

RAISBECK, LARA, RODRÍGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE

Av 82 No. 10-82, 6º Piso
Teléfono: (57-1) 634-1500
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
WWW.BAKERMCKENZIE.COM

OFFICE BOGOTÁ

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 02112091 00000002

Folios: 121

Fecha (AMD): 2003-10-08 17:40:54

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 444 RESPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 02.112.091.

Solicitud de Patente de Invención titulada:

"ANTAGONISTAS RECEPTORES DE TROMBINA".

Solicitante: SCHERING CORPORATION

**RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 208 DE
FECHA 8 DE AGOSTO DE 2003, OFICIO No. 06391 (EXAMEN DE FORMA)**

RICARDO METKE MÉNDEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma en mi carácter de apoderado sustituto de la sociedad en referencia, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del término legal:

1. Para atender a la primera observación del Examinador, me permito adjuntar la traducción al español de los anexos del reporte de examen preliminar internacional.

2. Para Atender la segunda observación del examinador, me permito adjuntar el texto completo de la solicitud en la cual aparecen completamente legibles todos los dibujos de la solicitud.

-2-

3. Para atender la tercera observación del examinador adjunto presento el documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante.

Atentamente,



RICARDO METKE MÉNDEZ
C.C. No. 19.074.428 de Bogotá
T.P. 13.531

Anexos: Traducción del Reporte del Examen Preliminar Internacional.
Copia del Reporte del Examen Preliminar Internacional.
Texto completo de la solicitud con todos los dibujos legibles
Cesión del derecho del inventor al solicitante
Sustitución de poder al Dr. Ricardo Metke

158
~~189~~
152

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 03-430

Efectuada el día 6 de octubre de 2003, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial según consta en el Certificado de Idoneidad Profesional No. 0068 expedido por la Universidad Nacional de Colombia el 26 de febrero del 2001 y en la Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De la

AUTORIDAD INTERNACIONAL DEL EXAMEN PRELIMINAR

Para: Magatti, Anita W. MAGATTI, Anita W. SCHERING-PLOUGH CORPORATION Departamento de Patentes K-6-1 1990 2000 Galloping Hill Road Kenilworth, NJ 07033-0530 Estados Unidos de América		NOTIFICACIÓN DE LA TRANSMISIÓN DEL INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (PCT Regla 71.1)	
Aparece sello de recibido por el Departamento de Patentes estampado el 2 de julio de 2002		Fecha de porte: 25.06.2002	
Referencia del Expediente del Solicitante o del Agente: CV01185K		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE	
Solicitud Internacional No. PCT/US 01/19025	Fecha de Presentación Internacional: 13/06/2001	Fecha de Prioridad: 15/06/2000	
Solicitante: SCHERING CORPORATION			

1. Al solicitante por el presente se le notifica que esta Autoridad Internacional del Examen Preliminar transmite con el presente el informe del examen preliminar y sus anexos, si los hubiere, establecidos sobre la solicitud internacional.


SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
 C. C. 33.333.333
 TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
 ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
 RESOLUCIÓN No. 0138 DE FEBRERO 11, 2002
 MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

1545
160
153

2. Una copia de este informe con sus anexos, si los hubiere, está siendo transmitida a la Oficina Internacional para que se comuniquen a todas las Oficinas elegidas.

3. Cuando lo solicite cualquiera de las Oficinas elegidas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del informe (pero no de los anexos) y enviará esa traducción a las mencionadas Oficinas.

4. **RECORDATORIO**

El solicitante debe ingresar a la fase nacional ante cada Oficina elegida cumpliendo determinados actos (presentando traducciones y pagando derechos nacionales) dentro de los 30 meses siguientes a la fecha de prioridad (o posteriormente en algunas Oficinas) Artículo 39(1)) (ver también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formato PCT/IB/301).

Cuando se deba suministrar una traducción de la solicitud internacional a una Oficina elegida, esa traducción debe contener una traducción de cualquiera de los anexos para incluirla en el informe internacional del examen preliminar. Es responsabilidad del solicitante preparar y suministrar esa traducción directamente a cada una de las Oficinas concernientes.

✓
SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 21.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0130 DE FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

Para mayores detalles sobre los límites de tiempo aplicables y sobre los requisitos de las Oficinas elegidas, ver el Volumen II de la Guía del Solicitante para el Tratado de Cooperación de Patentes (PCT).

161
1606
154

Nombre y dirección postal de la IPEA/

Oficina Europea de Patentes, Gitschiner Str. 103
D-10969 Berlín- Alemania
Tel. (+49-30)25901-0
Fax: (+49-89)25901-840

Funcionario autorizado:

HALBARTSCHLAGER M L
Tel. (+49-89)2399 2828

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

De la
AUTORIDAD INTERNACIONAL DEL EXAMEN PRELIMINAR

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del Expediente del Solicitante o del Agente: CV01185K		PARA ACCIONES ADICIONALES: Ver la Notificación de Transmisión del Informe de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US 01/19025	Fecha de Presentación Internacional: 13/06/2001	Fecha de Prioridad: 15/06/2000	
Clasificación Internacional de Patente (IPC), o clasificación nacional e IPC: C07D405/00			
Solicitante: SCHERING CORPORATION			

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 33. 21773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0198 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DE. ECHO

481
162
155

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Internacional para Exámenes Preliminares y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36.

2. Este INFORME consiste de un total de 2 hojas, incluida esta cubierta.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con lo siguiente:

I. ☒ Base del Informe

...

V. ☒ Declaración razonada conforme al Artículo 35(2) con relación a la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan esta declaración.

Fecha de Presentación de la Solicitud: 19/12/2001

Fecha de Terminación de este Informe: 20/06/2002

Nombre y dirección postal de la IPEA/

Oficina Europea de Patentes, Gitschiner Str. 103

D-10969 Berlín- Alemania

Tel. (+49-30)25901-0

Fax: (+49-89)25901-840

Funcionario autorizado:

DE BUNDEL E R J

Tel. (+49-89)2399 2828

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 33. 2. 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0130 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

sf
K3 156

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US 01/19025

I. Base del Informe

1. La base de este examen internacional preliminar es la solicitud originalmente presentada.

V. Declaración razonada conforme a la Regla 66.2(a) (ii) con relación a la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial.

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que el invento, tal como se define en las reivindicaciones, cumple con los criterios mencionados en el Artículo 33(1) del Tratado de Cooperación de Patentes (PCT), es decir, se considera novedoso, involucra un paso inventivo, y se puede aplicar industrialmente.

Es traducción fiel y completa efectuada por:



Sergio Andrés Rueda Iglesias
C.C. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 80 21773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

PATENT COOPERATION TREATY

57.9
164157

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PATENT 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 07 2002

Computer Input

Date: 7/3/02

PA:

Attny:

☐ FILE ☐ CHECK FILE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

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, Göttinger 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



Adolfo Clavero

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

TO
165
158

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 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/US 01/ 19025

H
159

166

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.

CV011854

168 160

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
07033-0590, E. U. DE NORTEAMERICA

208797
MLTF

"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, teroscleróticos y fibroproliferativos, así como también otros desórdenes en los cuales la trombina y su receptor juegan un rol patológico.

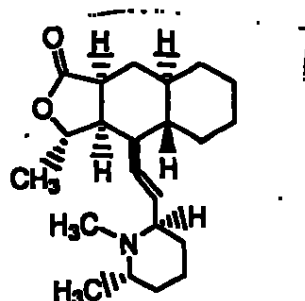
Los péptidos antagonistas receptores de trombina han sido identificados en base a los estudios de actividad de estructura que involucran sustituciones de aminoácidos en los receptores de trombina. En Bernatowicz et al, J. Med. Chem.,

206.737
elr./smsb/ap/
hsd/cnm

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 descriptos 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

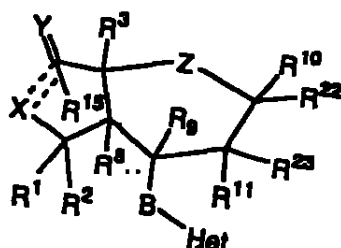


ha sido identificado como un antagonista receptor muscarínico. La síntesis total de (+)-himbacina ha sido descrita por Chackalamannil et al, J. Am. Chem Soc., 118 (1996), p. 9812-9813.

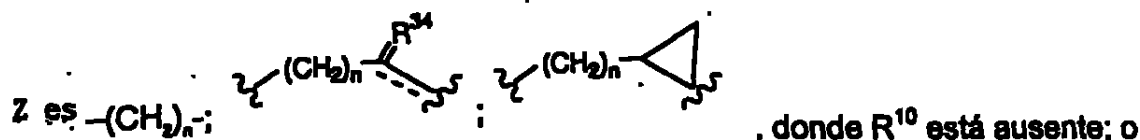
Los compuestos tricíclicos relacionados con himbacina han sido descriptos como antagonistas receptores de trombina en la Patente Norteamericana 6.063.847 (equivalente a la solicitud de patente argentina N° P 980105935).

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.

173
165

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; -COR¹⁶; -OSO₂CF₃; -CH₂OCH₂CF₃; (C₁-C₈)alquiltio; -C(O)NR⁴R⁵; -OCHR⁶-fenilo; fenoxi-(C₁-C₈)alquilo; -NHCOR¹⁶; -NHSO₂R¹⁶; bifenilo; -OC(R⁶)₂COOR⁷; -OC(R⁶)₂C(O)NR⁴R⁵; alcoxi(C₁-C₈); -C(=NOR¹⁷)R¹⁶; alcoxi C₁-C₈ sustituido con (C₁-C₈)alquilo, amino, -OH, COOR¹⁷, -NHCOOR¹⁷, -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 metilendioxi, -C(O)NR⁴R⁵ o heteroarilo; R²¹-arilo; arilo donde los carbonos adyacentes forman un anillo con un grupo metilendioxi;

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

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 $-(CH_2)_{n3}-$, $-CH_2-O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2-NR^8-$, $-C(O)NR^8-$, $-NR^8C(O)-$,

 , 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 , $-NR^{16}R^{19}$ 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, $-C(O)R^8$ o $-SO_2R^8$;

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,

175
167

(C₁-C₈)-alquilamino(C₁-C₈)alquilo, di-((C₁-C₈)alquilo)-amino(C₁-C₈)alquilo, hidroxí-(C₁-C₈)alquilo, -COOR¹⁷, -COR¹⁷, -NHCOR¹⁸, -NHSO₂R¹⁶, -NHSO₂CH₂CF₃, heteroarilo o -C(=NOR¹⁷)R¹⁸;

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 —SO₂-, 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);

R^{25} es 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, heterocicloalquilo, halógeno, $-COOR^{36}$, $-CN$, $-C(O)NR^{37}R^{38}$, $-NR^{39}C(O)R^{40}$, $-OR^{36}$, 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, hidroxi(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, $R^{28}-(C_1-C_{10})$ alquilo, $R^{28}-(C_2-C_{10})$ alquenilo, $R^{28}-(C_2-C_{10})$ alquinilo,

R^{28} es hidrógeno, $-OH$ o alcoxi (C_1-C_8);

R^{29} es 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), $-OH$, alcoxi (C_1-C_8) y halógeno;

R^{30} , R^{31} y R^{32} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_{10}), (C_1-C_8)alcoxi(C_1-C_{10})-alquilo, R^{25} -aril (C_1-C_8)-alquilo, $R^{33}-(C_3-C_7)$ cicloalquilo, $R^{34}-(C_3-C_7)$ cicloalquilo(C_1-C_8)alquilo, R^{25} -arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo(C_1-C_8)alquilo y heteroaril(C_1-C_8)alquilo;

R^{33} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), $OH-(C_1-C_8)$ alquilo o alcoxi (C_1-C_8);

R^{35} es 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), $-OH$, halógeno, $-CN$, alcoxi (C_1-C_8), trihalo(C_1-C_8)alcoxi, (C_1-C_8)alquilamino, di((C_1-C_8) alquil)amino, $-OCF_3$, $OH-(C_1-C_8)$ alquilo, $-CHO$, $-C(O)(C_1-C_8)$ -alquilamino, $-C(O)$ di((C_1-C_8) alquil)amino, $-NH_2$, $-NHC(O)(C_1-C_8)$ alquilo y $-N((C_1-C_8)$ alquilo) $C(O)(C_1-C_8)$ 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_{15}), o R^{37} y R^{38} conjuntamente son $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ o $-(CH_2)_2-NR^{38}-(CH_2)_2-$ 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_{15})-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, hidroxi(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

170

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, triflúor(C₁-C₁₀)alquilo, triflúor(C₂-C₁₀)alquenilo, triflúor(C₂-C₁₀)alquinilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo, R²⁴-arilo, R²⁴-aril(C₁-C₆)alquilo, R²⁴-arilhidroxil(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, triflúor(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.

