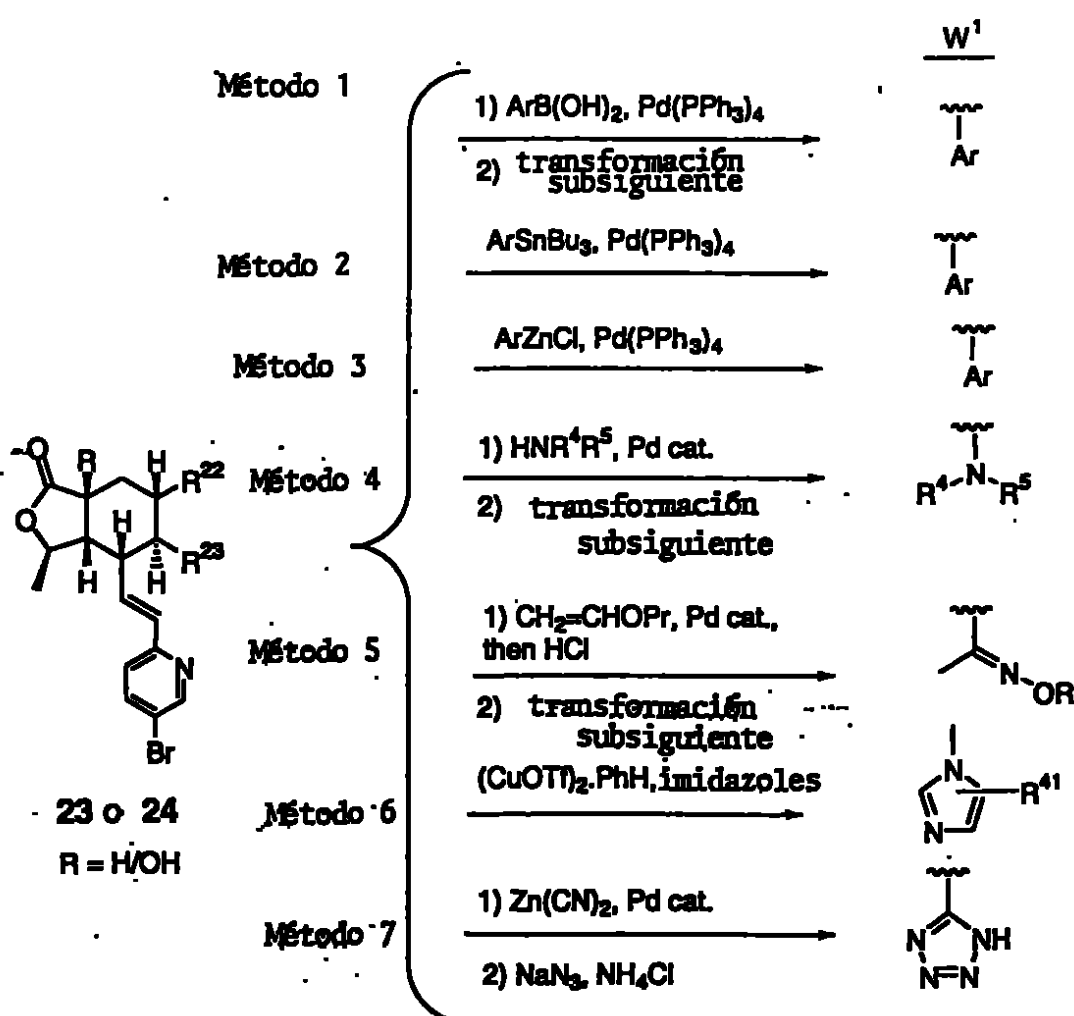
Los compuestos de la fórmula IB, en los cuales R^2 es H, R^3 es H o OH, y W^1 es R^{21} -arilo, R^{41} -heteroarilo, derivados amino o hidroxilamino, se preparan a partir de compuestos de fórmula 1A en los cuales W es 5-bromo (los compuestos de fórmula 23 ó 24) usando una variedad de transformaciones químicas convencionales, por ejemplo la reacción de Suzuki, acoplamiento de Stille, y aminación Buchwald. El Esquema de Reacción 5 muestra el procedimiento a partir de 2,5-dibromopiridina.

Esquema 5:



El fosfonato 22 se prepara a partir del alcohol conocido 21 mediante una transformación de dos etapas: el alcohol se trata con $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ para obtener el mesilato, el cual es luego desplazado con dietilfosfito de sodio para proveer 22. El intermediario 23 puede ser también α -hidroxilado usando el reactivo Davis para obtener el alcohol 24. Tanto 23 como 24 pueden convertirse a diversos análogos tal como se muestra en el Esquema 6:

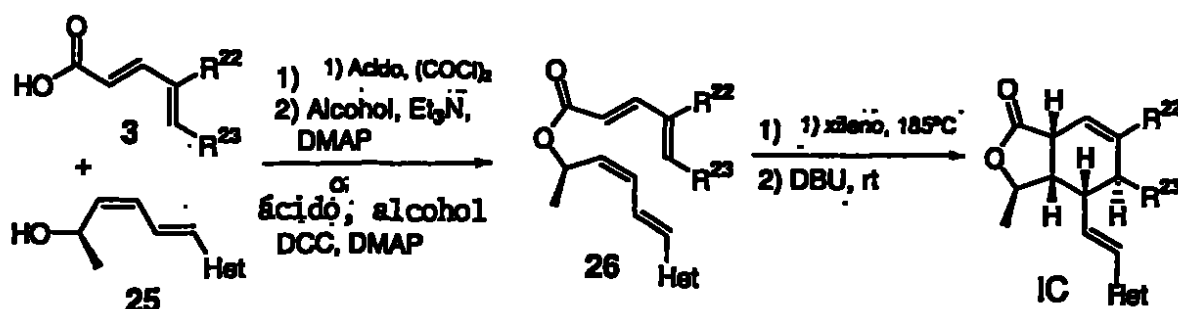
Esquema 6:



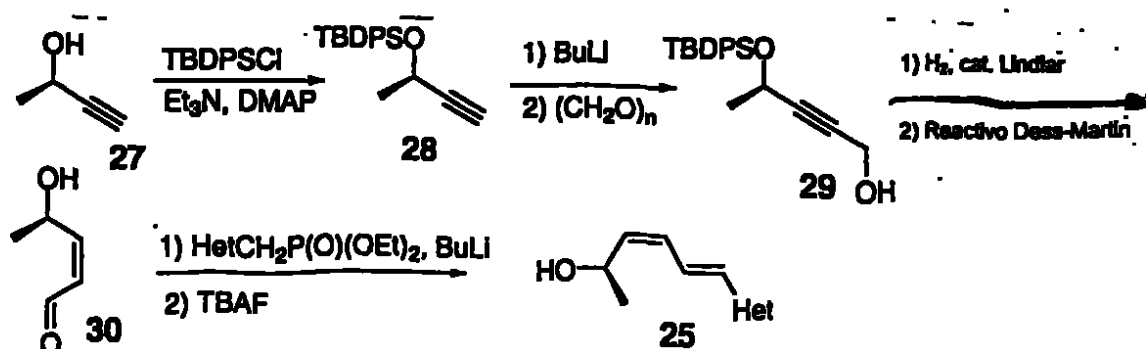
Tal como se muestra en el Esquema 6, el bromuro (23 ó 24) puede acoplarse con ácidos borónicos bajo condición de catálisis de paladio (método 1). Si el ácido borónico posee un grupo funcional, puede ser subsiguientemente transformado. De manera similar, los compuestos de aril-estaño (método 2), aril-zinc (método 3) y aminas (método 4) pueden acoplarse. La reacción Heck con éteres vinílicos puede introducir un grupo ceto, el cual puede ser subsiguientemente funcionalizado (método 5). Los imidazoles pueden acoplarse usando triflato de cobre (I) como catalizador (método 6). El bromuro puede convertirse también a un cianuro el cual puede ser subsiguientemente transformado por ejemplo a un tetrazol (método 7).

Usando una estrategia de Diels-Alder tal como se muestra en el Esquema 7, pueden acoplarse una variedad de ácidos dienóicos 3 con el alcohol 25 y el éster 26 puede someterse a ciclización térmica para obtener el producto de Diels-Alder IC:

Esquema 7:



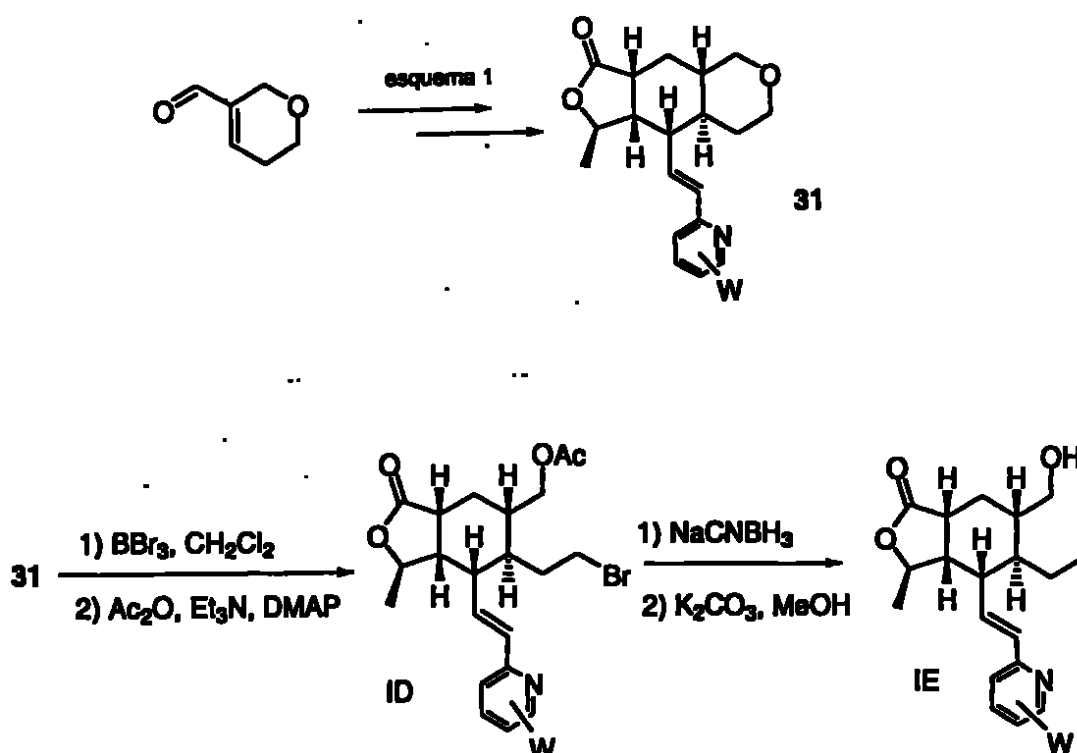
El alcohol 25 se prepara de la siguiente manera:



Se prepara el alcohol 25 a partir del (R)-(+)-3-butin-2-ol 27 fácilmente obtenible. El alcohol es protegido como su éter TBDPS, el alquino es desprotonado y apagado con paraformaldehído para proporcionar el alcohol 29. El alquino se reduce a *cis*-alqueno usando el catalizador Lindlar en presencia de quinolina y se oxida el alcohol alílico para proveer el aldehído 30, el cual se convierte al alcohol 25.

Los compuestos de fórmula ID en los cuales R^{22} es $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ o un derivado de los mismos, R^{23} es etilo, R^2 es H y las variables remanentes son tal como se han definido para IA pueden prepararse a partir del correspondiente análogo de tetrahidropirano mediante abertura del anillo. Los compuestos de la fórmula ID pueden convertirse a otros compuestos de fórmula I, por ejemplo los compuestos de la fórmula IE en los cuales R^{22} es $-\text{CH}_2\text{OH}$, por métodos bien conocidos. La reacción se muestra en el Esquema 8:

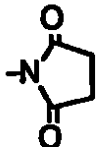
Esquema 8:



Puede prepararse el análogo tetrahidropirano 31 a partir de 3-formil-5,6-dihidro-2H-pirano (compuesto conocido) y usar un procedimiento similar al que se usa en el Esquema 1. El anillo puede abrirse regioselectivamente usando BBr_3 , y el alcohol puede protegerse para proporcionar el acetato ID. La reducción de bromuro con NaCNBH_3 , seguido de desprotección con acetato, proporciona el alcohol IE.

Los materiales de partida para los procedimientos anteriores son o bien comercialmente obtenibles, conocidos en el arte, o pueden prepararse por procedimientos bien conocidos en el arte.

Los grupos reactivos no involucrados en los procedimientos anteriores pueden protegerse durante las reacciones con grupos protectores convencionales que pueden ser removidos por procedimientos standard después de la reacción. La siguiente Tabla A muestra algunos grupos protectores típicos:

Tabla A	
Grupo a Proteger	Grupo a Proteger y Grupo Protegido
$-\text{COOH}$	$-\text{COOalquilo}$, $-\text{COObencilo}$, $-\text{COOfenilo}$,
$>\text{NH}$	$>\text{NCOalquilo}$, $>\text{NCObencilo}$, $>\text{NCOfenilo}$, $>\text{NCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $>\text{NC(O)OC}(\text{CH}_3)_3$, $>\text{N-benzyl}$, $>\text{NSi}(\text{CH}_3)_3$, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NSi-C}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
$-\text{NH}_2$	
$-\text{OH}$	$-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{OSi-C}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$, o $-\text{OCH}_2\text{fenilo}$.

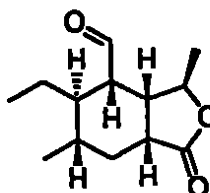
La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I de esta invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse en cualquier forma de dosificación oral convencional tal como cápsulas, tabletas, polvos, sellos, suspensiones o soluciones. Las formulaciones y las composiciones farmacéuticas pueden prepararse usando excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables convencionales, y técnicas convencionales. Dichos aditivos y excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen rellenos compatibles no tóxicos, aglutinantes, desintegrantes, buffers, preservadores, anti-oxidantes, lubricantes, saborizantes, espesantes, agentes colorantes, emulsionantes y similares.

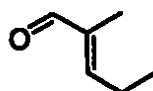
La dosis diaria de un compuesto de fórmula I para el tratamiento de una enfermedad o condición citada más arriba es de aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por días, preferiblemente aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 10 mg/kg. Para un peso corporal promedio de 70 kg, el nivel de dosificación será por lo tanto de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 700 mg de droga por día, administrada en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas. La dosis exacta, sin embargo, está determinada por el médico de cabecera y depende de la potencia del compuesto administrado, la edad, el peso, la condición y la respuesta del paciente.

A continuación se dan ejemplos de preparación de materiales de partida y compuestos de fórmula I. En los procedimientos, se usan las siguientes abreviaturas. temperatura ambiente (rt), tetrahidrofurano (THF), éter etílico (Et₂O), metilo (Me), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), dimetilformamida (DMF), 4-dimetilaminopiridina (DMAP), 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida.

Preparación 1

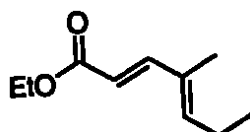


Etapas 1:



Ver J. Org. Chem., 59 (17) (1994), p. 4789.

Etapas 2:



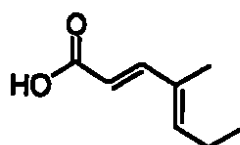
A una suspensión de 60% de NaH (7,42 g, 185,5 mmol, 1,3 eq) en 300 ml de THF a 0°C, se le agregó por goteo acetato de trietilfosfono (37 ml, 186,5 mmoles, 1,3 eq) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se agregó el producto de la Etapa 1 (14,0 g, 142,7 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. La reacción se apagó mediante adición de NH₄Cl acuoso (500 ml), se evaporó el THF y se extrajo la fase acuosa con 3 x 200 ml de Et₂O, se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (300 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó para dar la mezcla cruda la cual se cromatografió (5% Et₂O-hexano) para proporcionar 18,38 g (rendimiento 77%) de líquido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,29 (d, 1H, J = 15,4), 5,86 (t, 1H, J = 7,4), 5,76 (d, 1H, J = 15,4), 4,18 (q, 2H, J = 7,2), 1,22-2,15 (m, 2H), 1,74 (d, 3H, J = 0,7), 1,27 (t, 3H, J = 7,2), 1,00 (t, 3H, J = 7,7)

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) 167,29, 149,38, 143,45, 132,04, 115,39, 60,08, 22,14, 14,42, 13,58, 12,05

EM: 169 (MH⁺)

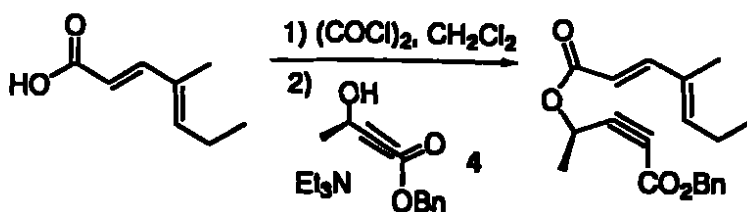
Etapla 3:



A una solución del producto de la Etapa 2 (6,4 g, 38 mmoles) en THF y MeOH (40 ml cada uno) se le agregó una solución de KOH (6,4 g, 114 mmol, 3q) en H₂O (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se enfrió a 0°C y se le agregó H₂O (100 ml) y HCl 1N (150 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se lavó la capa orgánica combinada con H₂O (150 ml) y con salmuera (150 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó para dar 5,26 g (rendimiento 99%) de un sólido cristalino.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,40 (d, 1H, J = 16), 5,95 (t, 1H, J = 7,2), 5,79 (d, 1H, J = 16), 2,26-2,19 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,04 (t, 3H, J = 7,6)

Etapla 4:

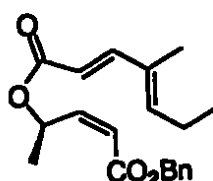


A una solución del producto de la Etapa 3 (2,0 g, 14, 3 mmoles) en CH₂Cl₂ (70 ml) se le agregó cloruro de oxalilo (2,5 ml, 28,7 mmoles, 2 eq) seguido de DMF (33 µl, 3 moles %). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se evaporó el solvente para dar el cloruro ácido crudo el cual se disolvió en CH₂Cl₂ (70 ml) y se enfrió a 0°C. A esto se le agregó DMAP (175 mg, 1,43 mmoles, 0,1 eq.) y una solución de alcohol 4 (2,62 g, 12,8 mmoles, 0,9 eq) en CH₂Cl₂ (5 ml) seguido de Et₃N (4ml, 28,7 mmoles, 2 eq.). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas, se diluyó con Et₂O (200 ml), se lavó con NaHC₃ acuoso y

con salmuera (200 ml de cada uno), y se secó sobre MgSO_4 . La solución se filtró, se concentró y el residuo resultante se cromatografió con 5% de EtOAc-hexano para obtener 3,56 g (85%) de una resina de color amarillo pálido.

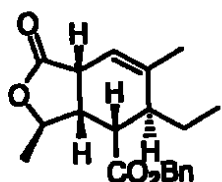
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7,38-7,33 (m, 6H), 5,93 (t, 1H, $J = 7,4$), 5,77 (d, 1H, $J = 15,6$), 5,62 (q, 1H, $J = 6,2$), 5,20 (s, 2H), 2,25-2,18 (m, 2H), 1,76 (d, 3H, $J = 0,4$), 1,58 (d, 3H, $J = 6,2$), 1,03 (t, 3H, $J = 7,4$)

Etapas 5:



A una solución del producto de la Etapa 4 (3,19 g, 9,8 mmoles) en THF (50 ml) se le agregó catalizador Lindlar (320 mg, 10% en peso) y quinolina (230 μl , 2,0 mmoles, 0,2 eq). La suspensión se agitó bajo una atmósfera de H_2 hasta que se consumió el material de partida. La solución se filtró a través de celite y se evaporó. La resina se disolvió en EtOAc (250 ml) y se lavó con HCl 1N (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La solución se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para dar 3,17 g de alqueno crudo que se usó directamente para la etapa siguiente.

Etapas 6:



Una solución del producto de la Etapa 5 (3,15 g, 9,6 mmoles) en *m*-xileno (100 ml) se calentó a 185°C durante 10 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora con DBU (290 μl , 1,94 mmoles, 0,2 eq). El

solvente se evaporó y el producto crudo se cromatografió con 10% de EtOAc-hexano para proporcionar 1,1 g (35%) del producto *exo*.

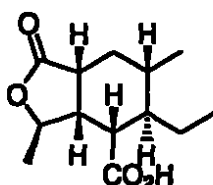
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7,38-7,34 (m, 5H), 5,45 (br s, 1H), 5,14 (ABq, $J = 12,0$, 22,8, 2H), 4,52 (dq, $J = 6,1$, 8,1, 1H), 3,26-3,23 (m, 1H), 2,87 (dd, $J = 9,4$, 4,6, 1H), 2,62 (dt, $J = 8,1$, 4,5, 1H), 2,54 (br s, 1H), 1,71 (t, $J = 1,2$, 3H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,50-1,44 (m, 1H), 1,20 (d, $J = 6,4$, 3H), 0,77 (t, $J = 7,4$, 3H)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) 175,25, 173,04, 137,86, 135,00, 128,38, 128,34, 128,30, 116,54, 76,64, 66,70, 42,85, 42,14, 41,40, 37,27, 22,52, 21,65, 20,44, 8,98

$[\alpha]^{22}_D = 64,4$ (c 1, CH_2Cl_2)

HRMS: 329,1754, calculado 329,1753

Etapla 7:



A una solución del producto de la Etapa 6 (1,35 g, 4,1 mmoles) en EtOAc (30 ml) se le agregó 10% Pd-C (140 mg, 10% en peso) y la suspensión se agitó bajo un balón de H_2 durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró. El material crudo se disolvió en MeOH (30 ml) se agregó PtO_2 (100 mg) y la mezcla se agitó en un recipiente Parr a 50 Psi H_2 durante 2 días. La mezcla se filtró a través de celite y se evaporó para dar 980 mg (99%) ácido en forma de una espuma.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 4,73-4,66 (m, 1H), 2,71 (dd, $J = 11,8$, 5,4), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,53 (dt, $J = 10,0$, 6,4, 1H), 1,92 (ddd, $J = 13,4$, 6,0, 2,6, 1H), 1,63-1,57 (m,

¹H), 1,52-1,20 (sin resolver m, 3H), 1,30 (d, J= 5,9, 3H), 0,96 (d, J= 6,6, 3H), 0,93-0,89 (m, 1H), 0,80 (t, J= 7,5, 3H)

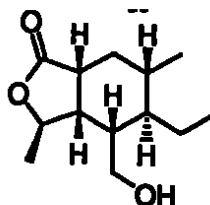
EM: 319,1 (MH⁺, DMSO)

Etapla 8:

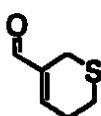
A una solución del producto de la Etapa 7 (490 mg, 2,04 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le agregó cloruro de oxalilo (360 μl, 4,13 mmoles, 2 eq), seguido por 1 gota de DMF. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el solvente se extrajo para obtener el cloruro ácido crudo, el cual se disolvió en tolueno (20 ml) y se enfrió a 0°C. A esto se le agregó Pd (PPh₃) (236 mg, 0,20 mmol, 0,1 eq) seguido de Bu₃SnH (825 μl, 3,07 mmoles, 1,5 eq). La mezcla se agitó durante 3 horas a 0°C, se concentró y se cromatografió con 25% de EtOAc-hexano para obtener 220 mg del compuesto del título (48%) en forma de una resina.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 9,72 (d, J= 3,6, 1H), 4,70 (dq, J= 5,7, 9,5, 1H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,56-2,51 (m, 1H), 1,98 (ddd, J= 13,5, 6,1, 2,9, 1H), 1,68-1,59 (m, 3H), 1,52-1,37 (m, 1H), 1,36 (d, J= 5,9, 3H), 1,32-1,20 (m, 1H), 1,00 (d, J= 6,2, 3H), 0,80 (d, J= 7,3, 3H)

Preparación 2

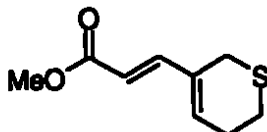


Etapla 1:



El tiopirano enal se preparó de acuerdo con el procedimiento de McGinnis y Robinson, J. Chem. Soc., 404 (1941), 407.

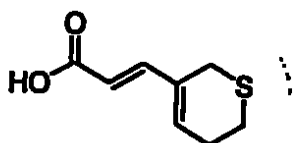
Etapla 2:



A una suspensión de 60% NaH (6,3 g, 158 mmoles, 1,3 eq.) en THF (200 ml) a 0°C se le agregó dietilfosfonoacetato de metilo (29 ml, 158 mmoles, 1,3 eq), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Luego se transfirió la solución a una solución del producto de la Etapa 1 (15,6 g, 122 mmoles) en THF (100 ml) y se agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción se apagó mediante adición de NH₄Cl acuoso (500 ml) y se evaporó el THF. La fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 200 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con H₂O y con salmuera (200 ml de cada uno). La solución se secó sobre MgSO₄, se concentró y se cromatografió el residuo resultante con 5% EtOAc-hexano para obtener 13,0 g (58%) de aceite.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,26 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,26 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 15,9, 0,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,25-3,23 (m, 2H), 2,71 (t, J= 5,8 Hz, 2H), 2,57-2,53 (m, 2H).

Etapla 3:

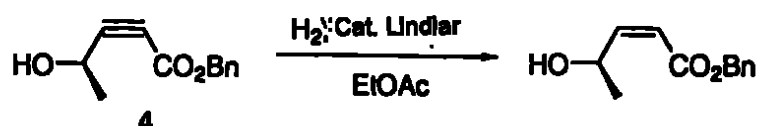


A una solución del producto de la Etapa 2 (13,0 g, 70,6 mmoles) en THF y MeOH (50 ml de cada uno) se le agregó a una solución de KOH (11,9 g, 212 mmoles, 3,0 eq.) en H₂O (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con H₂O (100 ml) y se acidificó con HCl 1N. La fase

acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con H₂O y con salmuera (300 ml de cada una). La solución se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 11,66 g (97%) de un sólido amarillo pálido.

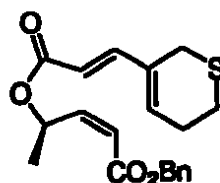
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,34 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,32 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,59.2,55 (m, 2H).

Etapas 4:



A una solución de 4 (5,2 g) en EtOAc (120 ml) se agregó le agregó un catalizador Lindlar (520 mg) y la suspensión se agitó bajo 1 atmósfera. H₂. Se agregó otra porción de catalizador (500 mg) después de 45 minutos y la mezcla se agitó durante 30 minutos más. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se evaporó para proveer 5,2 g (99%) del alqueno deseado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,38-7,26 (m, 5H), 6,32 (dd, J = 11,9, 6,6 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,12-5,07 (m, 1H), 3,20 (br s, 1H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

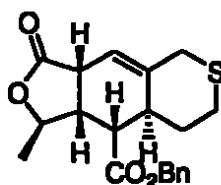
Etapas 5:



A una solución del producto de la Etapa 3 (2,45 g, 14, 39 mmoles) en CH₂Cl₂ (60 ml) a 0°C se le agregó DCC (3,27 g, 15,85 mmoles, 1,1 eq.) seguido de DMAP (3,52 mg, 2,88 mmoles, 0,2 eq) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30

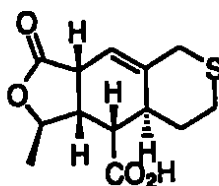
minutos. A esto se le agregó una solución de 3,27 g (15,85 mmoles, 1,1 eq) del alcohol de la Etapa 4 en 10 ml de CH_2Cl_2 y la mezcla se agitó a 0°C durante 5 horas y a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se diluyó con 350 ml de Et_2O y se lavó con 2 x 200 ml de ácido cítrico acuoso, 200 ml de NaHCO_3 acuoso y 200 ml de salmuera. La solución se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró y el residuo resultante se cromatografió con 6% de EtOAc-hex para obtener 2,1 g (41%) de resina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7,38-7,32 (m, 5H), 7,45 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 6,38-6,34 (m, 1H), 6,26 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 6,19 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,85 (dd, $J = 11,6, 1,2$ Hz, 1H), 5,76 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 3,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 2,71 (t, 2H, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,58-2,52 (m, 2H), 1,41 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H)

Etapa 6:



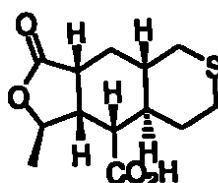
A una solución del producto de la Etapa 5 (2,1 g, 5,85 mmoles) en *m*-xileno (50 ml) se calentó a 200°C durante 6 horas en un tubo sellado. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se agitó con DBU (178 μl , 1,19 moles, 0,2 eq) durante 1 hora, se concentró y cromatografió con 15% de EtOAc-hexano para obtener 1,44 g (69%) del producto *exo* deseado. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7,39-7,35 (m, 5H), 5,46 (br s, 1H), 5,16 (ABq, $J = 21,6, 12,0$ Hz, 2H), 4,42 (dq, $J = 9,2, 6,0$ Hz, 1H), 3,36-3,33 (m, 2H), 3,08 (dd, $J = 14,4, 2,4$ Hz, 1H), 2,85 (ddd, $J = 13,9, 12,4, 2,5$ Hz, 1H), 2,72-2,57 (m, 4H), 2,27-2,21 (m, 1H), 1,47-1,25 (m, 1H), 1,12 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H)

Etapla 7:



A una solución del producto de la Etapa 6 (750 mg, 2,09 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) a -78°C se le agregó BBR_3 en CH_2Cl_2 (4,2 ml de solución 1M). La solución se agitó a -78°C durante 30 minutos, y a 0°C durante 30 minutos, y luego se virió en K_2CO_3 acuoso (100 ml). Se lavó la fase acuosa con Et_2O (2 x 50 ml) y la capa orgánica se extrajo nuevamente con K_2CO_3 acuoso (50 ml). La fase acuosa combinada se acidificó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa de EtOAc se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para proveer 500 mg (89%) de ácido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 5,50 (br s, 1H), 4,47 (dq, $J = 9,6, 6,0$ Hz, 1H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,36 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,10 (dd, $J = 14,0, 2,4$ Hz, 1H), 2,91- 2,84 (m, 1H), 2,82-2,77 (m, 1H), 2,70 (dd, $J = 10,6, 4,2$ Hz, 1H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,34-2,29 (m, 1H), 1,53-1,42 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

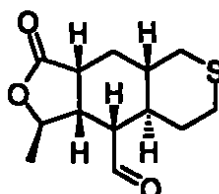
Etapla 8:



A una solución del producto de la Etapa 7 (500 mg, 1,86 mmoles) en MeOH 30 ml) se le agregó AcOH (3 ml) y PtO_2 (250 mg) y la suspensión se agitó bajo 40 Psi H_2 en un recipiente Parr durante 1,5 días. El catalizador se separó por filtración con una almohadilla de celite, la solución se concentró y el residuo resultante se disolvió en una mezcla de $\text{AcOH-MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,5:97,5 v/v/v) y se

filtró a través una corta columna de SiO_2 para proporcionar 400 mg (79%) del producto residuo en forma de una resina que se solidificó por reposo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 4,68 (dq, $J = 9,4, 5,9$ Hz, 1H), 2,76-2,69 (m, 2H), 2,60-2,55 (m, 3H), 2,49 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,10 (br s, 1H), 1,93 (ddd, $J = 13,5, 6,0, 2,7$ Hz, 1H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,45-1,19 (m, 3H), 1,33 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H).