285
192

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 alquilenos, alquenilenos y alquinilenos. 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.

181
173

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo de carbono saturado de 3 a 7 átomos de carbono, mientras que **"cicloalquileno"** se refiere a un anillo divalente correspondiente, donde los puntos de adhesión a otros grupos incluyen todos los estereoisómeros posicionales. **"Cicloalquenilo"** 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.

282
174

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 R²¹-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.

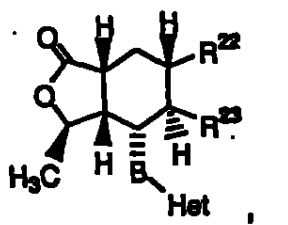
El término "doble enlace opcional" se refiere al enlace mostrado por una línea de puntos única en el anillo medio de la estructura que se muestra para la fórmula I. El término "enlace único opcional" se refiere al enlace que se muestra mediante una doble línea de puntos entre X y el carbono al cual están unidos Y y R¹⁵ en la estructura de la fórmula I.

183
175

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.

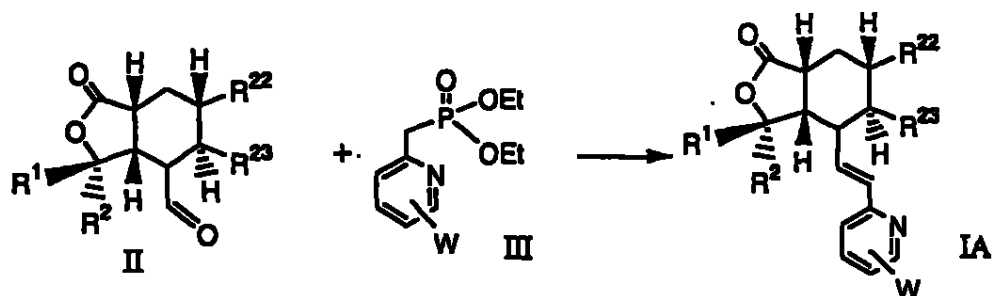
Algunos compuestos de la invención son de naturaleza ácida (por ejemplo, aquellos compuestos que poseen un grupo carboxilo). Estos compuestos forman sales farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas. Ejemplos de dichas sales son las sales de sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, 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

185
177

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:

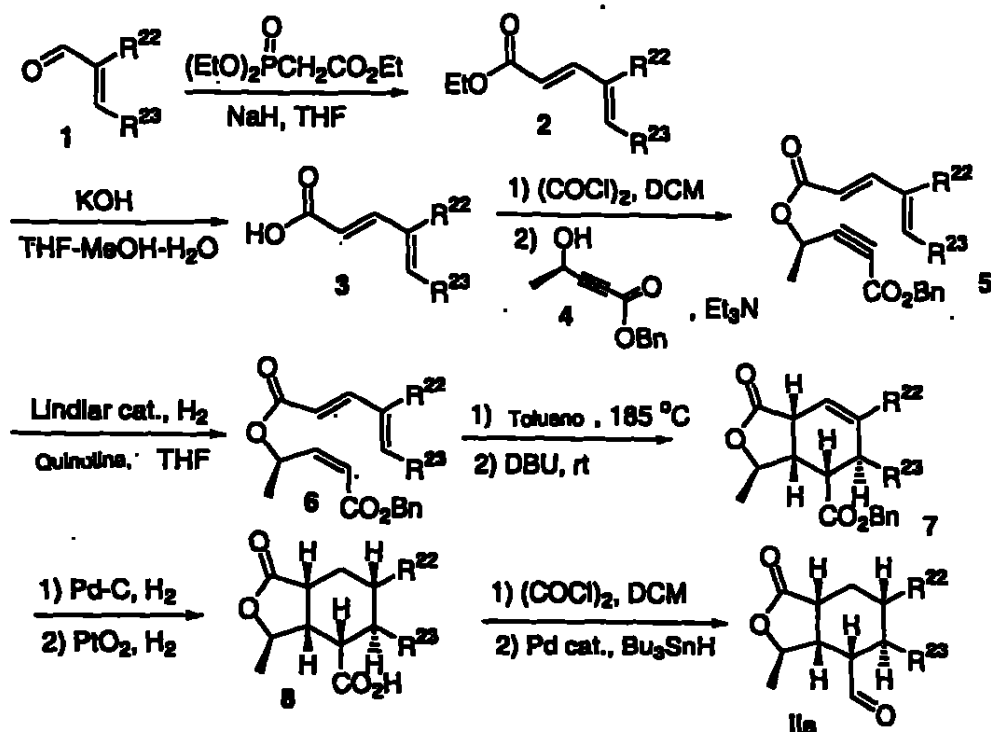


Pueden usarse procedimientos similares para preparar compuestos que comprenden otros grupos Het opcionalmente sustituidos. Los expertos en la materia reconocerán también que los procedimientos son igualmente aplicables a la preparación de compuestos ópticamente activos o racémicos.

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 dienóicos, por ejemplo compuestos de fórmula IIa, en los cuales R¹ es H y R² es metilo, siguiendo el esquema de reacción siguiente.

Esquema 1:



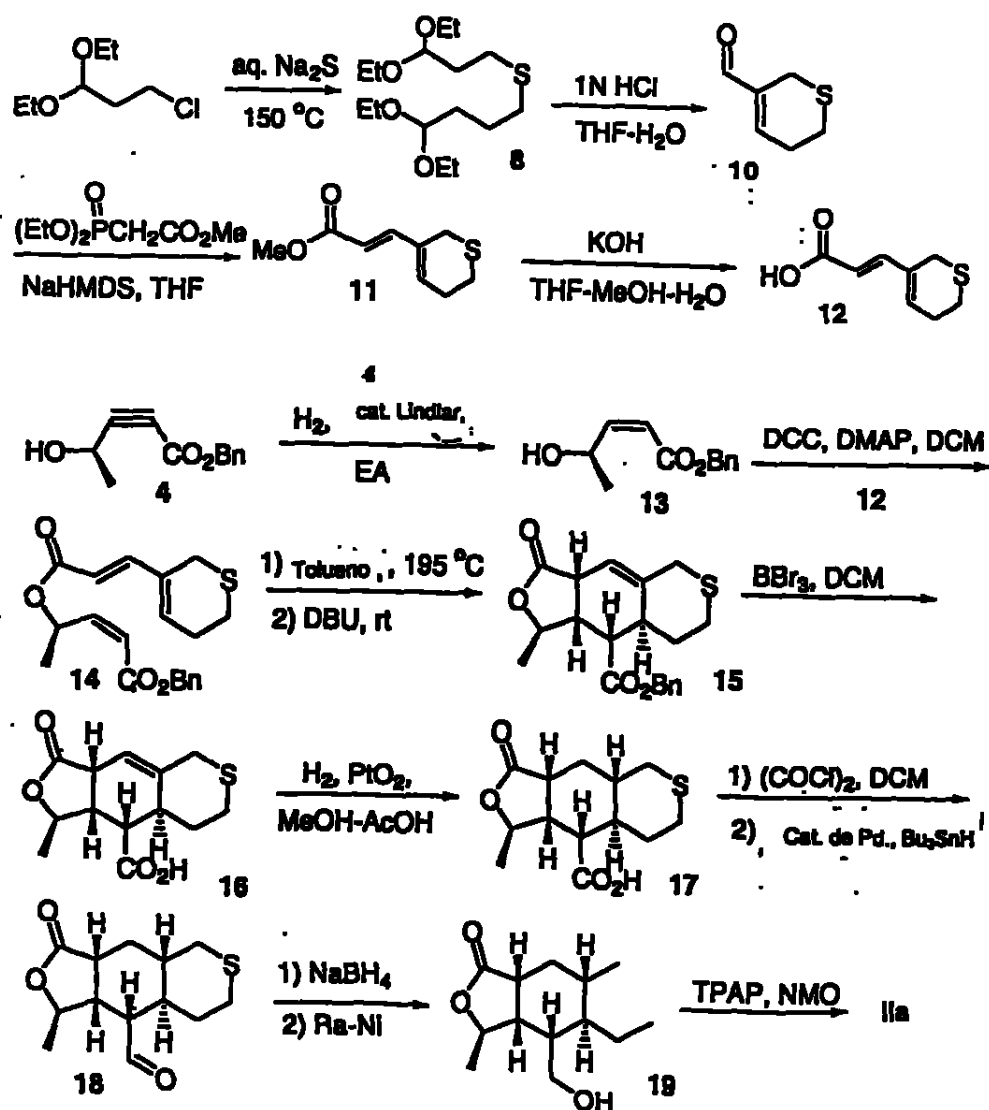
El alquino de fórmula 4, preparado por métodos conocidos, se esterifica con el ácido dienoico de la fórmula 3 usando condiciones convencionales para obtener el éster 5. La reducción selectiva del triple enlace de 5 usando catalizador Lindlar bajo hidrógeno proporciona el intermediario 6, el cual mediante 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 11 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.

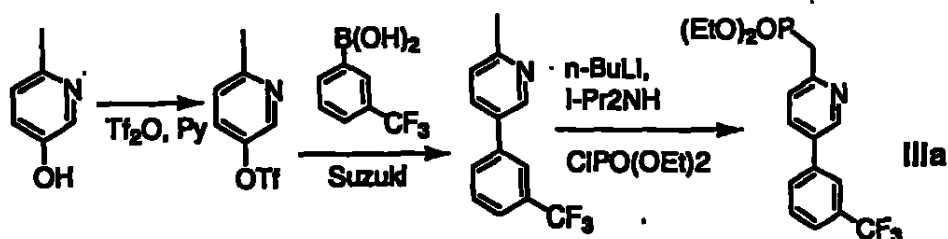
Esquema 2:



189
180

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 permutenato 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, IIIa.



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 $\text{Pd}(\text{O})$

189
181

bajo condiciones Suzuki. El producto resultante se convierte al fosfonato por tratamiento con n-butillitio seguido de apagado con clorofosfonato 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-protectado resultante se convierte al fosfonato tal como se describió anteriormente para preparar el intermediario IIIa. El intermediario triisopropilsilil-protectado 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.