Etapas 9:



A una solución del producto de la Etapa 8 (97 mg, 0,36 mmoles) en CH_2Cl_2 (4 ml) se le agregó cloruro de oxalilo (94 μl) seguido por 1 gota de DMF. La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se concentró para proveer el cloruro ácido crudo que se disolvió en tolueno (3 ml) y se enfrió a 0°C . Se agregó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (42 mg, 0,04 mmol, 0,1 eq) seguido de Bu_3SnH (94 μl). La mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas, se concentró y cromatografió con 25% de EtOAc-hexano para obtener 73 mg (80%) de aldehído en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 9,75 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,62 (dq, $J = 9,7, 6,0$ Hz, 1H), 2,8-2,70 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 3H), 2,50 (d, $J = 7,2$ Hz), 2,10 (ddd, $J = 13,2, 6,4, 3,0$ Hz, 1H), 1,94 (ddd, $J = 13,6, 6,0, 3,0$ Hz, 1H), 1,69 (dq, $J = 10,9$ Hz, 3,00 Hz, 1H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,42-1,20 (m, 3H), 1,33 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

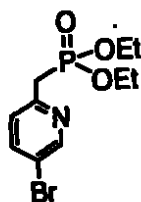
Etapas 10:

A una solución del producto de la Etapa 9 (90 mg, 0,35 mmoles) en MeOH (10 ml) (4:1 v/v) a 0°C , se le agregó un exceso de NaBH_4 y la mezcla se agitó durante 15 minutos a 0°C . La reacción se apagó con NH_4Cl acuosa (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa acuosa combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO_4 , y se concentró para proveer el alcohol crudo. Una

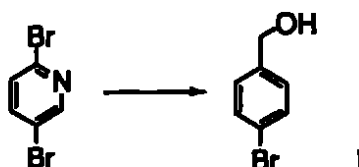
solución del alcohol en MeOH-THF (6 ml, 1:1 v/v) se agregó a un frasco que contenía a una exceso de níquel Raney el cual se lavó dioxano y THF. La suspensión se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió, se filtró, se concentró y se cromatografió con 25% de EtOAc-hex para obtener 54 mg (67%) del compuesto del título en forma de una resina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 4,70 (dq, $J = 9,7, 5,9$ Hz, 1H), 3,73 (dd, $J = 10,5, 3,4$ Hz, 1H), 3,62 (dd, $J = 10,5, 7,6$ Hz, 1H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,46 (ddd, $J = 9,6, 7,2, 5,2$ Hz, 1H), 1,90 (ddd, $J = 13,5, 6,1, 3,1$ Hz, 1H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,77 (br s, 1H), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,50 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,48-1,36 (m, 2H), 1,25-1,14 (m, 2H), 0,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) 178,58, 77,63, 61,79, 45,10, 42,49, 39,37, 38,65, 33,44, 31,96, 21,39, 19,91, 19,74, 7,26.

Preparación 3



Etapa 1 :



Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Wang et. al. Tet. Lett, 41, (2000), p. 4335-4338.

Etapa 2:

A una solución del producto de la Etapa 1 (20 g, 106 mmoles) y Et_3N (17,8 ml, 128 mmol, 1,2 eq) en CH_2Cl_2 (300 ml) mantenido $\sim -30^\circ\text{C}$ se le agregó lentamente $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (9,1 ml, 118 mmoles, 1,1 eq). La suspensión se agitó durante 1 hora mientras se calentaba hasta 0°C . La mezcla de reacción se diluyó

con NaHCO_3 acuoso (500 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con Et_2O (2 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 acuoso (2 cc 300 ml) y con salmuera (300 ml). La solución se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para dar el mesilato crudo, el cual se usó tal cual para la etapa siguiente.

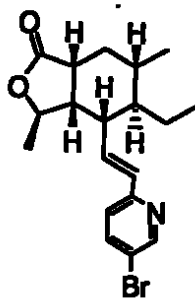
^1H RMN: 8,67 (d, $J= 2,0$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J= 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J= 8,4$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,10 (s, 3H).

Etapa 3:

A una suspensión de 60% de NaH (8,5 g, 212 mmoles, 2,0 eq) en THF (500 ml) a temperatura ambiente se le agregó dietilfosfito (27,4 ml, 213 mmoles, 2 eq) gota a gota y la mezcla se agitó durante 1 hora. A esta solución turbia se le agregó una solución del producto de la Etapa 2 en THF (125 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se apagó mediante adición de H_2O (500 ml), se evaporó el THF y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (4 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con K_2CO_3 (2 x 300 ml), salmuera (300 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se evaporó, y el producto crudo se cromatografió con 5:95 $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ para proporcionar 317 g (97%) de aceite.

^1H RMN: 8,59 (d, $J= 2,0$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J= 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J= 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 4,12-4,05 (m, 4H), 3,36 (d, $J= 22,0$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J= 7,0$ Hz, 6H)

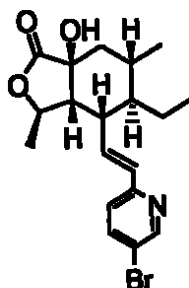
Preparación 4



A una solución del producto de la Preparación 3 (15 g, 49 mmoles, 1,5 eq) en THF (100 ml) a 0°C se le agregó 1M LHMDS en THF (49 ml, 49 mmoles, 1,5 eq) y la solución se agitó durante 30 minutos. A esto se le agregó $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (14,4 ml, 49 mmoles, 1,5 eq) seguido de una solución del producto de la Preparación 1 (7,3 g, 32 mmoles) en THF (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La solución se diluyó con tartrato de sodio potasio acuoso (300 ml) y se evaporó el THF. La suspensión se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml) y se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró y el producto crudo resultante se cromatografió con 15:85 EtOAc-hexano para proporcionar 11,8 g (96%) de espuma.

^1H RMN: 8,58 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,4, 2,8$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,55 (dd, $J = 15,6, 10,0$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 4,75-4,68 (m, 1H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,32 (dt, $J = 10,1, 6,5$ Hz, 1H), 1,98 (ddd, $J = 13,4, 6,6, 2,8$ Hz, 1H), 1,67-1,59 (m, 1H), 1,47-1,39 (m, 2H), 1,37 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H), 1,31-1,20 (m, 2H), 0,98 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 0,73 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

Preparación 5

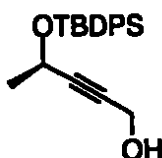


A una solución del producto de la Preparación 4 (7,2 g, 19 mmoles), en THF (100 ml) a -78°C se le agregó LHMDS 1M en THF (23 ml, 23 mmoles, 1,2 eq). La solución se agitó durante 30 minutos a -78°C, 30 minutos a 0°C y se enfrió nuevamente a -78°C. A esto se le agregó una solución de (1S)-(+)-(10-comforsulfonil)oxaziridina (6,0 g, 26 mmoles, 1,4 eq) en THF (50 ml) y la mezcla

se agitó durante 1 hora a -78°C y 1,5 horas a 0°C . A la solución se le agregó NH_4Cl acuoso (300 ml), se evaporó en THF y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (4 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, concentró y el producto crudo se cromatografió con 15:10:65 EtOAc- CH_2Cl_2 -hex para obtener 6,4 g (85%) de espuma.

^1H RMN: 8,56 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 15,6, 9,8$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,62-4,55 (m, 1H), 3,72 (br s, 1H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,28 (dd, $J = 9,6, 5,6$ Hz, 1H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,63-1,58 (m, 1H), 1,44-1,27 (m, 3H), 1,37 (d, $J = \text{Hz}$, 3H), 0,94 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,73 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

Preparación 6



Etapa 1:

A una solución de (R)-(+)-3-buten-2-ol (5 ml, 64 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a temperatura ambiente se le agregó DMAP (780 mg, 6,4 mmol, 0,1 eq), *tert*-butilclorodifenilsilano (17,4 ml, 67 mmol, 1,05 eq), y Et_3N (9,8 ml, 70 mmol, 1,1 eq). La mezcla se agitó durante la noche, se diluyó con Et_2O (400 ml), se lavó con HCl 1N (2 x 200 ml), NaHCO_3 acuoso (200 ml), salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó para dar aproximadamente 20 g de un aceite que se usó tal cual para la etapa siguiente.

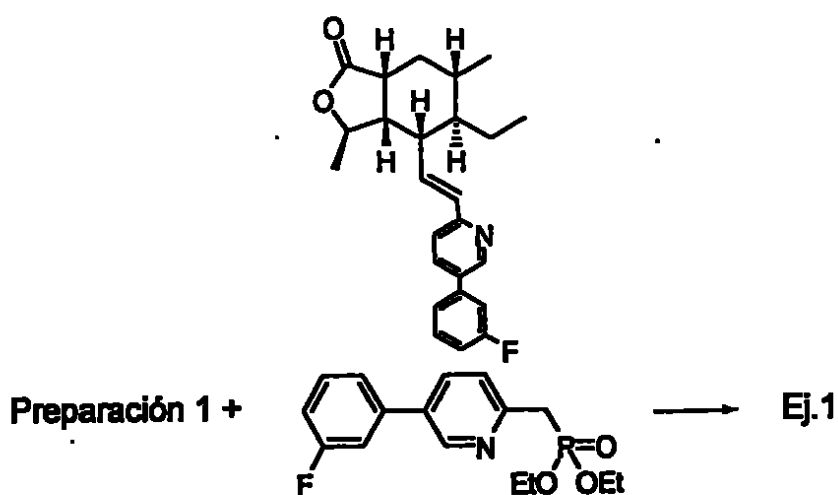
Etapa 2:

A una solución del producto de la Etapa 1 en THF (200 ml) a -78°C se le agregó 2,5M BuLi en hexanos (30,4 ml, 76 mmol, 1,1 eq.), se agitó la solución durante 1 hora y se agregó paraformaldehído sólido (4,15 g, 138 mmol, 2,0 eq.).

La mezcla se agitó durante 15 minutos a -78°C , 1 hora a temperatura ambiente, luego se apagó con adición de NH_4Cl acuoso (500 ml). Se evaporó el THF y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con H_2O (2 x 300 ml) y con salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se evaporaron y el producto crudo se cromatografió con 10% de EtOAc-hex para proveer 16,5 g (71%) de resina.

^1H RMN: 7,77-7,74 (m, 2H), 7,71-7,68 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 6H), 4,53 (tq, $J = 1,8, 6,5$ Hz, 1H), 4,08 (dd, $J = 6,2, 1,8$ Hz), 2,82 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,07 (s, 9H).

Ejemplo 1



A una solución del fosfonato (650 mg, 2,01 mmol, 2 eq.) en THF (8 ml) a 0°C se le agregó BuLi en hexanos (790 μl de una solución 2,5M, 2,0 mmol, 2 eq.), la mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se le agregó $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (590 μl , 2,0 mmol, 2 eq.) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esto se le agregó una solución del producto de la Preparación 1 (220 mg, 0,98 mmol) en THF (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la solución se le agregó sal acuosa de Rochelles (100 ml) y se evaporó

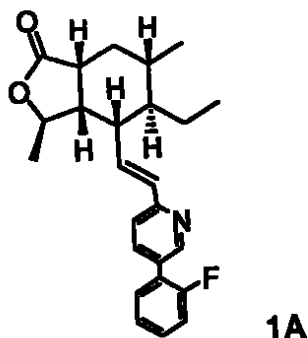
el THF. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml). La solución se secó sobre MgSO_4 , se concentró y el residuo resultante se cromatografió con 20% de EtOAc-hexano para proveer el compuesto del título (240 mg, 62%) en forma de una resina.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,78 (d, $J = 2,0$, 1H), 7,82 (dd, $J = 2,4$, 8,0, 1H), 7,44 (dt, $J = 5,7$, 8,1, 1H), 7,36 (dt, $J = 1,2$, 7,7, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,09 (ddt, $J = 2,5$, 1,0, 8,4, 1H), 6,61 (dd, $J = 15,3$, 8,6, 1H), 6,56 (d, $J = 15,3$, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 2H), 2,36 (dt, $J = 10,0$, 6,4, 1H), 1,99 (ddd, $J = 13,5$, 6,1, 2,9, 1H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 2H), 1,42 (d, $J = 5,9$, 3H), 1,39-1,22 (m, 2H), 0,99 (d, $J = 6,6$, 3H), 0,76 (t, $J = 7,5$, 3H).

FAB HRMS: 394,2184, calculado: 394,2182.

Anál. calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FNO}_2 \cdot \text{HCl}$: C, 69,84; H, 6,80; N, 3,26. Hallado: C, 71,00; H, 6,96; N, 3,19.

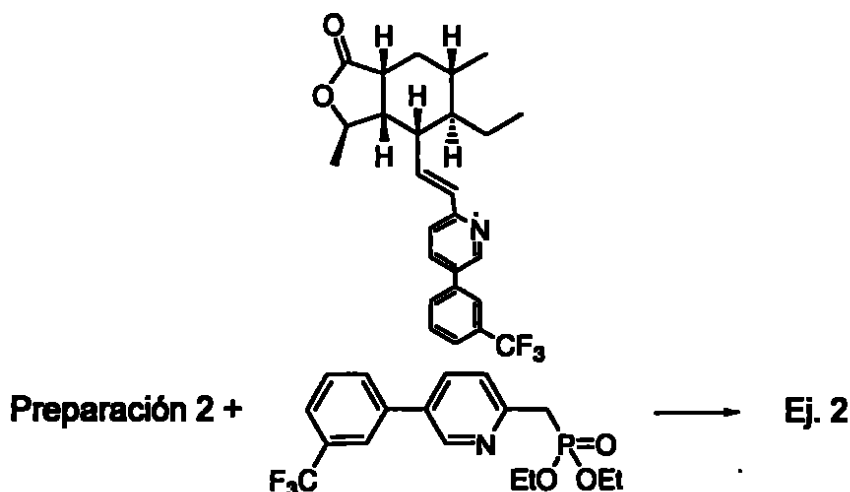
Usando un procedimiento similar con el fosfonato apropiado, se preparó el siguiente compuesto 1A:



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,73 (bs, 1H), 7,84 (dt, $J = 2,0$, 8,0, 1H), 7,44 (dt, $J = 1,7$, 7,7, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,25 (dt, $J = 7,6$, 1,1, 1H), 7,18 (ddd, $J = 10,6$, 8,4, 1,2, 1H), 6,62 (dd, $J = 15,1$, 8,6, 1H), 6,56 (d, $J = 15,1$, 1H), 4,79-4,72 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 2H), 2,36 (dt, $J = 10,0$, 6,5, 1H), 1,99 (ddd, $J = 13,5$, 6,1, 2,9, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 2H), 1,42 (d, $J = 5,9$, 3H), 1,39-1,22 (m, 2H), 0,99 (d, $J = 6,6$, 3H), 0,76 (t, $J = 7,3$, 3H)

FAB HRMS: 394,2184, calculado: 394,2182.

Ejemplo 2



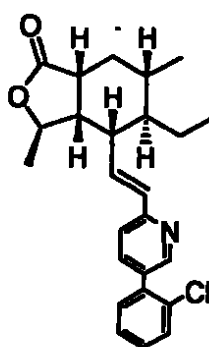
A una solución del producto de la Preparación 2 (50 mg, 0,22 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se le agregó NMO (78 mg, 0,67 mmol, 3 eq.), y tamices moleculares de 4 Å (aproximadamente 50 mg). Después de agitar durante 10 minutos, se agregó TPAP (8 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq.) y la agitación se continuó durante 40 minutos. La mezcla se diluyó con Et_2O (20 ml), se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se filtró a través de un corto tapón de SiO_2 , se eluyó con 30% de EtOAc-hexano para proveer 38 mg de aldehído.

En otro frasco que contenía el fosfonato (210 mg, 0,56 mmol, 3,3 eq.) en THF (1,5 ml) a 0°C se agregó una solución 2M de BuLi en hexanos (224 μl , 0,56 mmol, 3,3 eq.) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se agregó una solución del aldehído anterior en 1,5 ml de THF y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. La solución se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con H_2O (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por TLC preparativa usando 25% de EtOAc-hexano para proveer 9 mg del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,79 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 8,4, 2,6$

Hz, 1H), 7,81 (br s, 1H), 7,76 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,67-7,58 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 15,6, 9,2 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,79-4,72 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 2H), 2,37 (dt, J = 10,0, 6,4 Hz, 1H), 2,00 (ddd, J = 13,5, 6,3, 2,7 Hz, 1H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,51-1,23 (m, 4H), 1,42 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,77 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

FAB HRMS: 446,2306 (MH⁺), calculado 446,2280.

Usando procedimientos similares se prepararon también los siguientes compuestos:

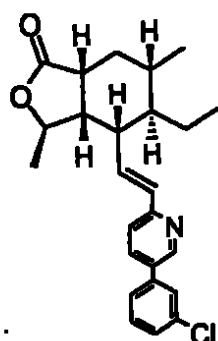


Ejemplo 3

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,37-7,26 (m, 4H), 6,65-6,55 (m, 2H), 4,78-4,71 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 2H), 2,36 (dt, J = 10,0, 6,4 Hz, 1H), 1,99 (ddd, J = 13,7, 6,3, 2,9 Hz, 1H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,43 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,33-1,25 (m, 2H), 0,99 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,76 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

[α]_D²⁰ = +13,2° (c 0,5, MeOH);

FAB HRMS: 410,1891 (MH⁺), calculado 410,1887

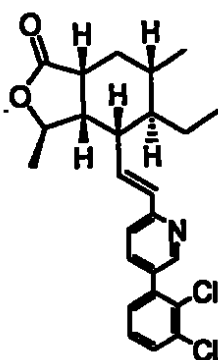


Ejemplo 4

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,75 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,46-7,34 (m, 3H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,61 (dd, $J = 15,3, 9,0$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,31 (dt, $J = 10,1, 6,5$ Hz, 1H), 1,98 (ddd, $J = 13,5, 6,4, 2,9$ Hz, 1H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,49-1,43 (m, 2H), 1,40 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,33-1,21 (m, 2H), 0,99 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,75 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H) <76504-097-A-H en 24>

$[\alpha]_D^{20} = +23,1^\circ$ (c 0,5, MeOH)

FAB HRMS: 410,1887 (MH^+), calculado 410,1887



Ejemplo 5

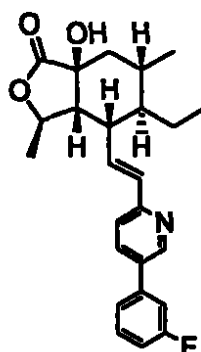
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,31-7,21 (m, 3H), 6,63 (dd, $J = 15,5, 8,8$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 2H), 2,36 (dt, $J = 10,0, 6,4$ Hz, 1H), 1,99 (ddd, $J = 13,6, 6,4, 2,8$ Hz, 1H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,50-1,45 (m,

2H), 1,43 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,35-1,22 (m, 2H), 0,99 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,76 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

$[\alpha]^{20}_D = +5,8^\circ$ (c 0,4, MeOH);

FAB HRMS: 444,1491 (MH⁺), calculado 444,1497.

Ejemplo 6



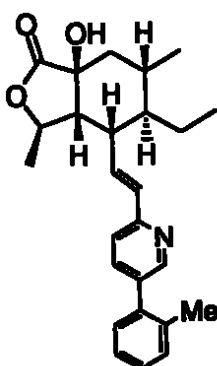
A una solución del producto del Ejemplo 1 (540 mg, 1,37 mmol) en THF (8 ml) a -78°C se le agregó una solución de LHMDs 1M en THF (1,65 ml, 1,65 mmol, 1,2 eq.). La solución se agitó a -78°C durante 15 minutos y a 0°C durante 30 minutos. Se enfrió nuevamente a -78°C y se agregó una solución de (1S)-(+)-(10-canforsulfonil)oxaziridina (475 mg, 2,10 mmol, 1,5 eq.) en THF (4 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos y luego se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. A la mezcla se le agregó NH₄Cl acuoso (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con 30 ml de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y cromatografió con 15:20:65 EtOAc-CH₂Cl₂-hexanos para proporcionar 390 mg (69%) de resina.

¹H RMN: 8,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 7,44 (dt, J = 6,0, 8,0 Hz, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,09 (ddt, J = 1,0, 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,67-6,58 (m, 2H), 4,67-4,60 (m, 1H), 2,85-2,79 (m, 2H), 2,32 (dq, J = 1,5, 5,7 Hz, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,43-1,32 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,78 (t, J = 7,5 Hz, 3H)

El procedimiento de acoplamiento de Suzuki se ejemplifica mediante calentamiento de una solución de un bromuro de la Preparación 4 ó 5 con ácido borónico (1,0 a 2,0 eq.), K_2CO_3 (4 eq.) y $Pd(PPh_3)_4$ (5 a 10 mol%) en tolueno:EtOH:H₂O (4:2:1, v/v/v) a 100°C hasta que se completa la reacción. La mezcla de reacción se diluye con H₂O, se extrae con EtOAc y se lava la capa orgánica con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía para proveer los compuestos deseados.

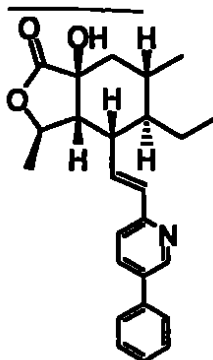
Usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 7



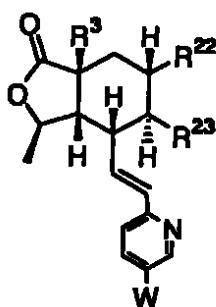
¹H RMN: 8,54 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 4H), 7,22-7,20 (m, 1H), 6,65-6,56 (m, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 3,20 (br s, 1H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,34 (ddd, J = 10,1, 5,7, 1,5 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,39-1,25 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,50, 3H), 0,79 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 8

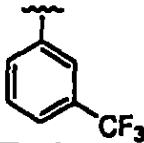
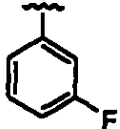
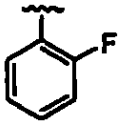
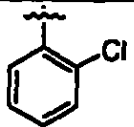
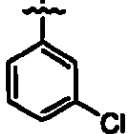
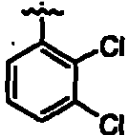
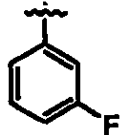
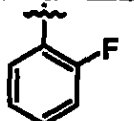
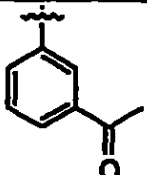
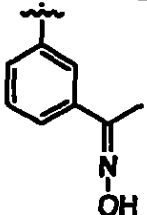


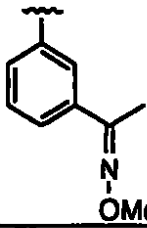
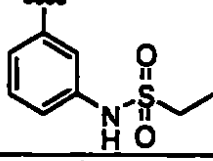
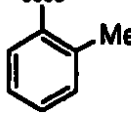
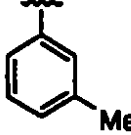
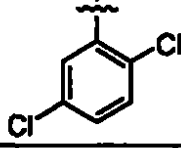
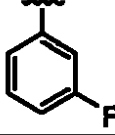
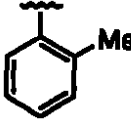
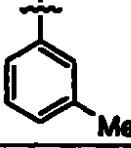
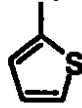
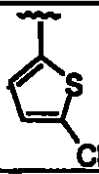
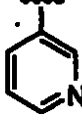
^1H RMN: 8,80 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,47 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,65-6,55 (m, 2H), 4,67-4,60 (m, 1H), 3,56 (br s, 1H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,34 (dd, $J = 9,6, 5,6$ Hz, 1H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,53-1,33 (m, 3H), 1,44 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,79 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

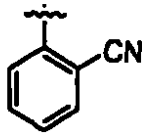
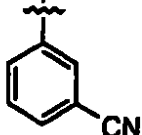
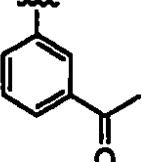
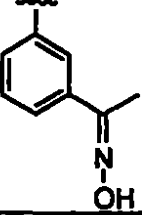
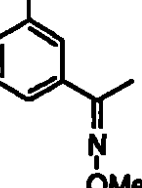
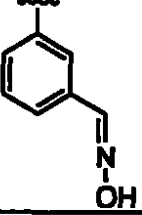
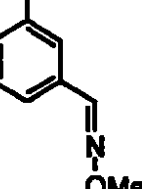
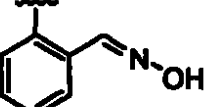
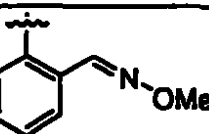
Asimismo usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki con los reactivos apropiados, se prepararon los compuestos que tienen las siguientes estructuras:

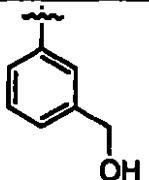
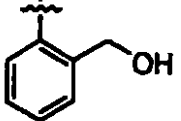
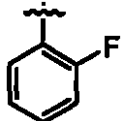
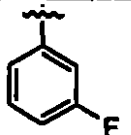
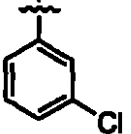
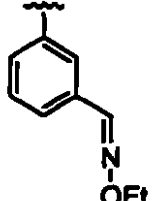
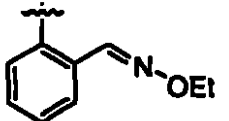
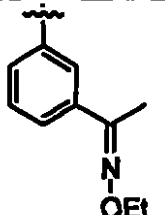
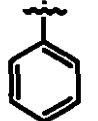
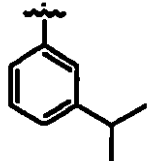


donde R^3 , R^{22} , R^{23} y W son tal como se han definido en la siguiente tabla (Me es metilo, Et es etilo y Ph es fenilo):

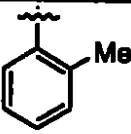
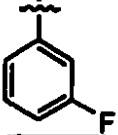
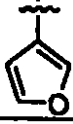
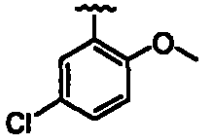
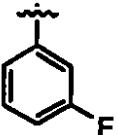
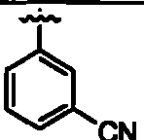
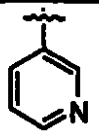
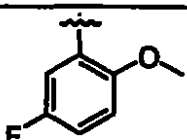
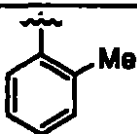
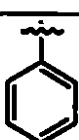
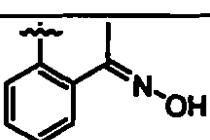
El	R ¹	R ²	R ³	W	Datos Analíticos
8B	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 444.2165
8C	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 394.2184
8D	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 394.2184
8E	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 410.1891
8F	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 410.1887
8G	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 444.1491
8H	H	H	Ph		HRMS (MH ⁺) 428.2026
8I	H	H	Ph		HRMS (MH ⁺) 428.2027
8J	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 418.2381
8K	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 433.2490

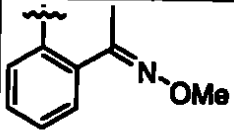
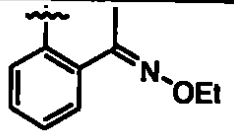
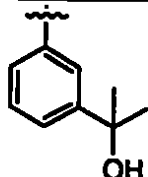
8L	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 447.2648
8M	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 483.2319
8N	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 390.2441
8O	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 390.2437
8P	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 444.1490
8Q	Me	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 408.2346
8R	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 406.2380
8S	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 406.2376
8T	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 398.1788
8U	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 432.1392
8V	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 393.2181

8W	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 417.2178
8X	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 417.2178
8Z	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 434.2330
8AA	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 449.2440
8AB	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 463.2599
8AC	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 435.2275
8AD	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 449.2446
8AE	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 435.2279
8AF	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 449.2442

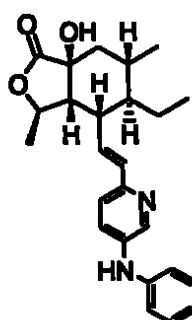
8AG	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 422.2332
8AH	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 422.2332
8AI	H	H	Et		HRMS (MH ⁺) 380.2028
8AJ	H	Ph	Me		MS (MH ⁺) 442.1
8AK	H	Ph	Me		MS (MH ⁺) 458.1
8AL	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 463.2589
8AM	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 463.2593
8AN	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 477.2750
8AO	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 392.2227
8AP	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 434.2695

8AQ	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 398.1788
8AR	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 382.2020
8AS	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 435.2282
8AT	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 424.0945
8AU	OMe	Me	Et		MS (MH ⁺) 450.1
8AV	OH	Me	Et		MS (MH ⁺) 436.1
8AW	OMe	Me	Et		MS (MH ⁺) 436.1
8AX	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 480.2752
8AY	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 436.2489
8AZ	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 434.2325
8BA	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 436.2489

8BB	OH	H	Et		MS (MH ⁺) 392.2
8BC	OH	H	Et		MS (MH ⁺) 396.3
8BD	OH	H	Et		MS (MH ⁺) 368.4
8BE	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 408.2169
8BF	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 456.1941
8BG	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 382.1813
8BH	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 389.1863
8BI	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 365.1871
8BJ	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 440.2243
8BK	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 378.2064
8BL	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 364.1919
8BM	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 449.2435

8BN	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 463.2604
8BO	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 477.2751
8BP	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 450.2640

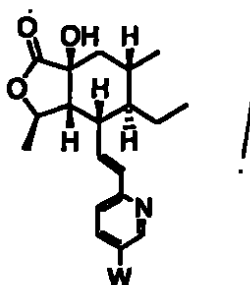
Ejemplo 9



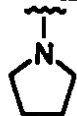
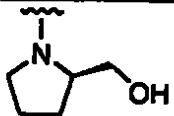
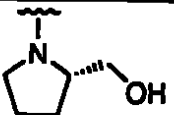
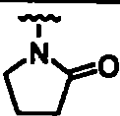
Al producto de la Preparación 5 (0,127 mmol) en tolueno seco (5 ml) se le agregó anilina (0,254 mmol, 2 eq.), fosfato de potasio (0,380 mmol, 3 eq.), acetato de paladio (6,5 mol%) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (13 mol%). La mezcla se hizo burbujear con N₂ durante 2 minutos y luego se calentó a 120°C en un tubo sellado. Después de 16 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con Et₂O (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y evaporaron hasta sequedad. La purificación por cromatografía evaporativa (2-5% CH₃OH en CH₂Cl₂) proporcionó el producto deseado con un rendimiento del 66%.

¹H RMN: 8,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,8, 8,5 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 0,9, 8,5 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 10,4, 15,6 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,43 (br s, 1H), 2,79-2,76 (m, 1H), 2,31 (dd, J = 5,6, 9,2 Hz, 1H), 1,91-1,79 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,41-1,35 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,31-1,25 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,77 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

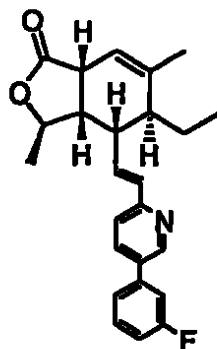
Usando un procedimiento similar, se prepararon los compuestos de la fórmula:



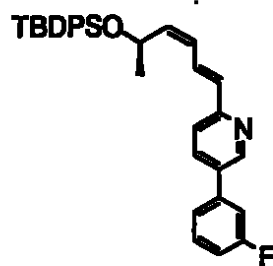
donde W es tal como se ha definido en la tabla:

Ej.	W	Datos Analíticos
9A		HRMS (MH ⁺) 385.2490
9B		HRMS (MH ⁺) 415.2601
9C		HRMS (MH ⁺) 414.2593
9D		HRMS (MH ⁺) 399.2278

Ejemplo 10



Etapas 1-3:

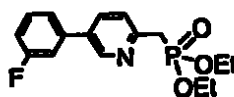


Etapla 1: Una suspensión del alquino de la Preparación 6 (3,1 g, 9,2 mmol), quinolina (215 μ l, 1,8 mmol, 0,2 eq.), y catalizador Lindlar (310 mg, 10% en peso) en EtOAc (50 ml) se agitó bajo 1 atmósfera de H₂ (balón) y la reacción se monitoreó mediante RMN. Después de completar la reacción, se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con HCl 1N y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó para dar aproximadamente 3,4 g de resina que se usó tal cual para la etapa siguiente.

Etapla 2: Se agregó reactivo de Dess-Martin (4,28 g, 10,1 mol, 1,1 eq.) a una mezcla del producto de la Etapa 1 y NaHCO₃ (1,54 g, 18,3 mol, 2 eq.), en CH₂Cl₂ (30 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con Et₂O (60 ml) y con una solución de Na₂S₂O₃·5H₂O (4,55 g, 18,3 mmol, 2 eq.) y NaHCO₃ (1,54 g, 18,3 mmol, 2 eq.) en H₂O (100 ml) y se agitó vigorosamente hasta que las dos capas se tomaron claras. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de Na₂S₂O₃/NaHCO₃ (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron para dar aproximadamente 3,5 g de un aldehído, que se usó tal cual para la etapa siguiente.