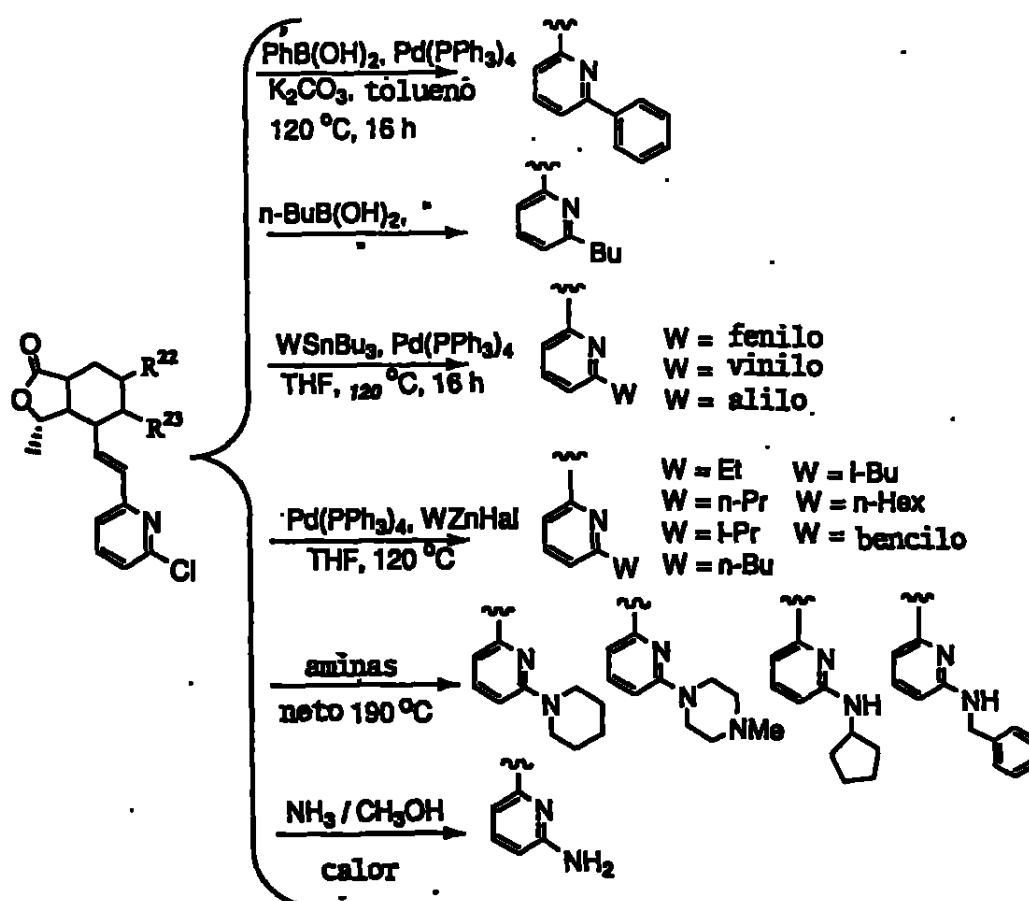
Los compuestos de la fórmula I en los cuales W es un grupo hidroxi sustituido (por ejemplo benciloxi) pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula I en los cuales W es hidroxi, por reflujo en un solvente apropiado tal como acetona con un compuesto halógeno-sustituido tal como bromuro de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

270
182

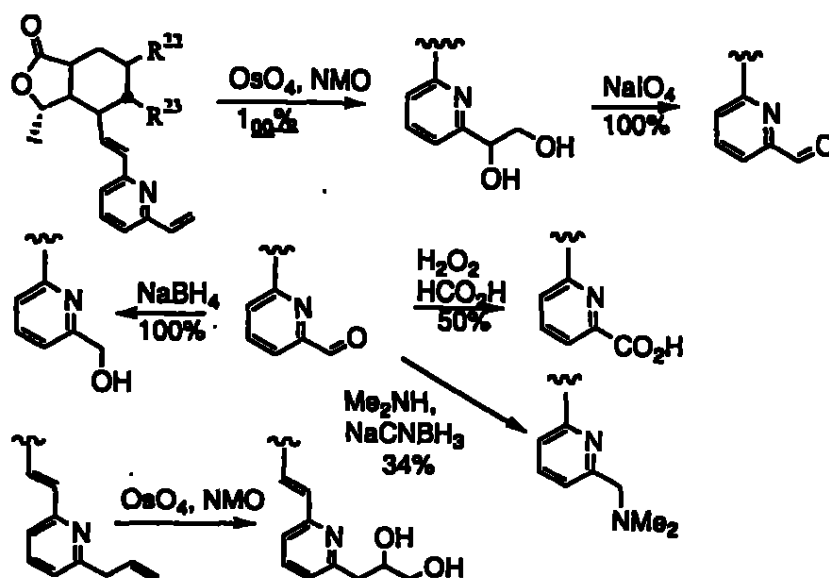
COOH, dimetilamino y -COH pueden prepararse tal como se muestra en el Esquema 4, donde el material de partida es un compuesto de fórmula I en el cual W es alquenilo. Los siguientes Esquemas 3 y 4 muestran condiciones de reacción bien conocidas para preparar varios compuestos W-sustituídos en los cuales X es -O-, Y es =O; R¹⁵ está ausente, R¹ es metilo, R², R³, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno H, B es -CH=CH-, y Het es 2-piridilo.

Esquema 3



183 36
191

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, R¹⁵ 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 -O-, Y es =O y R¹⁵ 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 -O-, Y es (H, OH), R¹⁵ 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 -O-, Y es =O y R¹⁵ está ausente, con un reactivo tal como DIBAL.

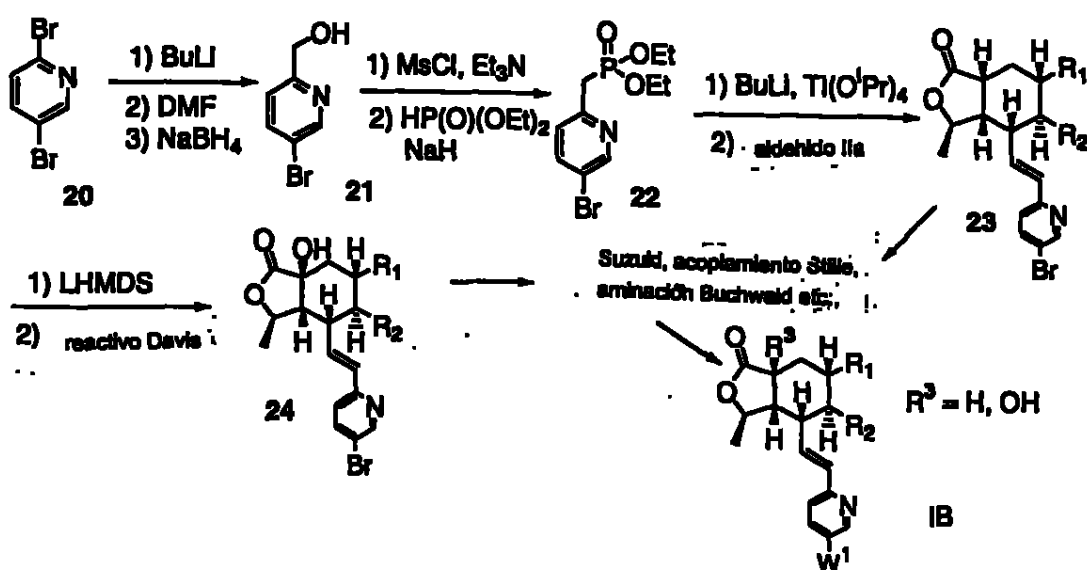
192
184

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 hidroxí 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 hidroxí 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 hidroxí 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.

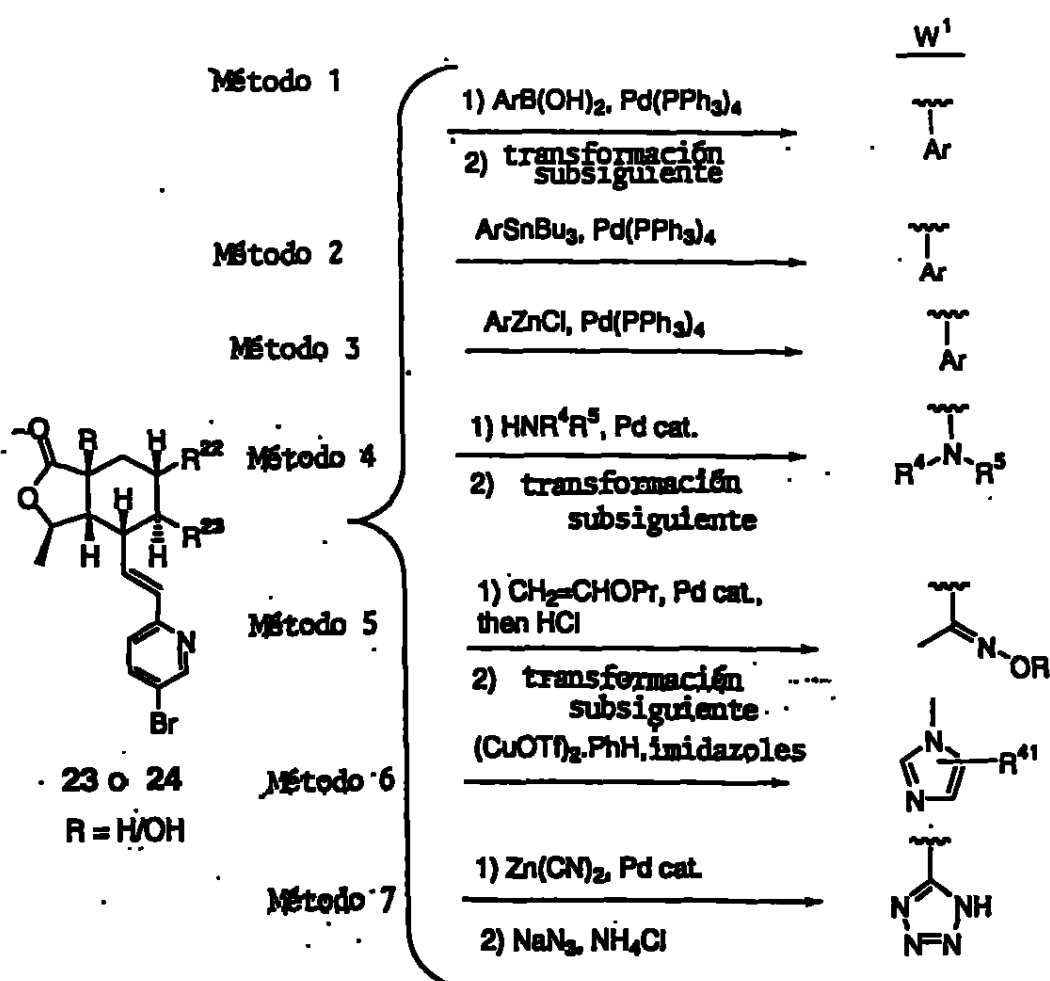
Esquema 5:



183
185

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:

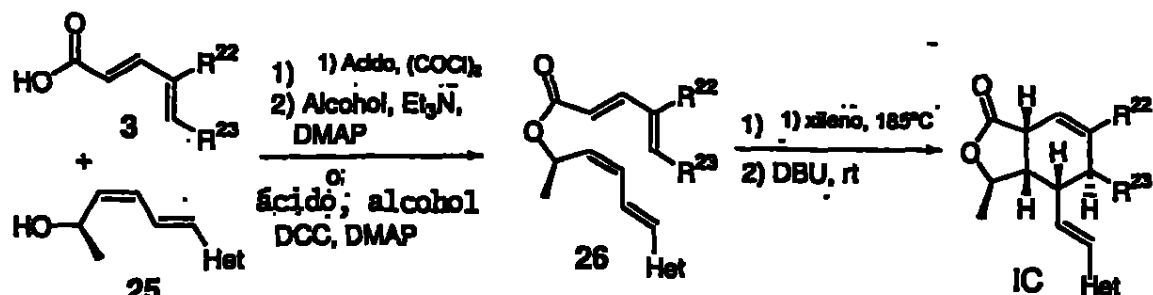


794
186

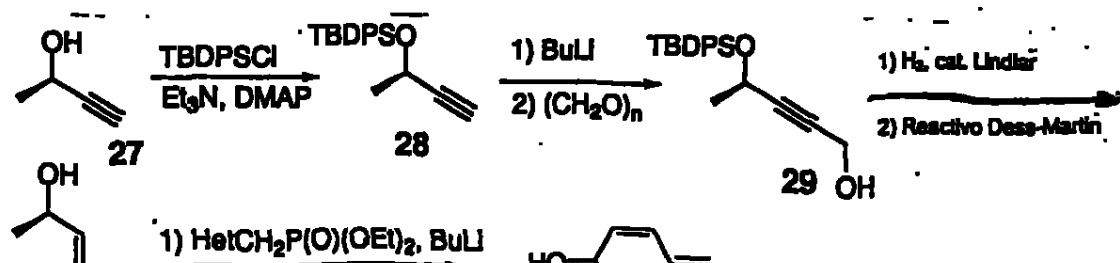
Tal como se muestra en el Esquema 6, el bromuro (23 ó 24) puede acoplarse con ácidos borónicos bajo condición de catálisis de paladio (método 1). Si el ácido borónico posee un grupo funcional, puede ser subsiguientemente transformado. De manera similar, los compuestos de aril-estaño (método 2), aril-zinc (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 dienoicos 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:

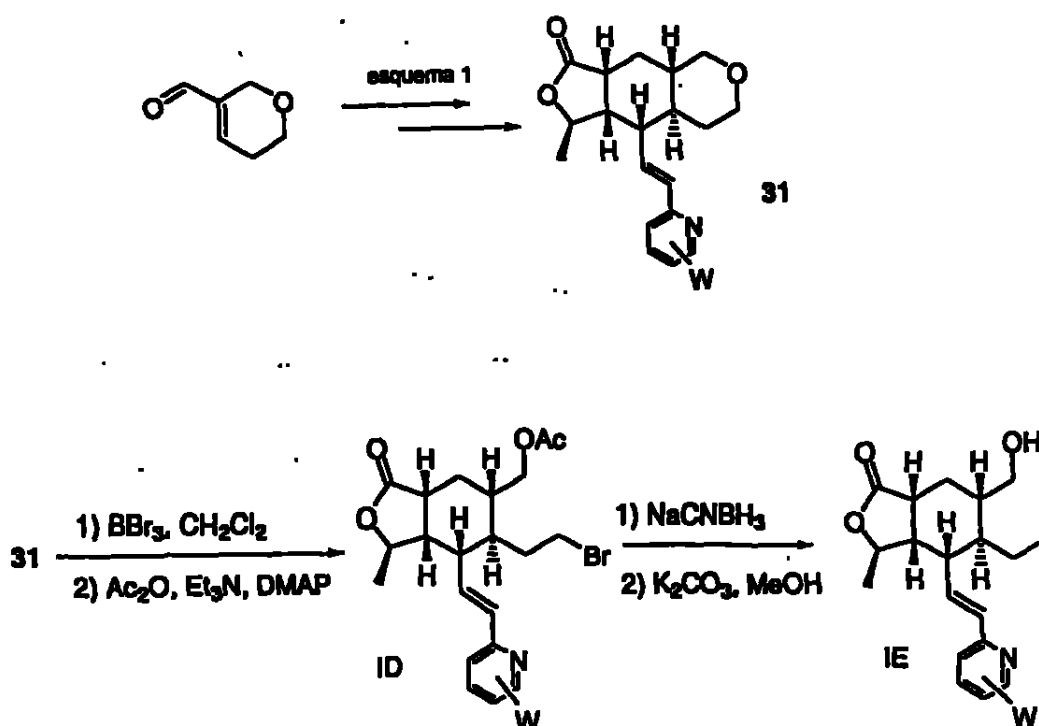


145
187

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:

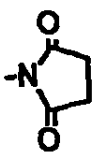


195
188

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 1D. La reducción de bromuro con NaCNBH_3 , seguido de desprotección con acetato, proporciona el alcohol 1E.

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
$-\text{COOH}$	$-\text{COO}^{\text{alquilo}}, -\text{COO}^{\text{bencilo}}, -\text{COO}^{\text{fenilo}},$
$>\text{NH}$	$>\text{NCO}^{\text{alquilo}}, >\text{NCO}^{\text{bencilo}}, >\text{NCO}^{\text{fenilo}},$ $>\text{NCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ $>\text{NC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3,$ $>\text{N-benzyl}, >\text{NSi}(\text{CH}_3)_3, >\text{NSi}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
$-\text{NH}_2$	
$-\text{OH}$	$-\text{OCH}_3, -\text{OCH}_2\text{OCH}_3, -\text{OSi}(\text{CH}_3)_3, -\text{OSi}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ o $-\text{OCH}_2^{\text{fenilo}},$

147
189

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.

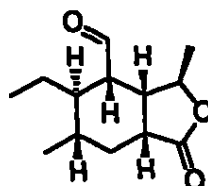
Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse en cualquier forma de dosificación oral convencional tal como cápsulas, tabletas, polvos, sellos, suspensiones o soluciones. Las formulaciones y las composiciones farmacéuticas pueden prepararse usando excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables 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.

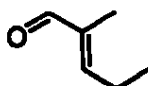
A continuación se dan ejemplos de preparación de materiales de partida y compuestos de fórmula I. En los procedimientos, se usan las siguientes abreviaturas. temperatura ambiente (rt), tetrahidrofurano (THF), éter etílico (Et_2O), metilo (Me), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), dimetilformamida (DMF), 4-dimetilaminopiridina (DMAP), 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida.

~~198~~
190

Preparación 1

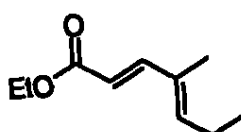


Etapla 1:



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

Etapla 2:



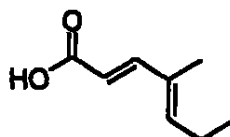
A una suspensión de 60% de NaH (7,42 g, 185,5 mmol, 1,3 eq) en 300 ml de THF a 0°C, se le agregó por goteo acetato de trietilfosfono (37 ml, 186,5 mmoles, 1,3 eq) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se agregó el producto de la Etapa 1 (14,0 g, 142,7 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 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⁺)

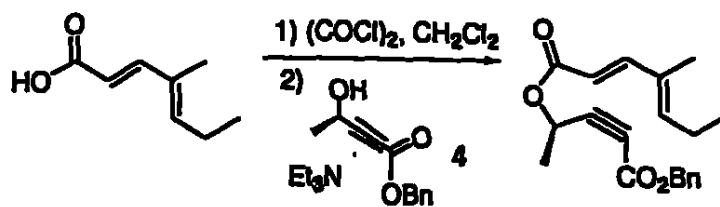
Etapla 3:



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), 2,28-2,19 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,04 (t, 3H, J = 7,6)

Etapla 4:



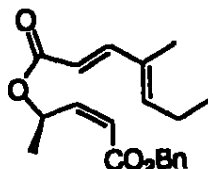
A una solución del producto de la Etapa 3 (2,0 g, 14, 3 mmoles) en CH₂Cl₂ (70 ml) se le agregó cloruro de oxalilo (2,5 ml, 28,7 mmoles, 2 eq) seguido de DMF (33 µl, 3 moles %). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se evaporó el solvente para dar el cloruro ácido crudo el cual 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 NaHCO₃ acuoso y

208
192

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.

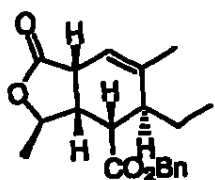
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7,38-7,33 (m, 6H), 5,93 (t, 1H, $J = 7,4$), 5,77 (d, 1H, $J = 15,6$), 5,62 (q, 1H, $J = 6,2$), 5,20 (s, 2H), 2,25-2,18 (m, 2H), 1,76 (d, 3H, $J = 0,4$), 1,58 (d, 3H, $J = 6,2$), 1,03 (t, 3H, $J = 7,4$)

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

205
193

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

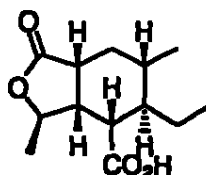
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7,38-7,34 (m, 5H), 5,45 (br s, 1H), 5,14 (ABq, $J = 12,0$, 22,8, 2H), 4,52 (dq, $J = 6,1$, 8,1, 1H), 3,26-3,23 (m, 1H), 2,87 (dd, $J = 9,4$, 4,6, 1H), 2,62 (dt, $J = 8,1$, 4,5, 1H), 2,54 (br s, 1H), 1,71 (t, $J = 1,2$, 3H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,50-1,44 (m, 1H), 1,20 (d, $J =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

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} = 64,4$ (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,

202
194

^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)

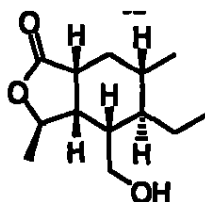
EM: 319,1 (MH^+ , DMSO)

Etapla 8:

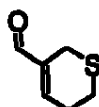
A una solución del producto de la Etapa 7 (490 mg, 2,04 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml) se le agregó cloruro de oxalilo (360 μl , 4,13 mmoles, 2 eq), seguido por 1 gota de DMF. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el solvente se extrajo para obtener el cloruro ácido crudo, el cual se disolvió en tolueno (20 ml) y se enfrió a 0°C . A esto se le agregó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)$ (236 mg, 0,20 mmol, 0,1 eq) seguido de Bu_3SnH (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, CDCl_3) 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

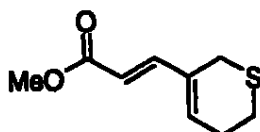


Etapla 1:



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

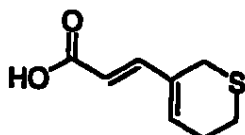
Etapla 2:



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:



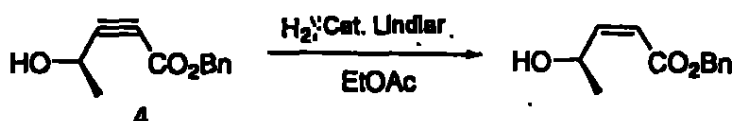
A una solución del producto de la Etapa 2 (13,0 g, 70,6 mmoles) en THF y MeOH (50 ml de cada uno) se le agregó a una solución de KOH (11,9 g, 212 mmoles, 3,0 eq.) en H₂O (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con H₂O (100 ml) y se acidificó con HCl 1N. La fase

95
204
196

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.

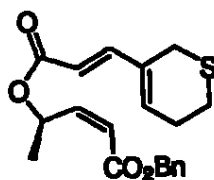
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,34 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,32 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,59, 2,55 (m, 2H).