Etapla 3:

A una solución de fosfonato de la fórmula



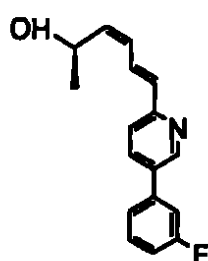
(3,9 g, 12,1

mmol, 1,3 eq.) en THF (30 ml) a 0°C se le agregó 60% de NaH en aceite mineral (480 mg, 12,0 mmol, 1,3 eq.) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A esto se le agregó una solución del producto de la Etapa 2 en THF (15 ml) y después de 1 hora de agitación a 0°C, se diluyó con NH₄Cl acuoso (200 ml). Se evaporó el THF y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se

filtraron, se evaporaron y el residuo se cromatografió con 5% de EtOAc-hex para proveer 4,0 g (87%) de resina.

^1H RMN: 8,75 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,73-7,68 (m, 4H), 7,47-7,26 (m, 9H), 7,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,09 (ddt, $J = 1,1, 2,5, 8,4$ Hz, 1H), 7,00 (ddd, $J = 15,3, 11,5, 1,1$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 6,05-5,99 (m, 1H), 5,74-5,69 (m, 1H), 4,93-4,86 (m, 1H), 1,28 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,06 (s, 3H).

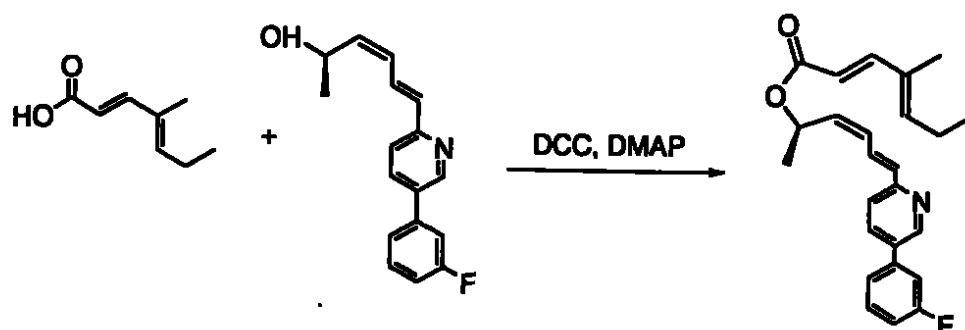
Etapas 4:



A una solución de éter silílico (4,0 g, 7,88 mmol) en THF (30 ml) a 0°C se le agregó TBAF 1M en THF (11,8 ml, 11,8 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se diluyó con NH_4Cl acuoso (150 ml), el THF se evaporó y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se evaporaron y el residuo se cromatografió con 30% de EtOAc-hex para proveer 2,0 g (94%) de resina.

^1H RMN: 8,80 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,64 (ddd, $J = 15,1, 11,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,44 (dt, $J = 5,6, 7,9$ Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,09 (ddt, $J = 1,0, 2,5, 8,3$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,24 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,70-5,65 (m, 1H), 5,07-5,00 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Etapas 5:



A una solución del alcohol de la Etapa 4 (110 mg, 0,41 mmol) y el ácido (85 mg, 0,61 mmol, 1,5 eq.) en CH_2Cl_2 (2 ml) se le agregó DCC (130 mg, 0,63 mmol, 1,5 eq.) y DMAP (10 mg, 0,08 mmol, 0,2 eq.) y se agitó a 0°C hasta que se completó la reacción. La mezcla se diluyó con Et_2O (50 ml), se lavó con NaHCO_3 acuoso (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró y el residuo se cromatografió con 10% de EtOAc-hex para proveer 135 mg (84%) de resina.

^1H RMN: 8,79 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,67 (ddd, $J = 15,3, 11,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,47-7,27 (m, 5H), 7,15 (ddt, $J = 2,0, 1,0, 8,3$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,29 (dt, $J = 0,8, 11,4$ Hz, 1H), 6,11-6,00 (m, 1H), 5,88 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,63 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H), 2,24-2,16 (m, 2H), 7,76 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 1,43 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,00 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

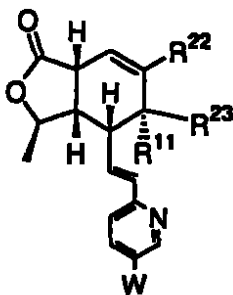
Etapas 6:

Una solución del tetraeno de la Etapa 5 (130 mg) en tolueno (10 ml) se agitó en un tubo sellado a 185°C durante 7 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó con 10 μl de DBU durante 3 horas. La solución se concentró y purificó por cromatografía evaporativa para proporcionar 63 mg (49%) de resina.

^1H RMN: 8,72 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2,4, 1H), 7,41 (dt, $J = 6,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,06 (ddt, $J = 1,0, 2,7, 8,3$ Hz,

1H), 6,66 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 15,8, 9,8 Hz, 1H), 5,62-5,61 (m, 1H), 4,55 (dq, J = 4,0, 6,4 Hz, 1H), 3,27-3,24 (m, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,78 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,50-1,45 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

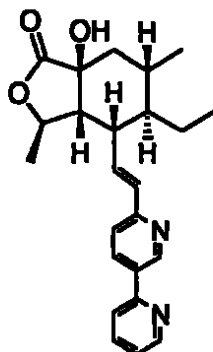
Usando un procedimiento similar, se prepararon compuestos de la siguiente estructura



en la cual R¹¹, R²², R²³ y W son tal como se han definido en la tabla (Me es metilo, Et es etilo, Bn es bencilo):

$\mathbf{E}$	$\mathbf{R}^{\mathbf{22}}$	$\mathbf{R}^{\mathbf{23}}$	$\mathbf{R}^{\mathbf{11}}$	$\mathbf{W}$	$\mathbf{HRMS}$ $\mathbf{(MH^+)}$
10A	H	H	H		350.1565
10B	Me	-CH ₂ OBn	H		484.2299
10C	Me	H	-CH ₂ OBn		484.2294
10D	Me	H	Et		392.2021
10E	Me	Me	H		378.1870
10F	Me	H	Me		378.1870
10G	Me	H	H		364.1714
10H	Me	-CH ₂ OH	H		394.1821

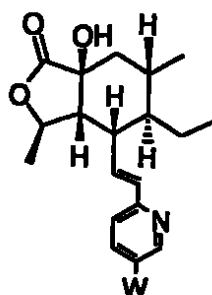
Ejemplo 11



Una solución de la Preparación 4 (100 mg, 2-(tri-n-butilestannil)piridina (292 mg) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (31 mg) en tolueno (5 ml) en un tubo sellado se hizo burbujear con N_2 y se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla se diluyó con NH_4Cl acuoso, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró y el residuo se cromatografió con 2% de $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ para proporcionar 83 mg de resina.

La resina se disolvió en THF (5 ml), se enfrió a -78°C , se agregó una solución de LHMDs 1M en THF (290 μl), se agitó a 0°C durante 1 hora y luego se enfrió a -78°C . A esto se le agregó una solución de (1S)-(+)-(10-canforsulfonil)oxaziridina (76 mg) en THF. Después de agitar durante aproximadamente 1,5 horas se apagó mediante adición de NH_4Cl acuoso y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar 20 mg del compuesto del título. HRMS: 393,2185 (MH^+), calculado 393,2178.

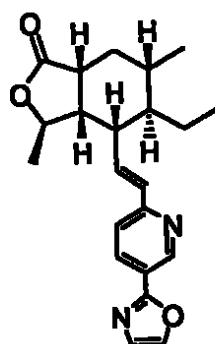
Usando un procedimiento similar, se prepararon también los siguientes compuestos:



donde W es tal como se ha definido en la tabla:

Ej.	W	HRMS (MH ⁺)
11A		394.2127
11B		399.1750

Ejemplo 12



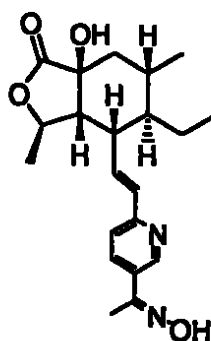
Etapas:

Etapas 1: A una solución de oxazol (75 μ l, 1,1 mmol) en THF (2 ml) a -78°C se le agregó una solución de 2,5 M BuLi en hexanos (465 μ l, 1,2 mmol, 2,2 eq.) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esto se le agregó 0,5 M de ZnCl₂ en Et₂O (4,3 ml, 2,2 mmol), 4 eq.) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C y 30 minutos a 0°C.

Etapa 2: Se agregó por separado a una suspensión de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (37 mg, 0,05 mmol) en THF a 0°C 2,5 M BuLi en hexanos (43 μl , 0,11 mmol) y la suspensión se agitó durante 20 minutos. Esta solución se agregó a zincato de la Etapa 1, seguida del producto de la Preparación 4 (200 mg, 0,5 mmol) y la mezcla se reflujo durante la noche. Se enfrió, se diluyó con NH_4Cl acuoso (60 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se evaporó y purificó por TLC preparativa para proporcionar 29 mg de resina.

HRMS: 367,2025 (MH^+), calculado 367,2022.

Ejemplo 13

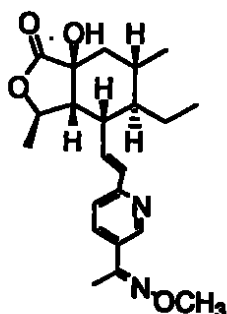


Etapa 1: Una solución de la Preparación 5 (60 mg, 0,15 mmol), Et_3N (26 μl , 0,19 mmol, 1,2 eq.), bis(difenilfosfino)propano (3 mg, 7 μmol , 5 mol%), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,7 mg, 7,6 μmol , 5 mol%) y éter vinil n-propílico (85 μl , 0,76 mmol, 5 eq.) en DMF (1,5 ml) en un tubo sellado se calentó a 100°C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó con HCl 2N (2 ml) durante 2 horas. La mezcla se diluyó con NaHCO_3 acuoso, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar 25 mg de cetona.

Etapa 2: Una solución del producto de la Etapa 1 (13 mg, 36 μmol) y clorhidrato de hidroxilamina (8 mg, 0,12 mmol) en piridina (0,5 ml) se agitó durante la noche a

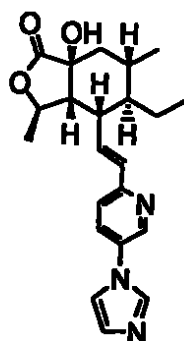
temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con NH_4Cl acuoso (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar 13 mg del compuesto del título en forma de una resina. HRMS: 373,2112 (MH^+), calculado 373,2127.

Usando un procedimiento similar se preparó el siguiente compuesto:



Ej. 13-2: HRMS: 387,2300 (MH^+).

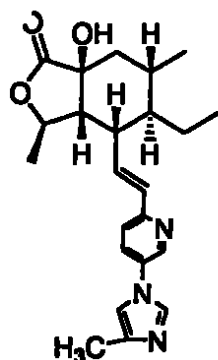
Ejemplo 14



Una mezcla de la Preparación 5 (100 mg, 0,25 mmol), imidazol (35 mg, 0,51 mmol, 2,0 eq.), un complejo de cobre(I)trifluorometansulfonato benceno (13 mg, 0,026 mmol, 0,1 eq.), 1,10-fenantrolina (46 mg, 0,26 mmol, 1 eq.), dibencilidenoacetona (6 mg, 0,026 mmol, 0,1 eq.) y Cs_2CO_3 (125 mg, 0,38 mmol, 1,5 eq.) en m-xileno (3 ml) en un tubo sellado se hizo burbujear con argón y se calentó a 130°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con NH_4Cl acuoso (40 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró,

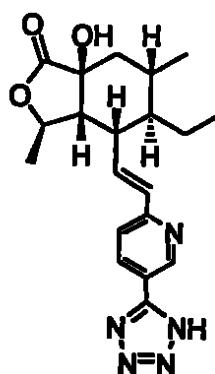
se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar 43 mg (44%) del compuesto del título. HRMS: 382,2133 (MH⁺), calculado 382,2131.

Usando un procedimiento similar, se preparó el siguiente compuesto:



Ej. 14-2: HRMS: 396,2286 (MH⁺).

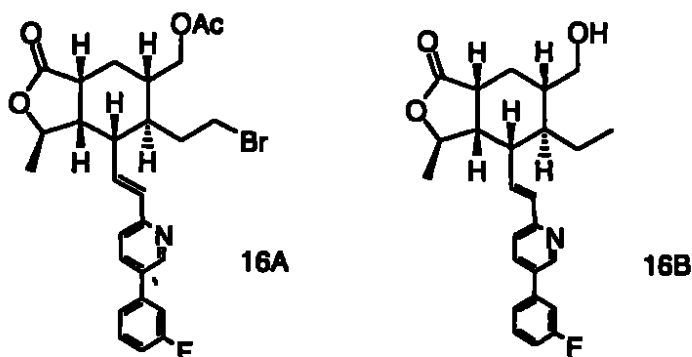
Ejemplo 15



Una mezcla de la Preparación 5 (1,0 g, 2,54 mmol), Zn(CN)₂ (300 mg, 2,56 mmol, 1 eq.), Pd₂(dba)₃ (116 mg, 0,13 mmol, 5 mol%) y difenilfosfinoferrocina (170 mg, 0,31 mmol, 12 mol%) en DMF (10 ml) y H₂O (100 μl, 1 vol%) en un tubo sellado se hizo burbujear con argón y se calentó a 120°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con H₂O (3 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, se evaporó y el producto crudo se cromatografió con 30% de EtOAc-hex para obtener 800 mg (93%) de arlicianida.

Una mezcla de la arilcianida (100 mg, 0,29 mmol), NaN_3 (115 mg, 1,77 mmol, 6 eq.) y NH_4Cl (95 mg, 1,78 mmol, 6 eq.) en DMF (2 ml) en un tubo sellado se calentó durante la noche a 120°C . Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (10 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 , se concentró y el producto crudo se purificó por TLC preparativa para dar 50 mg del compuesto del título en forma de un sólido. HRMS: 384,2033 (MH^+), calculado 384,2036.

Ejemplo 16



Etapa 1:

A una solución del compuesto 31a (en el que W es 3-flúorfenilo) (480 mg, 1,2 mmol) en CH_2Cl_2 se le agregó una solución 1M de BBr_3 en CH_2Cl_2 (11,7 ml, 11,7 mmol, 10 eq.) y la mezcla se refluxó durante 2,5 horas, luego se diluyó con NaHCO_3 acuoso (100 ml). Después de agitar durante aproximadamente 30 minutos, se aisló la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 acuoso (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para dar el alcohol crudo.

El alcohol crudo se disolvió en CH_2Cl_2 (12 ml), se enfrió a 0°C y se agregó Ac_2O (225 μL , 2,4 mmol, 2 eq.) seguido de DMAP (27 mg, 0,24 mmol, 0,2 eq.) y Et_3N (0,5 ml, 3,6 mmol, 3 eq.). Después de agitar durante aproximadamente 2 horas la mezcla se diluyó con EtOAc (80 ml), se lavó con NaHCO_3 acuoso (2x50

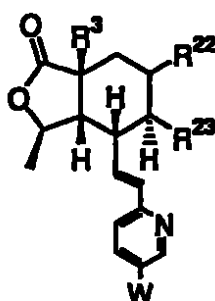
ml), y salmuera. La solución se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se evaporó, y el residuo se cromatografió con 40% de EtOAc-hex para obtener 350 mg (56%) del Ejemplo 16-A en forma de una espuma blanca. HRMS: 530. 1336, calculado 530.1342.

Etapa 2:

Una mezcla del ejemplo 16-A (53 mg, 0,1 eq.), NaCNBH_3 (32 mg, 0,5 mmol, 5 eq.) en HMPA (1 ml) se agitó a 80°C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3x15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por TLC preparativa para proporcionar 27 mg de resina. A esto se le agregó una mezcla de K_2CO_3 (32 mg) en $\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$ (2 ml de 9:1 v/v) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con H_2O (30 ml), se extrajo con EtOAc (3x10 ml), y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, concentraron y filtraron a través de un pequeño tapón de SiO_2 para proporcionar 17 mg (72%) del ejemplo 16-B en forma de una resina.

HRMS: 410.2126, calculado 410.2131.

Usando un procedimiento similar, se prepararon los compuestos con la siguiente estructura



en la cual R³, R²², R²³ y W son tal como se han definido en la tabla (Me es metilo, Et es etilo):

Ej.	R ³	R ²²	R ²³	W	HRMS (MH ⁺)
16C	H	-CH ₂ OH	Et		410.2138
16D	H	-CH=N-OH	Et		423.2090
16E	H	-CH=N-OMe	Et		437.2235
16F	H	-CH=N-OEt	Et		451.2396
16G	OH	-CH ₂ OH	Et		426.2075

Las formulaciones siguientes ejemplifican algunas de las formas de dosificación de esta invención. En cada uno, el término "compuesto activo" designa un compuesto de fórmula I.

EJEMPLO A - Tabletas

N°	Ingrediente	mg/tableta	mg/tableta
1	Compuesto activo	100	500
2	Lactosa USP	122	113
3	Almidón de maíz, calidad comestible, como una pasta al 10% en agua purificada	30	40
4	Almidón de maíz, calidad comestible	45	40
5	Estearato de magnesio	3	7

Total	300	700
-------	-----	-----

Método de Manufactura

Se mezclan los artículos Nos. 1 y 2 en una mezcladora apropiada durante 10-15 minutos. Se granula la mezcla con el artículo No. 3. Se trituran los gránulos húmedos a través de un tamiz grueso (por ejemplo ¼", 0,63 cm) si es necesario. Se secan los gránulos húmedos. Se tamizan los gránulos secos si es necesario, y se mezclan con el artículo N°4, y se mezclan durante 10-15 minutos. Se agregan el artículo N° 5 y se mezcla durante 1-3 minutos. Se comprime la mezcla hasta el tamaño apropiado y se pesa en una máquina formadora de tabletas apropiada.

EJEMPLO B - Cápsulas

N°	Ingrediente	mg/tableta	mg/tableta
1	Compuesto activo	100	500
2	Lactosa USP	106	123
3	Almidón de maíz, calidad alimenticia	40	70
4	Estearato de magnesio NF	4	7
	Total	250	700

Método de Manufactura

Se mezclan los artículos Nos. 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 10-15 minutos. Se agrega el artículo N° 4 y se mezcla durante 1-3 minutos. Se deposita la mezcla en cápsulas de gelatina dura de dos piezas, apropiadas, en una máquina encapsuladora adecuada.

Puede determinarse la actividad de los compuestos de fórmula I mediante los siguientes procedimientos.

Procedimiento de Ensayo In vitro para los Antagonistas Receptores de Trombina: Preparación de [³H]haTRAP

Se suspendieron A(pF-F)R(ChA)(hR)(I₂-Y)-NH₂ (1,03 mg) y 10% Pd/C (5,07 mg) en DMF (250 μ l) y diisopropiletilamina (10 μ l). El recipiente se adhirió a la línea de tritio, se congeló en nitrógeno líquido y se evacuó. Luego se le agregó gas tritio (342 mCi) al frasco, el cual se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Al completarse la reacción se extrajo el exceso de tritio y la solución de péptido reaccionado se diluyó con DMF (0,5 ml) y se filtró para remover el catalizador. La solución de DMF recogida del péptido crudo se diluyó con agua y se secó por congelación para eliminar el tritio lábil. El péptido sólido se redisolvió en agua y se repitió el proceso de secado por congelación. Se disolvió el péptido tritiado ([³H]ha TRAP) en 0,5 ml de 0,1% de TFA acuoso y se purificó con HPLC usando las siguientes condiciones: columna, Vydac C18, 25 cm x 9,4 mm I.D.; fase móvil, (A) 0,1% TFA en agua, (B) 0,1% TFA en CH₃CN; gradiente, (A/B) de 100/0 a 40/60 en 30 min; régimen de flujo, 5 ml/min; detección UV a 215 nm. La pureza radioquímica de [³H]haTRAP fue de 99% analizada mediante HPLC. Se obtuvo una tanda de 14,9 mCi con una actividad específica de 18,4 Ci/mmol.

Preparación de las Membranas de Plaqueta

Se prepararon membranas de plaqueta usando una modificación del método de Natarajan et al (Natarajan et al, Int. J. Peptide Protein Res. 45: 145-151 (1995)) a partir de 20 unidades de concentrado de plaquetas obtenidos en North Jersey Blood Center (East Orange, NJ) a las 48 horas de recolección. Todas las etapas se llevaron a cabo a 4°C bajo condiciones de seguridad para biopeligro aprobadas. Se centrifugaron las plaquetas a 100 x g durante 20

minutos a 4°C para eliminar las células rojas. Los sobrenadantes se decantaron y se centrifugaron a 3000xg durante 15 minutos para granular las plaquetas. Las plaquetas se resuspendieron en 10 mM de Tris-HCl, pH 7,5, 150 mM NaCl, 5 mM EDTA, hasta un volumen total de 200 ml y se centrifugaron a 4400 x g durante 10 minutos. Esta etapa se repitió dos veces más. Las plaquetas se resuspendieron en 5 mM de Tris-HCl, pH 7,5 mM EDTA hasta un volumen final de aproximadamente 30 ml y se homogenizaron con 20 vueltas en un homogenizador Dounce. Las membranas se granularon a 41.000 x g, se resuspendieron en 40-50 ml de 20 mM de Tris-HCl, pH 7,5, 1 mM EDTA, 0,1 mM de ditioneitol y 10 ml alícuotas se congelaron en N₂ líquido y se almacenaron a -80°C. Para completar la preparación de la membrana, se descongelaron alícuotas, se reunieron, y se homogenizaron con 5 vueltas de un homogenizador Dounce. Se granularon las membranas y se lavaron tres veces en 10 mM de trietanolamina-HCl, pH 7,5, 5 mM de EDTA, y se resuspendieron en 20-25 ml de 50 mM Tris-HCl, pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 1mM EGTA y 1% DMSO. Las alícuotas de las membranas se congelaron en N₂ líquido y se almacenaron a -80°C. Las membranas fueron estables durante por lo menos 3 meses. 20 unidades de concentrados de plaquetas proporcionaron típicamente 250 mg de proteína de membrana. La concentración de proteína fue determinada por el ensayo Lowry (Lowry et al, J.Biol.Chem., 193:265-275 (1951)).

Ensayo de Adhesión de Radioligando de Receptor de Trombina de Alto Rendimiento

Se rastrearon los antagonistas receptores de trombina usando una modificación del ensayo de adhesión de radioligando receptor de trombina de Ahn et al. (Ahn et al, Mol. Pharmacol., 51:350-356 (1997)). El ensayo se llevó a cabo en placas Nunc de 96 receptáculos (Cat No.269620) a un volumen final de ensayo

de 200 μ l. Se diluyeron membranas de plaquetas y [^{3} H]ha TRAP a 0,4 mg/ml y 22,2 nM, respectivamente, en buffer de adhesión (50 mM Tris-HCl, pH 7,5, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 0,1% BSA). Además se diluyeron soluciones de carga (10 mM en 100% DMSO) de los compuestos de ensayo en 100% de DMSO. A menos que se indique lo contrario, se agregaron a cada receptáculo 10 μ l de soluciones de compuesto diluido y 90 μ l de radioligando (una concentración final de 10 nM en 5% de DMSO) y la reacción se inició mediante la adición de 100 μ l de membrana (40 μ g de proteína/receptáculo). La adhesión no fue significativamente inhibida con 5% de DMSO. Los compuestos se ensayaron en 3 concentraciones (0,1, 1 y 10 μ M). Las placas se cubrieron y se mezclaron suavemente en un agitador Lab-Line Titer Plate Shaker durante 1 hora a temperatura ambiente. Se remojaron las placas de filtro Packard UniFilter GF/C durante por lo menos 1 hora en 0,1% de polietilenimina. Las membranas incubadas se cosecharon usando una Cosechadora Universal Packard FilterMate y se lavaron rápidamente cuatro veces con 300 μ l de 50 mM Tris-HCl, pH 7,5, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA enfriado con hielo. Se agregó un cóctel de centelleo MicroScint 20 (25 μ l) a cada uno de los receptáculos, y se contaron las placas en un Contador de Centelleo de Microplacas Packard TopCount. Se definió la adhesión específica como la adhesión total menos la adhesión no específica observada en presencia de un exceso (50 μ M) de ha TRAP no rotulado. Se calcula el porcentaje de inducción con un compuesto de adhesión de [^{3} H]ha TRAP a trombina a partir de la siguiente relación:

% de Inhibición =

$$\frac{\text{Adhesión total} - \text{Adhesión en presencia de un compuesto de ensayo}}{\text{Adhesión total} - \text{Adhesión no específica}} \times 100$$

Materiales

$A(pF-F)R(ChA)(hR)Y-NH_2$ y $A(pF-F)R(ChA)(hR)(I_2-Y)-NH_2$, fueron sintetizados especialmente por AnaSpec Inc. (San Jose, CA). La pureza de estos péptidos fue de >95%. Se adquirió gas tritón (97%) en EG&G Mound, Miamisburg Ohio. El gas se cargó subsiguientemente y se almacenó en un IN/US Systems Inc. Trisorber. Se obtuvo un cóctel de centelleo MicroScint 20 en Packard Instrument Co.

Protocolo Para Agregación de Plaquetas Ex-Vivo en Sangre Entera de Cynomolgus

Administración de la Droga y Recolección de Sangre:

Se dejaron equilibrar durante 30 minutos monos cynomolgus conscientes inmovilizados. Se insertó un catéter de aguja en una vena braqueal para infusión de las drogas de ensayo. Se inyectó otro catéter de aguja en la otra vena braqueal o safena y se usó para muestreo de sangre. En aquellos experimentos en los cuales se administraba el compuesto por vía oral, se usó únicamente un catéter. Se recogió una muestra de sangre como línea de base (1-2 ml) en tubos al vacío que contenían un inhibidor de trombina CVS 2139 (100 μg /0,1 ml solución salina) en forma de un anticoagulante. La droga se infundió luego intravenosamente en un período de 30 minutos. Se recogieron muestras de sangre (1 ml) a 5, 10, 20, 30 minutos durante y 30, 60, 90 minutos después de terminar la infusión de la droga. En los experimentos PO los animales fueron dosificados como droga usando una cánula para cebadura. Se recogieron muestras de sangre a 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 minutos después de la dosificación. Se usaron 0,5 ml de la sangre para la agregación de sangre entera, y los otros 0,5 ml se usaron para determinar la concentración de plasma de la droga o sus metabolitos. La agregación se llevó a cabo inmediatamente

después de la recolección de la muestra de sangre tal como se describe a continuación.

Agregación De Sangre Entera:

Se agregó una muestra de 0,5 ml de sangre a 0,5 ml de solución salina y se calentó a 30°C en un agregómetro de sangre entera Chronolog. Simultáneamente, se calentó el electrodo de impedancia en solución salina a 37°C. La muestra de sangre con una barra agitadora se colocó en el receptáculo de bloque calefactor, se colocó el electrodo de impedancia en la muestra de sangre y se inició el software de recolección. El software se dejó seguir hasta que la línea de base se estabilizó y luego se efectuó un control de calibración 20 Ω . 20 Ω es igual a 4 bloques en el gráfico producido por software de computadora. Se agregó el agonista (haTRAP) con una pipeta de volumen ajustable (5-25 μ l) y se registró la curva de agregación durante 10 minutos. La agregación máxima en 6 minutos siguiendo el agonista es el valor registrado.

Procedimiento De Agregación De Plaquetas In Vitro:

Los estudios de agregación de plaquetas se llevaron a cabo de acuerdo con el método de Bednar et al. (Bednar, B., Condra, C., Gould, R.J., and Connolly, T.M., Throm.Res., 77:453-463(1995)). Se obtuvo sangre de sujetos humanos sanos que estaban libres de aspirina durante por lo menos 7 días mediante punción de venas usando ACD como anticoagulante. Se preparó un plasma rico en plaquetas mediante centrifugación a 100Xg durante 15 minutos a 15°C. Se granularon las plaquetas a 3000xg y se lavaron dos veces en solución salina de pH regulado que contenía un mM de EGTA y 20 μ g/ml de apyrasa para inhibir la agregación. La agregación se llevó a cabo a temperatura ambiente en solución salina de pH regulado suplementada con 0,2 mg/ml de fibrinógeno humano. Se

preincubaron el compuesto de ensayo y las plaquetas en placas de fondo plano de 96 receptáculos durante 60 minutos. La agregación se inició con agregado de 0,3 μ M haTRAP o 0,1. Se agregó U/ml de trombina y se sometió rápidamente la mezcla a mezclado de torbellino usando un agitador Lab Line Titer Plate Shaker (a velocidad 7). La agregación porcentual se monitoreó como incremento de transmisión de luz a 405 nm en un lector de placas Spectromax.

Procedimiento Antitumoral In Vivo:

Los ensayos en el modelo de carcinoma de mama humano efectuados en ratones no sometidos previamente a medicamentos se llevaron a cabo de acuerdo con el procedimiento informado en S. Even-Ram et.al., *Nature Medicine*, 4, 8 (1988), p. 909-914.

Ensayo de Adhesión de Receptor Cannabinoid CB2

Se llevó a cabo la adhesión del receptor de cannabinoide humano CB2 usando el procedimiento de Showalter, et al (1996, *J.Pharmacol Exp Ther.* 278(3), 989-99), con modificaciones menores. Todos los ensayos se llevaron a cabo hasta un volumen final de 100 μ l. Se resuspendieron los compuestos de ensayo a 10 mM en DMSO, y luego se diluyeron seriadamente en 50 mM de Tris, pH 7,1, 3 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, 50% DMSO. Luego se transfirieron alícuotas (10 μ l) de cada muestra diluida dentro de receptáculos individuales de una placa microtituladora de 96 receptáculos. Las membranas de células de CHO/K1 transfectadas con CB2 humano (Receptor Biology, Inc.) se resuspendieron en buffer de adhesión (50 mM Tris, pH 7,1, 3 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, 0,1% de albúmina de suero bovino libre de ácido graso) y luego se agregaron a la reacción de adhesión (~15 μ g en 50 μ l por ensayo). Las reacciones se iniciaron con adición de [^{3} H]CP-55,940 diluido en buffer de adhesión (actividad específica = 180

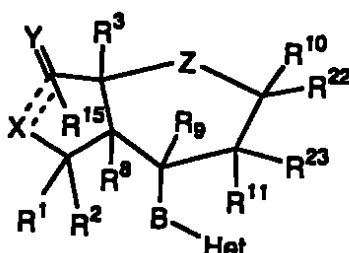
Ci/mmol; New England Nuclear, Boston, Mass.). La concentración final de ligando en la reacción de adhesión fue de 0,48 nM. Después de la incubación a temperatura ambiente durante 2 horas, se cosecharon membranas por filtración a través de placas de filtro GF-C pretratadas (0,5% polietilenimina; Sigma P-3143)(Unifilter-96, Packard) usando una cosechadora de células de 96 receptáculos TomTec Mach 3U (Hamden, Ct). Se lavaron las placas 10 veces en 100 μ l de buffer de adhesión, y las membranas se dejaron secar al aire. La radioactividad en las membranas se cuantificaron después de la adición de un fluido de centelleo de Packard Omniscint 20 usando un contador de luminiscencia y centelleo TopCount NXT Microplate (Packard, Meriden, Ct). El análisis de regresión no lineal se efectuó usando Prism 20b. (GraphPad Software, San Diego, Ca).

Usando los procedimientos de ensayo descritos más arriba, se descubrió que los compuestos representativos de la fórmula I tenían valores CI_{50} receptores de trombina (es decir, la concentración a la cual se observó una inhibición del 50% del receptor de trombina) de 1 a 1000 nM, preferiblemente 1-100 nM, más preferiblemente 1.20 nM. Los valores de CB2 K_i están en un rango de 1 a 1000 nM, preferiblemente 1-200 nM, y más preferiblemente 1-100 nM.