Etapas 4:



A una solución de **4** (5,2 g) en EtOAc (120 ml) se agregó 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:

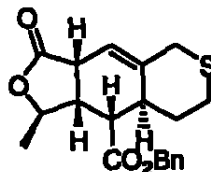


A una solución del producto de la Etapa 3 (2,45 g, 14,39 mmoles) en CH₂Cl₂ (60 ml) a 0°C se le agregó DCC (3,27 g, 15,85 mmoles, 1,1 eq.) seguido de DMAP (3,52 mg, 2,88 mmoles, 0,2 eq) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30

205
197

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), 2,56-2,52 (m, 2H), 1,41 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H)

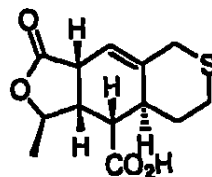
Etapa 6:



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)

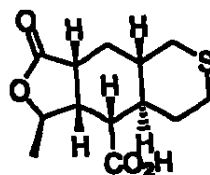
198
81
206

Etapas 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 vertió 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).

Etapas 8:

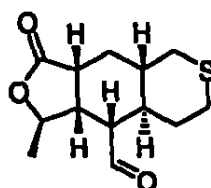


A una solución del producto de la Etapa 7 (500 mg, 1,86 mmoles) en MeOH (30 ml) se le agregó AcOH (3 ml) y PtO_2 (250 mg) y la suspensión se agitó bajo 40 Psi H_2 en un recipiente Parr durante 1,5 días. El catalizador se separó por filtración con una almohadilla de celite, la solución se concentró y 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

199 ft
207

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).

Etapa 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) 7 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, $J = 13,6, 6,0, 3,0$, 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).

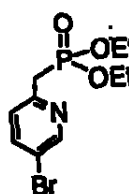
Etapa 10:

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

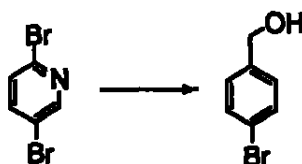
200
208

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, $J = 13,5, 8,1, 3,1$ 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



Etapla 1 :



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

Etapla 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 ~ - 30°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

269
201

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.

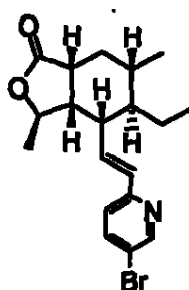
^1H RMN: 8,67 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J=8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,10 (s, 3H).

Etapas 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 3,17 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

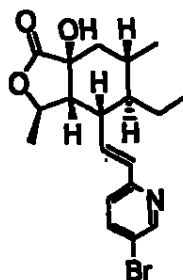


270
202

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



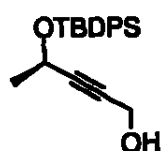
A una solución del producto de la Preparación 4 (7,2 g, 19 mmoles), en THF (100 ml) a -78°C se le agregó LHMDS 1M en THF (23 ml, 23 mmoles, 1,2 eq). La solución se agitó durante 30 minutos a -78°C, 30 minutos a 0°C y se enfrió nuevamente a -78°C. A esto se le agregó una solución de (1S)-(+)-(10-comforsulfonil)oxaziridina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

24
203

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



Etapas 1:

A una solución de (R)-(+)-3-butin-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.

Etapas 2:

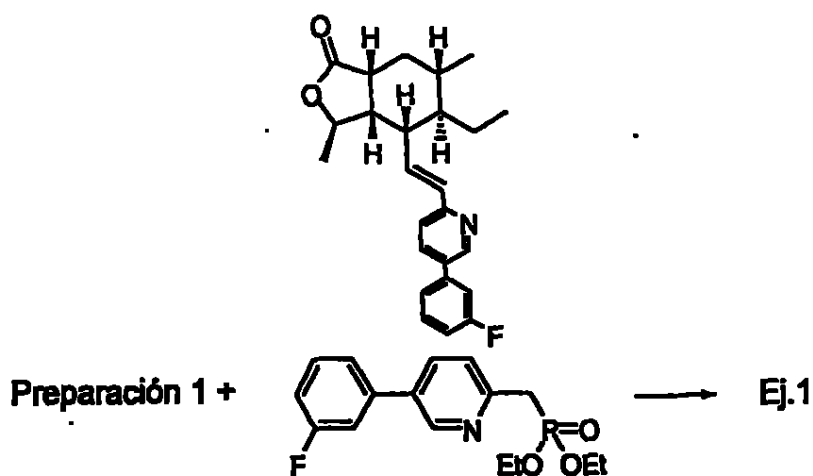
A una solución del producto de la Etapa 1 en THF (200 ml) a -78°C se le agregó 2,5M BuLi en hexanos (30,4 ml, 76 mmol, 1,1 eq.), se agitó la solución durante 1 hora y se agregó paraformaldehído sólido (4,15 g, 138 mmol, 2,0 eq.).

272
204

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 hexanós (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

213
205

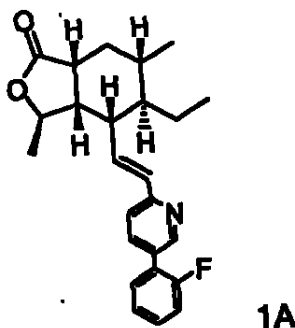
el THF. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml). La solución se secó sobre MgSO_4 , se concentró y el residuo resultante se cromatografió con 20% de EtOAc-hexano para proveer el compuesto del título (240 mg, 62%) en forma de una resina.

^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, 3,28. Hallado: C, 71,00; H, 6,96; N, 3,19.

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

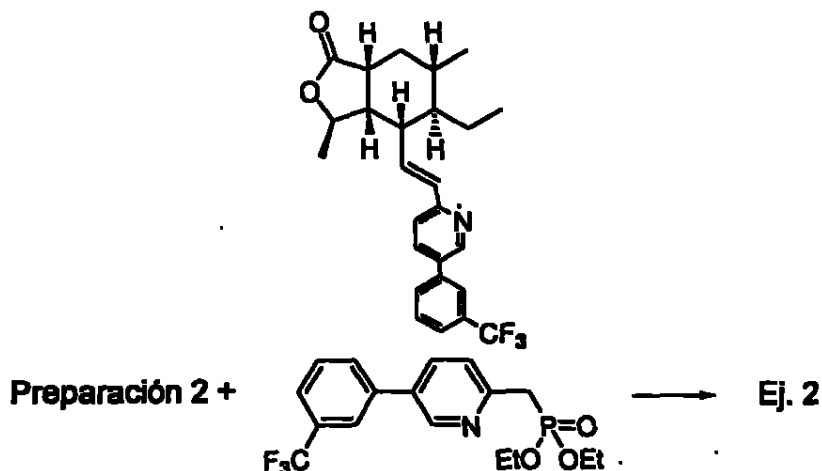


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,73 (bs, 1H), 7,84 (dt, $J = 2,0$, 8,0, 1H), 7,44 (dt, $J = 1,7$, 7,7, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,25 (dt, $J = 7,6$, 1,1, 1H), 7,18 (ddd, $J = 10,6$, 8,4, 1,2, 1H), 6,62 (dd, $J = 15,1$, 8,6, 1H), 6,56 (d, $J = 15,1$, 1H), 4,79-4,72 (m, 1H), 2,71-2,61 (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.

206
214

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.

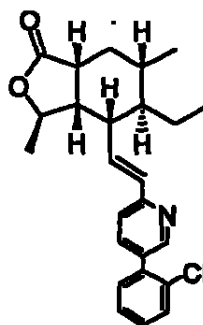
En otro frasco que contenía el fosfonato (210 mg, 0,56 mmol, 3,3 eq.) en THF (1,5 ml) a 0°C se agregó una solución 2M de BuLi en hexanos (224 μl , 0,56 mmol, 3,3 eq.) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se agregó una solución del aldehído anterior en 1,5 ml de THF y la mezcla se agitó a 0°C durante 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, $J = 8,4, 2,6$

215
207

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:

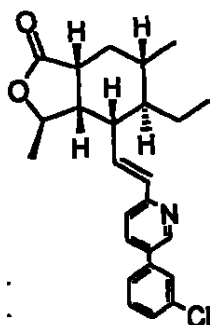


Ejemplo 3

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

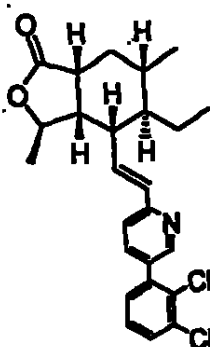


Ejemplo 4

^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,

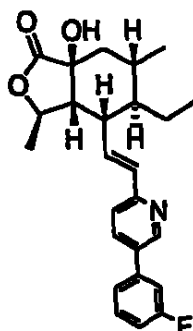
247
209

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



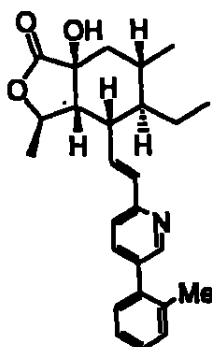
A una solución del producto del Ejemplo 1 (540 mg, 1,37 mmol) en THF (8 ml) a -78°C se le agregó una solución de LHMDS 1M en THF (1,65 ml, 1,65 mmol, 1,2 eq.). La solución se agitó a -78°C durante 15 minutos y a 0°C durante 30 minutos. Se enfrió nuevamente a -78°C y se agregó una solución de (1S)-(+)-(10-canforsulfonil)oxaziridina (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 = 8,0, 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.

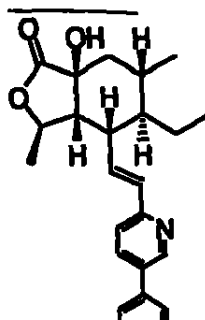
Usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

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).

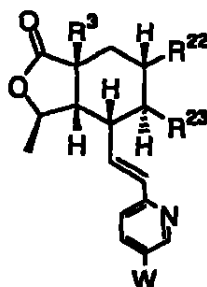
Ejemplo 8



219
211

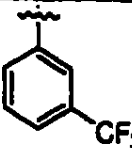
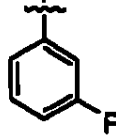
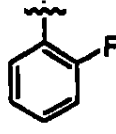
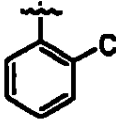
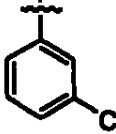
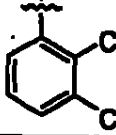
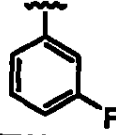
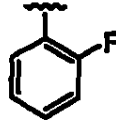
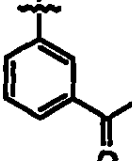
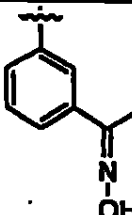
^1H RMN: 8,80 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,47 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,65-6,55 (m, 2H), 4,67-4,60 (m, 1H), 3,56 (br s; 1H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,34 (dd, $J = 9,6, 5,6$ Hz, 1H), 1,87-1,80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

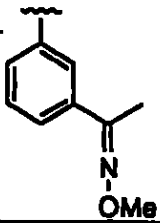
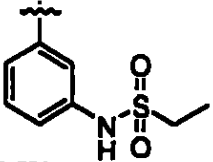
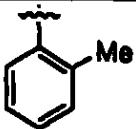
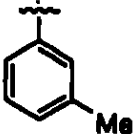
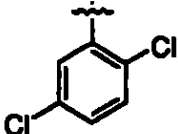
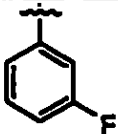
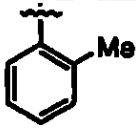
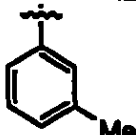
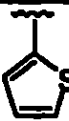
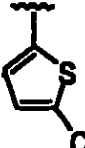
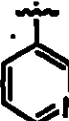


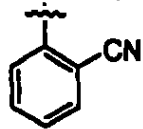
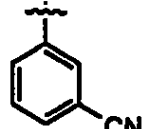
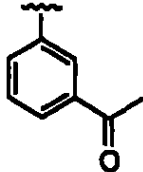
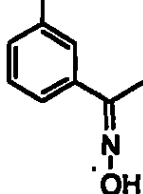
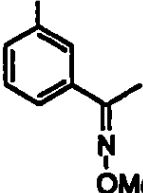
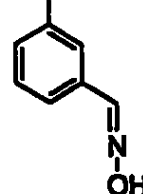
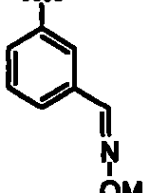
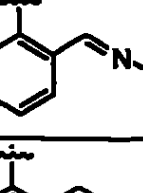
donde R^3 , R^{22} , R^{23} y W son tal como se han definido en la siguiente tabla (Me es metilo, Et es etilo y Ph es fenilo):

220
212

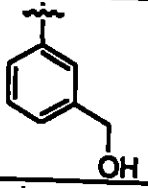
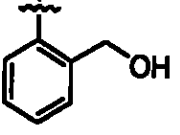
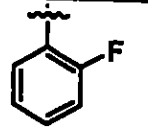
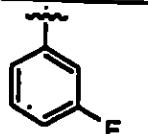
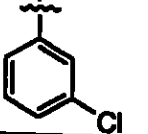
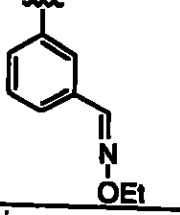
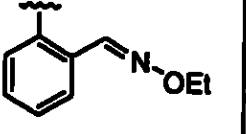
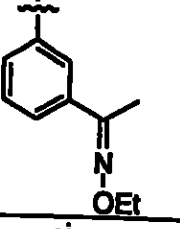
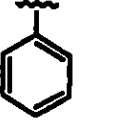
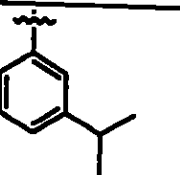
El.	R ¹	R ²	R ³	W	Datos Analíticos
8B	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 444.2165
8C	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 394.2184
8D	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 394.2184
8E	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 410.1891
8F	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 410.1887
8G	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 444.1491
8H	H	H	Ph		HRMS (MH ⁺) 428.2026
8I	H	H	Ph		HRMS (MH ⁺) 428.2027
8J	H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

213 221

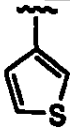
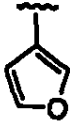
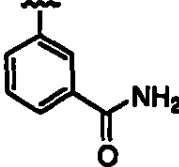
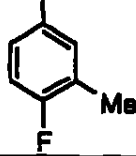
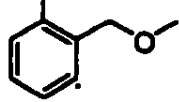
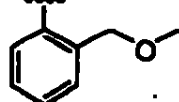
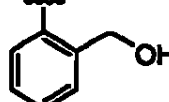
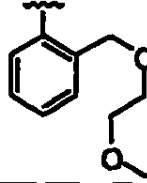
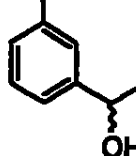
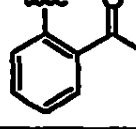
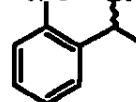
8L	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 447.2648
8M	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 483.2319
8N	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 390.2441
8O	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 390.2437
8P	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 444.1490
8Q	Me	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 408.2346
8R	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 406.2380
8S	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 406.2376
8T	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 398.1788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

723
215

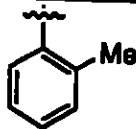
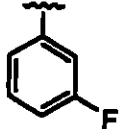
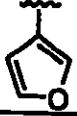
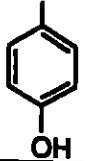
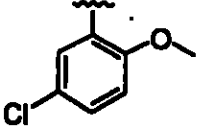
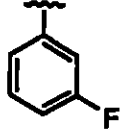
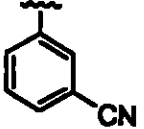
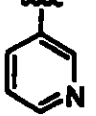
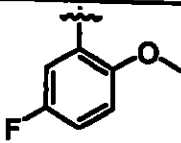
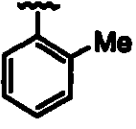
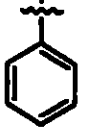
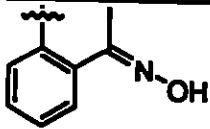
8AG	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 422.2332
8AH	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 422.2332
8AI	H	H	Et		HRMS (MH ⁺) 380.2028
8AJ	H	Ph	Me		MS (MH ⁺) 442.1
8AK	H	Ph	Me		MS (MH ⁺) 458.1
8AL	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 463.2589
8AM	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 463.2593
8AN	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 477.2750
8AO	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 392.2227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

216 th
224

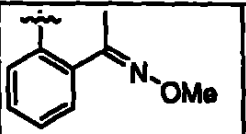
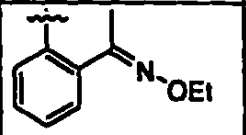
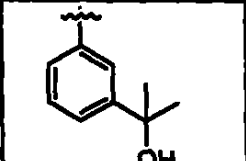
8AQ	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 398.1788
8AR	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 382.2020
8AS	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 435.2282
8AT	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 424.0945
8AU	OMe	Me	Et		MS (MH ⁺) 450.1
8AV	OH	Me	Et		MS (MH ⁺) 436.1
8AW	OMe	Me	Et		MS (MH ⁺) 436.1
8AX	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 480.2752
8AY	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 436.2489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

223

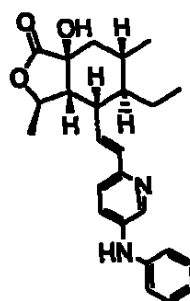
217

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

218 71 826

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

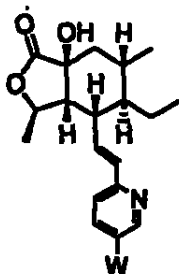


22A
219

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-(díciclohexilfosfino)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%.

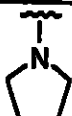
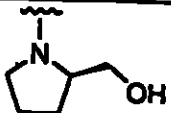
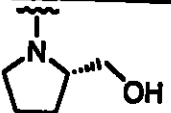
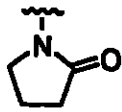
¹H RMN: 8,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,8, 8,5 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 0,9, 8,5 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 10,4, 15,6 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,43 (br s, 1H), 2,79-2,76 (m, 1H), 2,31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

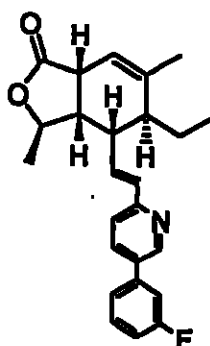


donde W es tal como se ha definido en la tabla:

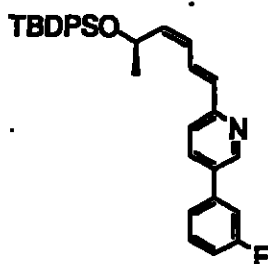
22A
220

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:



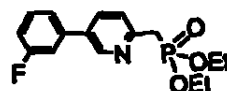
22x
221

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

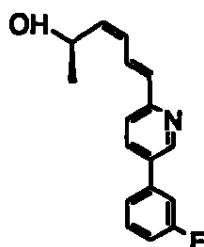
mmol, 1,3 eq.) en THF (30 ml) a 0°C se le agregó 60% de NaH en aceite mineral (480 mg, 12,0 mmol, 1,3 eq.) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A esto se le agregó una solución del producto de la Etapa 2 en THF (15 ml) y después de 1 hora de agitación a 0°C, se diluyó con NH₄Cl acuoso (200 ml). Se 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

220
222

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), 7,73-7,66 (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).

Etapas 4:

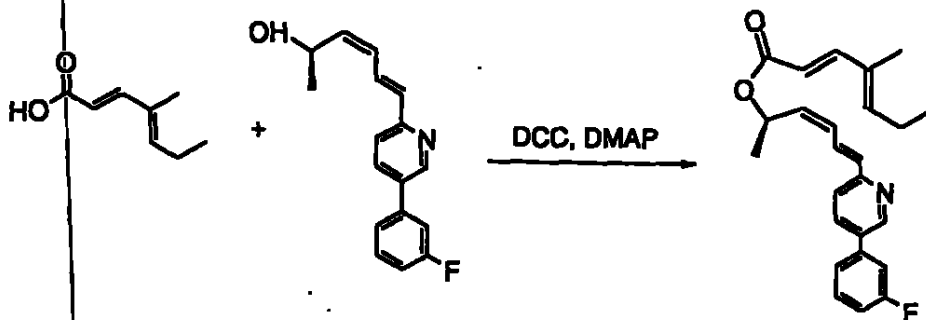


A una solución de éter silílico (4,0 g, 7,86 mmol) en THF (30 ml) a 0°C se le agregó TBAF 1M en THF (11,8 ml, 11,8 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se diluyó con NH₄Cl acuoso (150 ml), el THF se evaporó y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄, 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).

221
223

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:

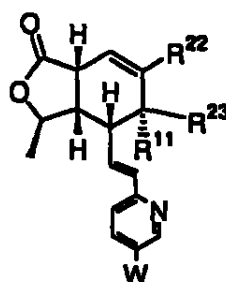
Una solución del tetraeno de la Etapa 5 (130 mg) en tolueno (10 ml) se agitó en un tubo sellado a 185°C durante 7 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó con 10 μl de DBU durante 3 horas. La solución se concentró y purificó por cromatografía evaporativa para proporcionar 63 mg (49%) de resina.

^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,

232
224

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

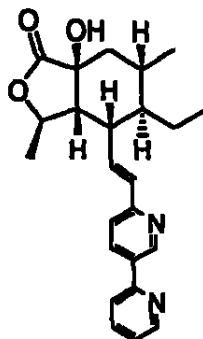


en la cual R¹¹, R²², R²³ y W son tal como se han definido en la tabla (Me es metilo, Et es etilo, Bn es bencilo):

Id	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

223
225

Ejemplo 11

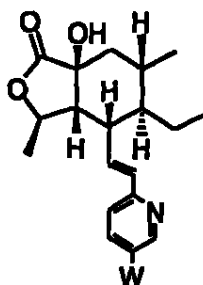


Una solución de la Preparación 4 (100 mg, 2-(tri-n-butilestannil)piridina (292 mg) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (31. mg) en tolueno (5 ml) en un tubo sellado se hizo burbujear con N_2 y se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla se diluyó con NH_4Cl acuoso, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO_4 , 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:

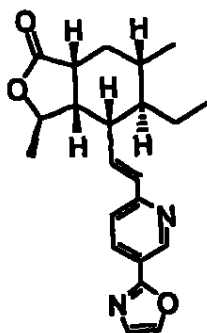
234
226



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

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

Ejemplo 12



Etapas:

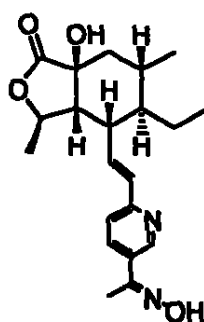
Etapas 1: A una solución de oxazol (75 μ l, 1,1 mmol) en THF (2 ml) a -78°C se le agregó una solución de 2,5 M BuLi en hexanos (465 μ l, 1,2 mmol, 2,2 eq.) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esto se le agregó 0,5 M de ZnCl_2 en Et_2O (4,3 ml, 2,2 mmol), 4 eq.) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C y 30 minutos a 0°C .