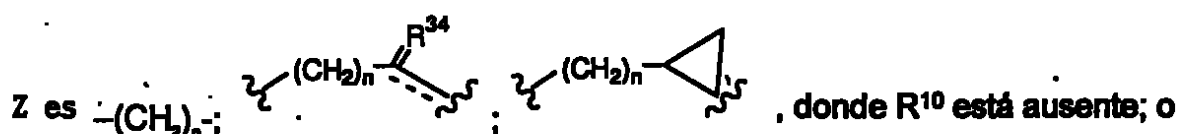
REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma cómo la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto representado por la fórmula estructural



o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual



la línea de puntos única representa un doble enlace opcional;

la línea doble de puntos representa un enlace simple opcional;

n es 0-2;

R^1 y R^2 están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , flúor(C_1-C_6)alquilo, diflúor(C_1-C_6)alquilo, triflúor-(C_1-C_6)alquilo, cicloalquilo C_3-C_7 , alquenilo C_2-C_6 , aril(C_1-C_6)alquilo, aril(C_2-C_6)alquenilo,

heteroaril(C₁-C₆)alquilo, heteroaril(C₂-C₆)alquenilo, hidroxí-(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alquilo, amino-alquilo(C₁-C₆), arilo y tio(C₁-C₆)alquilo; o R¹ y R² conjuntamente forman un grupo =O;

R³ es H, hidroxí, alcoxi C₁-C₆, -NR¹⁸R¹⁹, -SOR¹⁶, -SO₂R¹⁷, -C(O)OR¹⁷, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, alquilo C₁-C₆, halógeno, flúor(C₁-C₆)alquilo, diflúor(C₁-C₆)alquilo, triflúor(C₁-C₆)alquilo, cicloalquilo C₃-C₇, alquenilo C₂-C₆, aril(C₁-C₆)alquilo, aril(C₂-C₆)alquenilo, heteroaril(C₁-C₆)alquilo, heteroaril(C₂-C₆)alquenilo, hidroxí(C₁-C₆)alquilo, amino(C₁-C₆)alquilo, arilo, tio(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alquilo o (C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo;

R³⁴ es (H, R³), (H, R⁴³), =O o =NOR¹⁷ cuando el doble enlace opcional está ausente;

R³⁴ es R⁴⁴ cuando el doble enlace está presente;

Het es un grupo heteroaromático mono-, bi- o tricíclico de 5 a 14 átomos constituido por 1 a 13 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, donde un nitrógeno del anillo puede formar un N-óxido o un grupo cuaternario con un grupo alquilo C₁-C₄ donde Het está unida a B mediante un miembro de anillo del átomo de carbono, y donde el grupo Het está sustituido con 1 a 4 sustituyentes, W está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H; alquilo C₁-C₆; flúor(C₁-C₆)alquilo; diflúor(C₁-C₆)alquilo; triflúor-(C₁-C₆)alquilo; cicloalquilo C₃-C₇; heterocicloalquilo; heterocicloalquilo sustituido por alquilo C₁-C₆; alquenilo C₂-C₆, OH-(C₁-C₆)alquilo, o =O; alquenilo C₂-C₆; R²¹-aril(C₁-C₆)alquilo; R²¹-aril-(C₂-C₆)alquenilo; R²¹-ariloxi; R²¹-aril-NH-; heteroaril(C₁-C₆)alquilo; heteroaril(C₂-C₆)alquenilo; heteroariloxi; heteroaril-NH-; hidroxí(C₁-C₆)alquilo; dihidroxí(C₁-C₆)alquilo; amino(C₁-C₆)alquilo; (C₁-C₆)alquilamino-(C₁-C₆)alquilo; di-((C₁-C₆)alquilo)-amino(C₁-C₆)alquilo; tio(C₁-C₆)alquilo; alcoxi C₁-C₆; alqueniloxi C₂-C₆; halógeno; -NR⁴R⁵; -CN; -OH; COOR¹⁷; -COR¹⁸; -OSO₂CF₃; -CH₂OCH₂CF₃; (C₁-

C_6)alquiltio; $-C(O)NR^4R^5$; $-OCHR^6$ -fenilo; fenoxi- (C_1-C_6) alquilo; $-NHCOR^{16}$; $-NH SO_2R^{16}$; bifenilo; $-OC(R^6)_2COOR^7$; $-OC(R^6)_2C(O)NR^4R^5$; alcoxi(C_1-C_6); $-C(=NOR^{17})R^{18}$; alcoxi C_1-C_6 sustituido con (C_1-C_6) alquilo, amino, $-OH$, $COOR^{17}$, $-NHCOOR^{17}$, $-CONR^4R^5$, arilo, arilo sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-CF_3$, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y $-COOR^{17}$, arilo donde los átomos de carbono adyacentes forman un anillo con un grupo metilendioxi, $-C(O)NR^4R^5$ o heteroarilo; R^{21} -arilo; arilo donde los carbonos adyacentes forman un anillo con un grupo metilendioxi;

R^{41} -heteroarilo; y heteroarilo donde los átomos de carbono adyacentes forman un anillo con un grupo alquilenos C_3-C_5 o con un grupo metilendioxi;

R^4 y R^5 están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo y cicloalquilo C_3-C_7 , o R^4 y R^5 conjuntamente son $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_6-$ o $-(CH_2)_2NR^7-(CH_2)_2-$ y forman un anillo con el nitrógeno al cual están unidos;

R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , fenilo, (C_3-C_7) cicloalquilo, (C_3-C_7) cicloalquilo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6) alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidrox(C_1-C_6)alquilo y amino(C_1-C_6)alquilo;

R^7 es H o (C_1-C_6) alquilo;

R^8 , R^{10} y R^{11} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^1 y $-OR^1$, con la condición de que cuando el doble enlace opcional está presente, R^{10} está ausente;

R^9 es H, OH, alcoxi C_1-C_6 , halógeno o halo(C_1-C_6)alquilo;

B es $-(CH_2)_{n3}-$, $-CH_2-O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2-NR^6-$, $-C(O)NR^6-$, $-NR^6C(O)-$,

 , cis o trans $-(CH_2)_{n4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n5}$ o $-(CH_2)_{n4}C\equiv C(CH_2)_{n5}$.

donde n_3 es 05, n_4 y n_5 son independientemente 0'2, y R^{12} y R^{12a} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 y halógeno;

X es -O- o -NR⁶- cuando la línea doble de puntos representa un enlace simple o X es H, -OH o -NHR²⁰ cuando el enlace está ausente;

Y es =O, =S, (H, H), (H, OH) o (H, alcoxi C_1-C_6), cuando la doble línea de puntos representa un enlace simple, o cuando el enlace está ausente, Y es =O, =NOR¹⁷, (H, H), (H, OH), (H, SH), (H, alcoxi C_1-C_6) o (H, -NHR⁴⁵);

R^{15} está ausente cuando la doble línea de puntos representa un enlace simple; R^{15} es H, alquilo C_1-C_6 , -NR¹⁶R¹⁹ o -OR¹⁷ cuando el enlace está ausente;

o Y es  o  y R^{15} es H o alquilo C_1-C_6 ;

R^{16} es alquilo inferior C_1-C_6 , fenilo o bencilo;

R^{17} , R^{18} y R^{19} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo;

R^{20} es H, alquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, -C(O)R⁶ o -SO₂R⁶;

R^{21} representa de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃, -OCF₃, halógeno, -NO₂, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquilamino (C_1-C_6), di((C_1-C_6)alquilo)amino, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)-alquilamino(C_1-C_6)alquilo, di-((C_1-C_6)alquilo)-amino(C_1-C_6)alquilo, hidroxí- (C_1-C_6)alquilo, -COOR¹⁷, -COR¹⁷, -NHCOR¹⁶, -NHSO₂R¹⁶, -NHSO₂CH₂CF₃, heteroarilo o -C(=NOR¹⁷)R¹⁸;

R^{22} y R^{23} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, R^{24} -alquilo(C_1-C_{10}), R^{24} -alquenilo (C_2-C_{10}), R^{24} -alquinilo(C_2-C_{10}), R^{27} -hetero-cicloalquilo, R^{25} -arilo, R^{25} -arilo(C_1-C_6)alquilo, R^{29} -(C_3-C_7)cicloalquilo, R^{29} -(C_3-C_7)cicloalquenilo, -OH, -OC(O)R³⁰, -C(O)OR³⁰, -C(O)R³⁰, -C(O)NR³⁰R³¹,

$-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{30}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, R^{24} - $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alcoxi, R^{24} - $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ -alqueniloxi, R^{24} - $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ alquiniloxi, R^{27} -heterocicloalquiloxi, R^{29} - (C_3-C_7) cicloalquiloxi, R^{29} - (C_3-C_7) ciclo-alqueniloxi, R^{29} - (C_3-C_7) cicloalquilo-NH-, $-\text{NHSO}_2\text{NHR}^{16}$ y $-\text{CH}(=\text{NOR}^{17})$;

o R^{22} y R^{10} conjuntamente con el carbono al cual están unidos, o R^{23} conjuntamente con el carbono al cual están unidos forman independientemente un anillo carbocíclico R^{42} - sustituido de 3-10 átomos, o un anillo heterocíclico R^{42} - sustituido de 4-10 átomos donde 1-3 miembros de anillo están independientemente seleccionados del grupo que consiste en $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ y $-\text{SO}_{0,2}-$, con la condición de que cuando R^{22} y R^{10} forman un anillo, el doble enlace opcional está ausente;

R^{24} es 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-\text{OH}$, alcoxi (C_1-C_8) , R^{35} -arilo, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -alquilo- $\text{C}(\text{O})-$, $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ -alquenilo- $\text{C}(\text{O})-$, $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ alquinilo- $\text{C}(\text{O})-$, heterocicloalquilo, R^{28} - (C_3-C_7) cicloalquilo, R^{28} - (C_3-C_7) cicloalquenilo, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{30}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, R^{24} - $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ -alqueniloxi, R^{24} - $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ alquiniloxi, R^{27} -heterocicloalquiloxi, R^{29} - (C_3-C_7) -cicloalquiloxi, R^{29} - (C_3-C_7) ciclo-alqueniloxi, R^{29} - (C_3-C_7) cicloalquilo-NH-, $-\text{NHSO}_2\text{NHR}^{16}$ y $-\text{CH}(=\text{NOR}^{17})$;

R^{25} es 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, heterocicloalquilo, halógeno, $-\text{COOR}^{36}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$, $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{40}$, $-\text{OR}^{36}$, cicloalquilo (C_3-C_7) , (C_3-C_7) cicloalquil- C_1-C_8 alquilo, (C_1-C_8) alquil- (C_3-C_7) cicloalquilo- (C_1-C_8) alquilo, halo- (C_1-C_8) alquil- (C_3-C_7) cicloalquil- (C_1-C_8) alquilo, hidroxialquil- (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alcoxi- (C_1-C_8) alquilo, y R^{41} -heteroarilo; o dos grupos R^{25} en átomos de anillo adyacente forman un grupo metilendioxi fusionado.

R^{26} es 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alcoxi (C_1-C_8) ;

R^{27} es 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, R^{28} -(C₁-C₁₀)alquilo, R^{28} -(C₂-C₁₀)alquenilo, R^{28} -(C₂-C₁₀)alquinilo,

R^{28} es hidrógeno, -OH o alcoxi (C₁-C₆);

R^{29} es 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), -OH, alcoxi (C₁-C₆) y halógeno;

R^{30} , R^{31} y R^{32} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₁₀)-alquilo, R^{25} -aril(C₁-C₆)-alquilo, R^{33} -(C₃-C₇)cicloalquilo, R^{34} -(C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo, R^{25} -arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo(C₁-C₆)alquilo y heteroaril(C₁-C₆)alquilo;

R^{33} es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), OH-(C₁-C₆)alquilo o alcoxi (C₁-C₆);

R^{35} es 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), -OH, halógeno, -CN, alcoxi (C₁-C₆), trihalo(C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)alquilamino, di((C₁-C₆)alquil)amino, -OCF₃, OH-(C₁-C₆)alquilo, -CHO, -C(O)(C₁-C₆)-alquilamino, -C(O)di((C₁-C₆)alquil)amino, -NH₂, -NHC(O)(C₁-C₆)alquilo y -N((C₁-C₆))alquiloC(O)(C₁-C₆)alquilo;

R^{36} es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), halo(C₁-C₆)alquilo, dihalo(C₁-C₆)alquilo o trifluor(C₁-C₆)alquilo,

R^{37} y R^{38} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo(C₁-C₆)alquilo, fenilo y cicloalquilo (C₃-C₁₅), o R^{37} y R^{38} conjuntamente son -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- o -(CH₂)₂-NR³⁹-(CH₂)₂- y forman un anillo con el nitrógeno al cual están unidos;

R^{39} y R^{40} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo(C₁-C₆)alquilo, fenilo y (C₃-C₁₅)-cicloalquilo, o R^{39} y R^{40} en el grupo -NR³⁹C(O)R⁴⁰, conjuntamente con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales están unidos, forman una lactama cíclica que tiene 5-8 miembros de anillo;

R^{41} es 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), alcoxi (C_1-C_8), alquilamino (C_1-C_8), di((C_1-C_8)alquil)amino, $-OCF_3$, $OH-(C_1-C_8)$ alquilo, $-CHO$ y fenilo;

R^{42} es 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, $-OH$, alquilo (C_1-C_8) y alcoxi (C_1-C_8);

R^{43} es $-NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$, $-NR^{30}C(O)NR^{31}R^{32}$, $-NHSO_2R^{30}$ o $-NHCOOR^{17}$;

R^{44} es H, alcoxi C_1-C_8 , $-SOR^{16}$, $-SO_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, alquilo C_1-C_8 , halógeno, flúor(C_1-C_8)alquilo, difluór(C_1-C_8)alquilo, trifluór(C_1-C_8)alquilo, cicloalquilo C_3-C_7 , alquenilo C_2-C_6 , aril(C_1-C_8)alquilo, aril(C_2-C_6)alquenilo, heteroaril(C_1-C_8)alquilo, heteroaril(C_2-C_6)alquenilo, hidroxí(C_1-C_8)alquilo, amino(C_1-C_8)alquilo, arilo, tio(C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alcoxi(C_1-C_8)alquilo o (C_1-C_8)alquilamino(C_1-C_8)alquilo; y

R^{45} es H, alquilo C_1-C_8 , $-COOR^{16}$ o $-SO_2$.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el cual n es cero; R^1 es alquilo C_1-C_8 ; R^2 , R^8 , R^{10} , y R^{11} son cada uno hidrógeno; R^9 es H, OH o alcoxi C_1-C_8 ; R^3 es hidrógeno, OH, alcoxi C_1-C_8 ; NHR^{18} o alquilo C_1-C_8 ; y R^{34} es (H,H) o (H, OH).

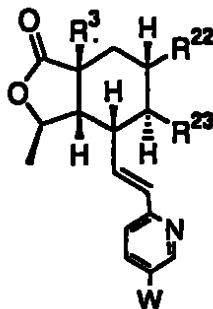
3. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 donde la doble línea de puntos representa un enlace simple, X es $-O-$ y Y es $=O$.

4. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3 en el cual B es $-CH=CH-$; Het es piridilo, piridilo W-sustituido, quinolilo o quinolilo W-sustituido; y W es alquilo C_1-C_8 , R^{21} -arilo o R^{41} -heteroarilo.

5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4 en el cual R^{22} y R^{23} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, (C_1-C_{10} alquilo), (C_2-C_{10} alquenilo), (C_2-C_{10} alquinilo), trifluor (C_1-C_{10} alquilo), trifluor (C_2-C_{10} -alquenilo), trifluor (C_2-C_{10} -alquinilo), (C_3-C_7)cicloalquilo, R^{25} -arilo, R^{25} (arilo(C_1-C_8)alquilo, R^{25} -arilhidroxí(C_1-C_8)alquilo, R^{25} -arilalcoxi(C_1-C_8)alquilo, (C_3-C_7)-cicloalquilo-(C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_{10})alcoxi, (C_3-C_7)cicloalcoxi, (C_1-C_8)alcoxi(C_1-C_8)alquilo, $OH-(C_1-C_8)$ alquilo, trifluor(C_1-C_{10})alcoxi y R^{27} -heterocicloalquil(C_1-C_8)alquilo.