225
227

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 refluxó 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



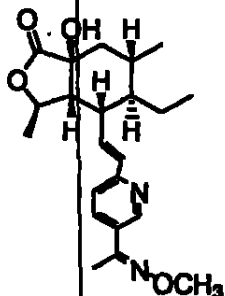
Etapa 1: Una solución de la Preparación 5 (60 mg, 0,15 mmol), Et_3N (26 μl , 0,19 mmol, 1,2 eq.), bis(difenilfosfino)propano (3 mg, 7 μmol , 5 mol%), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,7 mg, 7,6 μmol , 5 mol%) y éter vinil n-propílico (85 μl , 0,76 mmol, 5 eq.) en DMF (1,5 ml) en un tubo sellado se calentó 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

226
228

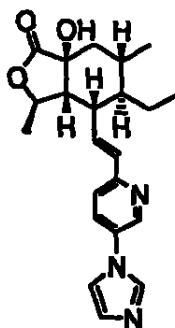
temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con NH_4Cl acuoso (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar 13 mg del compuesto del título 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

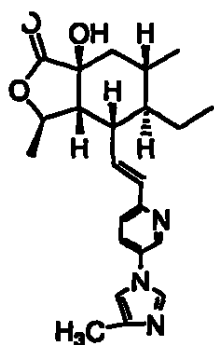


Una mezcla de la Preparación 5 (100 mg, 0,25 mmol), imidazol (35 mg, 0,51 mmol, 2,0 eq.), un complejo de cobre(I)trifluorometansulfonato benceno (13 mg, 0,026 mmol, 0,1 eq.), 1,10-fenantrolina (46 mg, 0,26 mmol, 1 eq.), dibencilidenoacetona (6 mg, 0,026 mmol, 0,1 eq.) y Ca_2CO_3 (125 mg, 0,38 mmol, 1,5 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,

23A
229

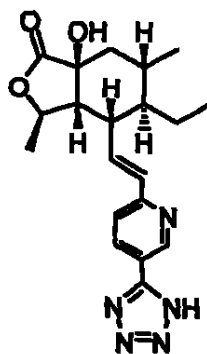
se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar 43 mg (44%) del compuesto del título. HRMS: 382,2133 (MH⁺), calculado 382,2131.

Usando un procedimiento similar, se preparó el siguiente compuesto:



Ej. 14-2: HRMS: 396,2286 (MH⁺).

Ejemplo 15

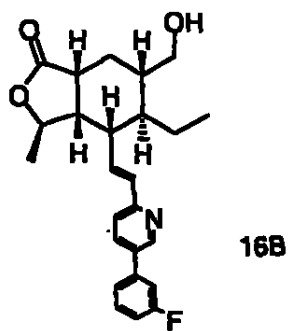
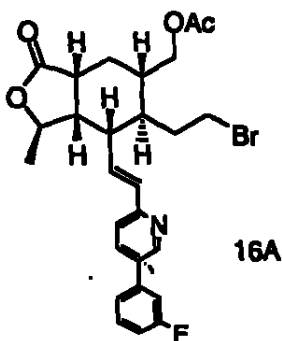


Una mezcla de la Preparación 5 (1,0 g, 2,54 mmol), Zn(CN)₂ (300 mg, 2,56 mmol, 1 eq.), Pd₂(dba)₃ (116 mg, 0,13 mmol, 5 mol%) y difenilfosfinoferrocina (170 mg, 0,31 mmol, 12 mol%) en DMF (10 ml) y H₂O (100 μl, 1 vol%) en un tubo sellado se hizo burbujear con argón y se calentó a 120°C durante 5 horas. 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 arilcianida.

227
230

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



Etapas 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

231
231

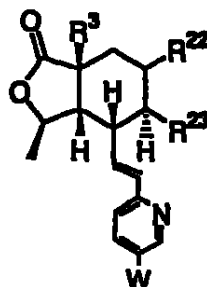
ml), y salmuera. La solución se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se evaporó, y el residuo se cromatógrafió con 40% de EtOAc-hex para obtener 350 mg (56%) del Ejemplo 16-A en forma de una espuma blanca. HRMS: 530.1336, calculado 530.1342.

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



240
232

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

244
233

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 $\frac{1}{4}$ ", 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	108	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.

240
234

**Procedimiento de Ensayo In vitro para los Antagonistas Receptores de Trombina:
Preparación de [^{3} H]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 tritado ([^{3} H]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 [^{3} H]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

88.
243
235

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 ditiotreitol 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.289620) a un volumen final de ensayo

234
236

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 triton (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 Agregacion 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 μ g/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. 809-814.

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/KI 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

Cl/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).

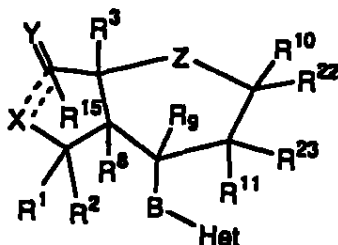
Usando los procedimientos de ensayo descriptos más arriba, se descubrió que los compuestos representativos de la fórmula I tenían valores CI_{50} receptores de trombina (es decir, la concentración a la cual se observó una inhibición del 50% del receptor de trombina) de 1 a 1000 nM, preferiblemente 1-100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

241
249

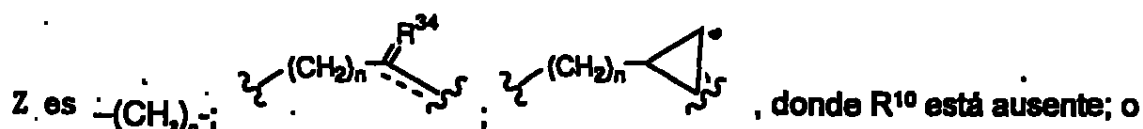
REIVINDICACIONES

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,

242

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, -SOR¹⁸, -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-; hidroxí(C₁-C₈)alquilo; dihidroxí(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-

25
243

C_6)alquiltio; $-C(O)NR^4R^5$; $-OCHR^5$ -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 alquileo 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 $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ 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, hidroxil (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 $-(CH_2)_{n3}-$, $-CH_2-O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2-NR^8-$, $-C(O)NR^8-$, $-NR^8C(O)-$,

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

252

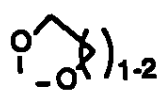
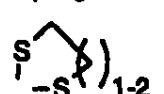
244

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_8 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_8), 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_8) 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_8 , -NR¹⁸R¹⁹ o -OR¹⁷ cuando el enlace está ausente;

o Y es  $_{1-2}$ o  $_{1-2}$ y R^{15} es H o alquilo C_1-C_8 ;

R^{18} es alquilo inferior C_1-C_8 , fenilo o bencilo;

R^{17} , R^{18} y R^{19} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_8 , fenilo, bencilo;

R^{20} es H, alquilo C_1-C_8 , fenilo, bencilo, -C(O)R⁸ o -SO₂R⁸;

R^{21} representa de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃, -OCF₃, halógeno, -NO₂, alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , alquilamino (C_1-C_8), di((C_1-C_8)alquilo)amino, amino(C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)-alquilamino(C_1-C_8)alquilo, di-((C_1-C_8)alquilo)-amino(C_1-C_8)alquilo, hidroxí- (C_1-C_8)alquilo, -COOR¹⁷, -COR¹⁷, -NHCOR¹⁸, -NHSO₂R¹⁸, -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_8)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,

253
245

$-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{30}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, 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^{28} - (C_3-C_7) cicloalquiloxi, R^{28} - (C_3-C_7) ciclo-alqueniloxi, R^{28} - (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 $-\text{SO}_2-$, 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^{28} - (C_3-C_7) cicloalquiloxi, R^{28} - (C_3-C_7) ciclo-alqueniloxi, R^{28} - (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^{28} es 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alcoxi (C_1-C_8) ;

254
246

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)alquilo)C(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;

247 too
255

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 $-NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$, $-NR^{30}C(O)NR^{31}R^{32}$, $-NHOSO_2R^{30}$ o $-NHCOOR^{17}$;

R^{44} es H, alcoxi C_1-C_8 , $-SOR^{18}$, $-SO_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, 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_8 , aril(C_1-C_8)alquilo, aril(C_2-C_8)alquenilo, heteroaril(C_1-C_8)alquilo, heteroaril(C_2-C_8)alquenilo, hidroxil(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 , $-COOR^{18}$ 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).

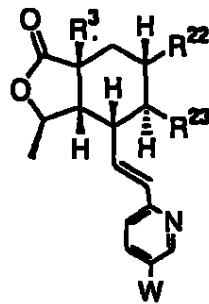
3. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 donde la doble línea de puntos representa un enlace simple, X es $-O-$ y Y es $=O$.

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} -arilhidroxil(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.

256
248

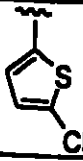
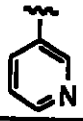
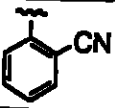
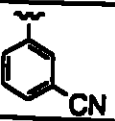
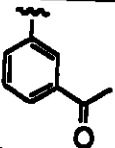
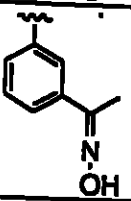
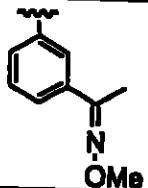
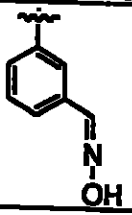
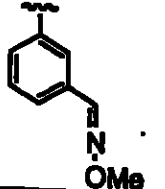
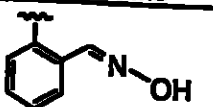
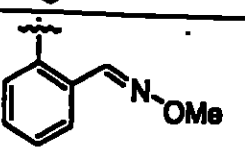
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmula



en la cual R³, R²², R²³ y W son tal como se definen en la tabla siguiente (Me es metilo, Et es etilo, Ac es acetilo y Ph es fenilo):

R³	R²²	R²³	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	

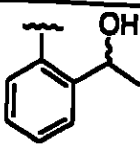
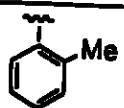
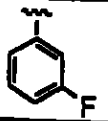
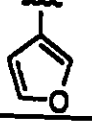
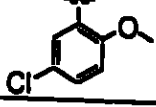
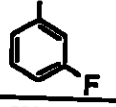
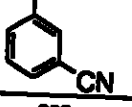
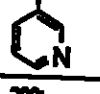
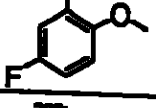
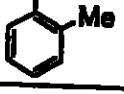
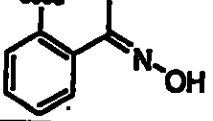
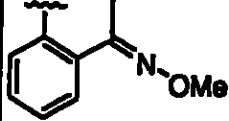
257
249

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	

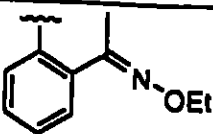
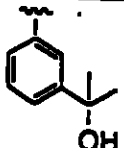
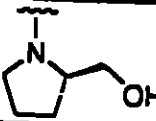
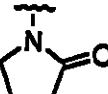
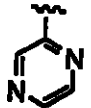
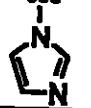
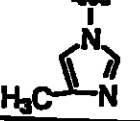
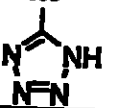
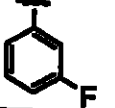
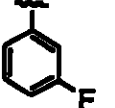
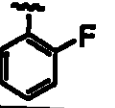
258
250

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	

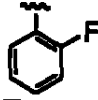
254
251

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	

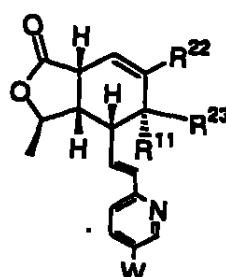
280
252

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	-CH ₂ -OAc	-(CH ₂) ₂ -Br	
H	-CH ₂ -OH	Et	
H	-CH ₂ -OH	Et	

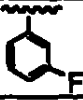
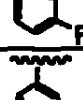
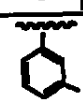
261
253

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	

252
254

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.