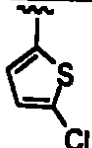
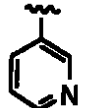
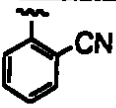
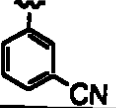
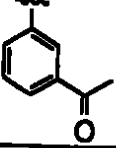
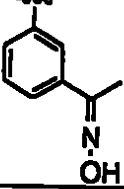
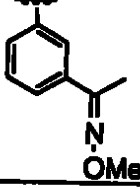
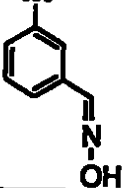
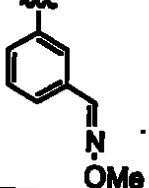
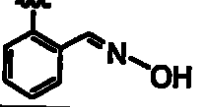
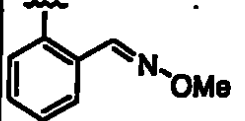
132

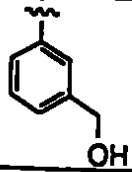
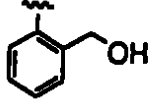
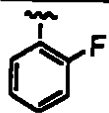
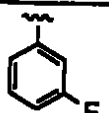
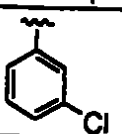
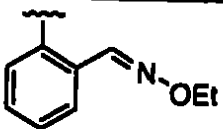
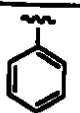
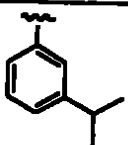
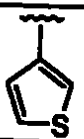
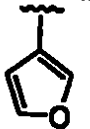
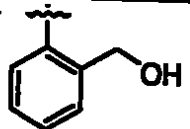
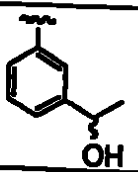
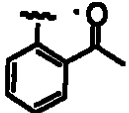
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmula

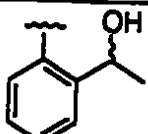
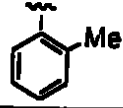
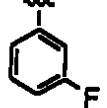
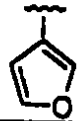
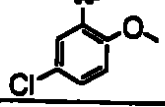
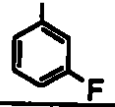
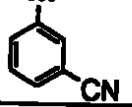
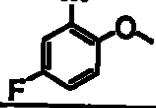
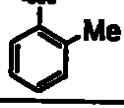
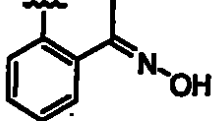
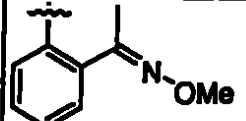


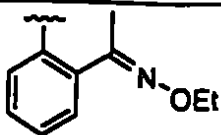
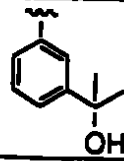
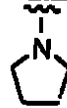
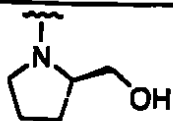
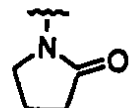
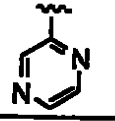
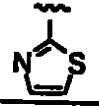
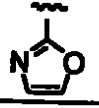
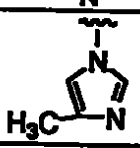
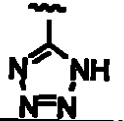
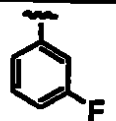
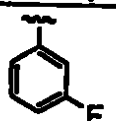
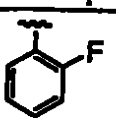
en la cual R^3 , R^{22} , R^{23} y W son tal como se definen en la tabla siguiente (Me es metilo, Et es etilo, Ac es acetilo y Ph es fenilo):

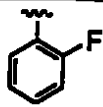
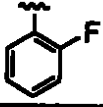
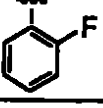
R^3	R^{22}	R^{23}	W
H	Me	Et	
H	Me	Et	
H	Me	Et	
H	Me	Et	
H	Me	Et	
H	Me	Et	
H	H	Ph	
H	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	

OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	

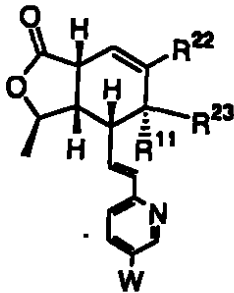
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
H	H	Et	
H	Ph	Me	
H	Ph	Me	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OMe	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	

OH	Me	Et	
OH	H	Et	
OH	H	Et	
OH	H	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	H	Me	
OH	H	Me	
OH	H	Me	
OH	Me	Et	
OH	H	Me	
OH	H	Me	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	

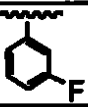
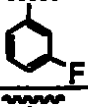
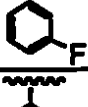
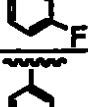
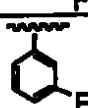
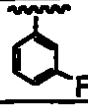
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
H	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
H	-CH2-OAc	-(CH2)2-Br	
H	-CH2-OH	Et	
H	-CH2-OH	Et	

H	-CH=N-OH	Et	
H	-CH=N-OMe	Et	
OH	-CH ₂ -OH	Et	

y compuestos de la fórmula



en la cual R¹¹, R²², R²³ y W son tal como se han definido en la tabla (Me es metilo, Et es etilo, Bn es bencilo):

R ²²	R ²³	R ¹¹	W
H	H	H	
Me	-CH ₂ OBn	H	
Me	H	-CH ₂ OBn	
Me	H	Et	
Me	Me	H	
Me	H	Me	
Me	H	H	
Me	-CH ₂ OH	H	

7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

8. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para inhibir los receptores de trombina.

9. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para inhibir los receptores cannabinoides.

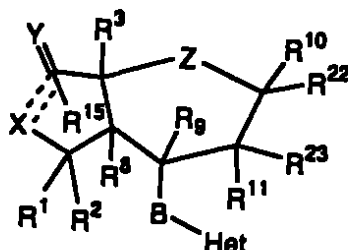
10. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar trombosis, agregación de plaquetas, coagulación, cáncer, enfermedades inflamatorias o enfermedades respiratorias.

11. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar aterosclerosis, restenosis, hipertensión, angina pectoris, arritmia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, glomerulonefritis, apoplejía trombótica, apoplejía tromboembólica, enfermedades vasculares periféricas, isquemia cerebral, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, diabetes, osteoporosis, isquemia renal, apoplejía cerebral, isquemia cerebral, nefritis, desórdenes inflamatorios del pulmón y tracto gastrointestinal, obstrucción de las vías respiratorias reversible, asma crónica o bronquitis.

p: SCHERING CORPORATION

RESUMEN

Compuestos heterocíclico-substituidos que tienen la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que han sido descritos, en los cuales:

Z es $-(CH_2)_n-$; $\begin{array}{c} \text{R}^{34} \\ \diagup \\ (CH_2)_n \\ \diagdown \end{array}$; $\begin{array}{c} (CH_2)_n \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$, en la cual R^{10} está ausente, o

$\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ (CH_2)_n \end{array}$, en la cual R^3 está ausente;

la línea de puntos única representa un doble enlace opcional;

la doble línea de puntos representa un enlace único opcional;

n es 0-2;

Het es un grupo heteroaromático mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido;

B es $-(CH_2)_{n_3}$, donde n_3 es 0-5, $-CH_2-O-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-NR^6-$, $-C(O)NR^6-$, $NR^6C(O)-$, , alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido;

X es $-O-$ o $-NR^6-$ cuando la doble línea de puntos representa un enlace único, o X es H, $-OH$ o $-NHR^{20}$ cuando está ausente el enlace;

Y es $=O$, $=S$, (H,H), (H,OH), o (H, alcoxi C_1-C_6) cuando la doble línea de puntos representa un enlace único, o cuando el enlace está ausente, Y es $=O$, $=NOR^{17}$, (H,H), (H,OH), (H,SH), (H, alcoxi C_1-C_6) o (H, amino-sustituido);

R^{22} y R^{23} son independientemente $-OH$, $-OC(O)R^{30}$, $OC(O)NR^{30}R^{31}$, o alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo, alquinilo, heterocicloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, carbonilo, amino, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, heterocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, o cicloalqueniloxi; o R^{22} y R^{10} , o R^{23} y R^{11} , pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; y las variables remanentes son tal como se han descripto en la memoria. También se han descripto composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y su uso como antagonistas receptores de trombina y aglutinantes para los receptores cannabinoides.

PATENT COOPERATION TREATY

46
141From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITYPATENT DEPARTMENT
RECEIVED

PCT

To:

Magatti, Anita W.
MAGATTI Anita W.
SCHERING-PLOUGH CORPORATION
Patent Dept. K-6-1 1990
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, NJ 07033-0530
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

JUL 02 2002

Computer Input

Date: 7/1/02

PA:

Attny: J. L. V.

☐ FILE☐ CHECK FILEDate of mailing
(day/month/year)NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

25/06/2002

Applicant's or agent's file reference

CV01185K

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US 01/ 19025

International filing date (day/month/year)

13/06/2001

Priority date (day/month/year)

15/06/2000

Applicant

SCHERING CORPORATION

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA:

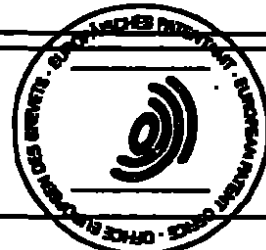


European Patent Office, Gitschiner Str. 103
D-10969 Berlin - Germany
Tel.: (+49-30) 25901-0
Fax: (+49-30) 25901-840

Authorized officer

HALBARTSCHLAGER M L

Tel. (+49-89) 2399 2828



Form PCT/IPEA/416 (July 1992) P20473

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

142

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference CV01185K	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US 01/ 19025	International filing date (day, month, year) 13/06/2001	Priority date (day, month, year) 15/06/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D405/00		
Applicant SCHERING CORPORATION		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:
- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19/12/2001	Date of completion of this report 20/06/2002
Name and mailing address of the IPEA:  European Patent Office, Gitschiner Str. 103 D-10969 Berlin - Germany Tel.: (+49-30) 25901-0 Fax: (+49-30) 25901-840	Authorized officer DE BUNDEL E R J Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No PCT/US 01/ 19025

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 December 2001 (20.12.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/96330 A3

(51) International Patent Classification⁷: C07D 405/00,
405/08, 409/08, 417/08, A61K 31/343, A61P 13/12

MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO,
RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UZ, VN,
YU, ZA.

(21) International Application Number: PCT/US01/19025

(22) International Filing Date: 13 June 2001 (13.06.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Priority Data:
60/211,724 15 June 2000 (15.06.2000) US

Declaration under Rule 4.17:
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

(71) Applicant: SCHERING CORPORATION [US/US];
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530
(US).

Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(72) Inventors: CHACKALAMANNIL, Samuel: 79 Strat-
ford Road, East Brunswick, NJ 08816 (US); CHELLIAH,
Mariappan: 42K Reading Road, Edison, NJ 08817 (US);
XIA, Yan: 137 Christie Street, Edison, NJ 08820 (US).

(88) Date of publication of the international search report:
13 June 2002

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LU, LV,

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning
of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: THROMBIN RECEPTOR ANTAGONISTS



(a)



(b)



(c)

(57) Abstract: Heterocyclic-substituted compounds of formula (I) for a pharmaceutically acceptable salt thereof, are disclosed, wherein: Z is —(CH₂)_n—; (a); (b), wherein R¹⁰ is absent; or, (c) wherein R³ is absent; the single dotted line represents an optional double bond; the double dotted line represents an optional single bond; n is 0-2; Het is an optionally substituted mono-, bi- or tri-cyclic heteroaromatic group; B is —(CH₂)_{n1}—, wherein n₁ is 0-5, —CH₂—O—, —CH₂—S—, —CH₂—NR⁶—, —C(O)NR⁶—, —NR⁶C(O)—, (d), optionally substituted alkenyl or optionally substituted alkynyl; X is —O— or —NR⁶— when the double dotted line represents a single bond, or X is H, —OH or —NHR²⁰ when the bond is absent; Y is =O, =S, (H, H), (H, OH) or (H, C₁—C₄ alkoxy) when the double dotted line represents a single bond, or when the bond is absent, Y is =O, =NOR¹⁷, (H, H), (H, OH), (H, SH), (H, C₁—C₄ alkoxy) or (H, substituted-amino); R²² and R²³ are independently —OH, —OC(O)R³⁰, OC(O)NR³⁰R³¹, or optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocycloalkyl, aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, carbonyl, amino, alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy, heterocycloalkyloxy, cycloalkyloxy, or cycloalkenyloxy; or R²² and R¹⁰, or R²³ and R¹¹, can form a carbocyclic or heterocyclic ring; and the remaining variables are as described in the specification. Also disclosed are pharmaceutical compositions containing said compounds and their use as thrombin receptor antagonists and binders to cannabinoid receptors.

WO 01/96330 A3

PATENT DEPARTMENT
RECEIVED
JUN 26 2002
Core & VAS K. K. K.
Computer Input
Date: _____
PA: _____
Attny: _____
☒ FILE ☐ CHECK FILE

Case #	Country	Case Type	Rein T	Filing Type	Conv	Status	SubStat & Date	Atty / P-A	Application # & Date	Patent # & Date	Expires / Next-Tax	Publication # & Date	Divn / Owner
CV01185P US	USA	L			F	I	EXPIRED 15-Jun-2001	AWM EG	80/211724 15-Jun-2000		15-Jun-2001		SL NG
CV01185K AR	ARGE				C	F		AWM LLS	P010102821 13-Jun-2001				SI NG
CV01185K AU	ASTL			P	T	F	see II entered 18-Nov-2002	AWM LLS	US01/19025 13-Jun-2001		13-Jun-2006		SI NG
CV01185K CA	CANA			P	T	F	see II entered 18-Nov-2002	AWM LLS	US01/19025 13-Jun-2001		13-Jun-2003		SI NG
CV01185K CL	CHIL				C	F		AWM LLS	1380-2001 14-Jun-2001				SI NG
CV01185K CN	CHIN			P	T	F	see II entered 15-Dec-2002	AWM LLS	US01/19025 13-Jun-2001		13-Jun-2003		SI NG
CV01185K EP/P	EPC			X	T	F	see II entered 18-Nov-2002	AWM LLS	01944482 8 13-Jun-2001		30-Jun-2003		SI NG
CV01185K JP	JAPA			P	T	F	see II entered 18-Nov-2002	AWM LLS	US01/19025 13-Jun-2001				SI NG
CV01185K KR	KORS			P	T	F	see II entered 18-Nov-2002	AWM LLS	US01/19025 13-Jun-2001				SI NG
CV01185K MX	MEXI			P	T	F	see II entered 18-Nov-2002	AWM LLS	US01/19025 13-Jun-2001				SI NG
CV01185K MY	MAYS				C	F		AWM LLS	PI20012768 13-Jun-2001				SI NG
CV01185K PE	PERU				C	F		AWM LLS	5582001 13-Jun-2001		30-Jun-2004	02-Apr-2002	SI NG
CV01185K PH	PHIL				C	F		AWM LLS	1-2001-01458 13-Jun-2001				SI NG
CV01185K TH	THAI				C	F		AWM LLS	086220 13-Jun-2001				SI NG
CV01185K TW	TAIW				C	F		AWM LLS	80114230 13-Jun-2001				SI NG
CV01185K VE	VENE				C	F		AWM LLS	2001-001243 14-Jun-2001				SI NG
CV01185K WI	PCT			P		I	see II entered 18-Nov-2002	AWM LLS	US01/19025 13-Jun-2001			WO01/98330 20-Dec-2001	SI NG
CV01185K1 US	USA				R	F		AWM EG	08/880222 13-Jun-2001			2002/0026050 28-Feb-2002	SL NG

145

f

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 01/19025

152
146

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D405/00 C07D405/08 C07D409/08 C07D417/08 A61K31/343
A61P13/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 26943 A (SCHERING CORP) 3 June 1999 (1999-06-03) page 1, line 9 - line 13 page 2, formula I page 6, line 14 - line 29	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 Apr11 2002

Date of mailing of the international search report

11/04/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 01/19025

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9926943	A	03-06-1999	AU 1415899 A	15-06-1999
			BR 9812793 A	17-10-2000
			CA 2309352 A1	03-06-1999
			CN 1290265 T	04-04-2001
			EP 1036072 A1	20-09-2000
			JP 2001524479 T	04-12-2001
			NO 20002659 A	24-07-2000
			PL 341114 A1	26-03-2001
			SK 7592000 A3	12-02-2001
			TR 200001480 T2	21-09-2000
			WO 9926943 A1	03-06-1999
			ZA 9810685 A	23-12-1999

185
147

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de 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 ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha: Radicación : 02112091 00000000 Folios: 152
Fecha (MM): 2002-12-10 17:22:45
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
SCHERING CORPORATION

Oficio N°
06391

ASUNTO:	Radicación N°	02-112091
	Solicitud Internacional	PCT/US2001/019025
	Fecha Inicio fase nacional	15/01/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT).
- ☐ Los dibujos adjuntos no son legibles o copiables para trámites posteriores de publicación y título.
- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ☐

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 08 ago. 2003.