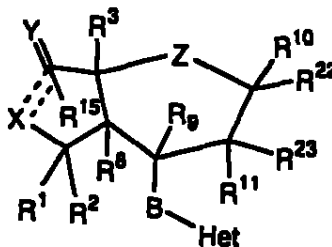
11. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar aterosclerosis, restenosis, hipertensión, angina pectoris, arritmia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, glomerulonefritis, apoplejía trombótica, apoplejía tromboembólica, enfermedades vasculares 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

263
255

RESUMEN

Compuestos heterocíclico-sustituidos que tienen la fórmula



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

Z es $-(CH_2)_n-$; $-(CH_2)_n-$ con un doble enlace opcional a R^{34} ; $-(CH_2)_n-$ con un anillo opcional, en la cual R^{10} está ausente, o

$-(CH_2)_n-$ con un anillo opcional, 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;

264
256

B es $-(CH_2)_{n_3}$, donde n_3 es 0-5, $-CH_2-O-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-NR^8-$, $-C(O)NR^8-$, $NR^8C(O)-$, , alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido;

X es $-O-$ o $-NR^8-$ 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 descrito en la memoria. También se han descrito composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y su uso como antagonistas receptores de trombina y aglutinantes para los receptores cannabinoides.

HH
266
157

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 045/03 de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 21 de enero de 2003 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =

Traspaso de solicitud de patente para "Antagonistas de los receptores de trombina" a SCHERING CORPORATION. Certificación notarial suscrita por Norma Gallina, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

MARIA TERESA LARA E.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE JUSTICIA

Expediente CV01185K

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey }
 }
Condado de Morris }

Por el presente certifico que adjunta se encuentra una copia fiel del Traspaso original de los inventores a **SCHERING CORPORATION** de una solicitud de patente titulada **"ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE TROMBINA"**, Traspaso que fue firmado por Samuel Chackalamannil, Mariappan V. Chelliah y Yan Xia el 18 de mayo de 2001.

Fecha: 4 de diciembre de 2002

(Sello notarial
en relieve)

(Fdo.) Norma Gallina

Norma Gallina
Notario Público de Nueva Jersey
MI comisión expira el 27 de junio de 2005

267
258

(Conjunto)

EXP. DE PATENTE: CV01185K1

TRASPASO

Por contraprestación válida y vallosa pagada a nosotros, (1) Samuel Chackalamannil, (2) Marlappan V. Chelliah y (3) Yan Xia, residentes respectivamente en (1) East Brunswick, Nueva Jersey, (2) Edison, Nueva Jersey, y (3) Edison, Nueva Jersey por **SCHERING CORPORATION**, sociedad constituida en virtud de las leyes del estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, con sede principal en 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, Nueva Jersey 07033, Estados Unidos de América (en adelante denominada la "CESIONARIA"), cada uno de nosotros por el presente vende, cede y traspasa a dicha **CESIONARIA** todo nuestro derecho, título e Interés en todos los países del mundo en y sobre todos y cada uno de nuestros Inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE TROMBINA y oficialmente Identificada* por la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos como la Solicitud Número 09/880,222 presentada el 13 de junio de 2001 y/o por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual como la Solicitud de Patente Internacional Número PCT/US01/19025, presentada el 13 de junio de 2001, en y sobre el derecho a presentar solicitudes de patente a nombre de la CESIONARIA, su designada, o a nombre de todos y cada uno de nosotros, a su elección, para los Inventos y descubrimientos anteriores en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en los antedichos países, derivados de la solicitud de patente anteriormente Identificada, conforme a la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, la Convención Interamericana relacionada con Inventos, Patentes, Diseños y Modelos Industriales y cualquier otro acuerdo Internacional del cual los Estados Unidos sean actualmente o lleguen a ser signatarios en un futuro, en y sobre todas y cada una de las Patentes que se

TERESA LABA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO

268
259

expidan en virtud de cualquiera de las solicitudes de patente anteriores, en y sobre cualquier solicitud que reclame beneficios de prioridad sobre una solicitud de patente provisional u otras solicitudes presentadas sobre tales inventos, y en y sobre cualquier continuación, división, reexpedición, renovación y prórroga de cualquiera de tales Patentes, las cuales serán mantenidas y disfrutadas por dicha **CESIONARIA**, sus sucesores, cesionarios y otros representantes legales, en la medida de los términos para los cuales puedan expedirse Patentes, tan plena y totalmente como habrían sido mantenidas y disfrutadas por nosotros de no haberse efectuado este traspaso y venta.

Y por la presente pactamos y acordamos que en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la **CESIONARIA**, suscribiremos y entregaremos todos y cada uno de los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre los inventos y descubrimientos, las solicitudes de patente y las Patentes anteriores y las continuaciones, divisiones, reexpediciones, renovaciones y prórrogas de las mismas en cabeza de la **CESIONARIA**, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales, incluidos el otorgamiento y la obtención de todos y cada uno de los documentos adicionales en los que consten este traspaso y venta que puedan ser necesarios o convenientes para registrar los mismos ante la Oficina de Patentes de cualquier país que se requiera, y que, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la **CESIONARIA**, otorgaremos cualesquiera solicitudes de patente adicionales o divisionales para tales inventos y descubrimientos, o cualquier parte o partes de los mismos, y solicitudes de patentes de confirmación, registro e Importación basadas en tales Patentes y en Patentes que se deriven de tales solicitudes adicionales o divisionales y reexpediciones, renovaciones y prórrogas de las mismas, y haremos todos los juramentos y declaraciones apropiados, y realizaremos todos los actos lícitos requeridos para obtener los mismos o para colaborar en ello, sin otra

MARIA TERESA LARA E.
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION No. 07810
DE MINISTERIO

260
269

compensación, pero por cuenta de la **CESI NARIA**, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

*Por la presente autorizamos a la **CESIONARIA** a Insertar en este instrumento el Número de Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud de Patente cuando se le notifiquen oficialmente.

Dado a los 18 días del mes de mayo de 2001.

(Fdo.) Samuel Chackalamannil L.S.
Samuel Chackalamannil

Dado a los 18 días del mes de mayo de 2001.

(Fdo.) Marlappan V. Chelliah L.S.
Marlappan V. Chelliah

Dado a los 18 días del mes de mayo de 2001.

(Fdo.) Yan Xia L.S.
Yan Xia

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01610
DE MINISTERIO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por: Norma Gallina
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/timbre de: Norma Gallina, Notario

CERTIFICADO

5. en Trenton, Nueva Jersey

2A 26i

- 6. el día 13 de diciembre de 2002
- 7. por: John E. McCormac, CPA, Tesorero de Nueva Jersey
- 8. No. A163088
- 9. Sello/Timbre
- 10. Firma

(Sello del
Tesorero de Nueva Jersey

(Fdo.) John E. McCormac

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

Maria Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

27th J7

262

APOSTILLE

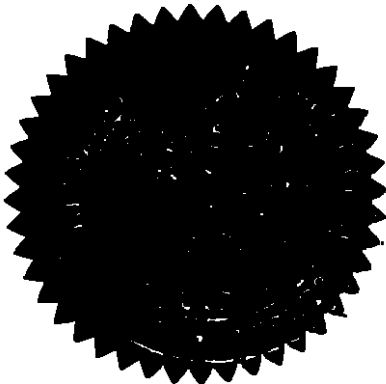
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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 13TH DAY OF DECEMBER 2002
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A163088
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

John E McCormac



17
263

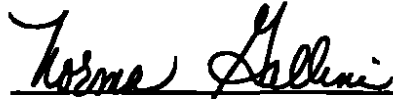
Case CV01185K

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey }
 }
County of Morris }

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment from the inventors to **SCHERING CORPORATION**, of a patent application entitled, **"THROMBIN RECEPTOR ANTAGONISTS"**, said Assignment having been executed by Samuel Chackalamannil, Mariappan V. Chelliah and Yan Xia on May 18, 2001.

Date: December 4, 2002



Norma Gallina
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 27, 2005

(Seal)

(Joint)

PATENT CASE: CV01185K1

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration paid to us, (1) Samuel Checkalamanni, (2) Marleppan V. Chelliah, and (3) Yan Xia, respectively residing at (1) East Brunswick, New Jersey and (2) Edison, New Jersey, and (3) Edison, New Jersey by SCHERING CORPORATION, a corporation organized under the laws of the State of New Jersey, United States of America, having its principal office at 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, United States of America, (hereinafter called "ASSIGNEE"), we each do hereby sell, assign and transfer to said ASSIGNEE each of our entire right, title and interest in all countries of the world in and to any and all of our inventions and discoveries described in the patent application entitled THROMBIN RECEPTOR ANTAGONISTS and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as Application Number 09/880,222 filed on June 13, 2001, and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number PCT/US01/19025 filed on June 13, 2001, in and to the right to file patent applications in the name of ASSIGNEE, its designee, or in any or all of our names, at its election, on the aforesaid inventions and discoveries in all countries of the world, together with all rights of priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and under any other international arrangement to which the United States now is or hereafter becomes a signatory, in and to any and all Letters Patent that issue on any of the aforesaid patent applications, in and to any applications claiming priority benefits to a provisional patent application or other applications filed on said inventions, and in and to any continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof of any of said Letters Patent, the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEE, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which a Letters Patent therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

And we hereby covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, and Letters Patent and continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute any additional or divisional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and applications for patents of confirmation, registration and Importation based on said Letters Patent and on Letters Patent issuing from said additional or divisional applications and reissues, renewals and extensions therefor, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for

265

procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

*We hereby authorize ASSIGNEE to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.

Executed this 18th day of May, 2001.

Samuel Checkalamanni L.S.
Samuel Checkalamanni

Executed this 18th day of May, 2001.

Marlappan V. Chelliah L.S.
Marlappan V. Chelliah

Executed this 18th day of May, 2001.

Yan Xia L.S.
Yan Xia

RAISBECK, LARA, RODRÍGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, Piso 4
TELÉFONO: (57-1) 332-2800
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
WWW.BAKERINFO.COM
OFFICE.BOGOTA@BAKERNET.COM

266
273.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
División de Nuevas Creaciones

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente No. 02.112.091
Solicitud de Patente de Invención Titulada:
"ANTAGONISTAS RECEPTORES DE TROMBINA".
Solicitante: SCHERING CORPORATION

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ, actuando en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente manifiesto que SUSTITUYO en el doctor RICARDO METKE MENDEZ, identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 19.074.428 de Bogotá y con Tarjeta Profesional de Abogado No. 13.531, el poder que la sociedad enunciada en la referencia me ha concedido.

El sustituto adquiere las mismas facultades que el principal.

Atentamente,


ALVARO CORREA-ORDOÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P. No. 20.281

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**

Ante el Notario Once del Circulo de Santa Fe de
Bogotá, compareció USO QUEN

Quien exhibió la C.C. No. 29-143-366
expedido en Usaquen T.P. 2020

y declaró que la firma y Huella que aparecen en
el presente memorial son suyas y que el con-
tenido del mismo es cierto.

Memorial dirigido a INTERESADO

Santa Fe de Bogotá, D.C.

08 AGO 2003

Firma del Declarante

HUELLA

Autorizó la anterior Diligencia

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA

DE COLOMBIA

EL CIRCULO DE
SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

MANUEL VARGAS DE BAUTISTA
NOTARIO ONCE



2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

PCT

Folio 273

Radicación no 02-112091

Concepto Técnico no 30

Clasificación Internacional de Patentes: A81K31/165, CO7D405/00

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afro americanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-I).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

EXAMINADOR TÉCNICO

202057

Bogotá D. C., diciembre 03 de 2003.



Folio 274

2020
Bogotá DC

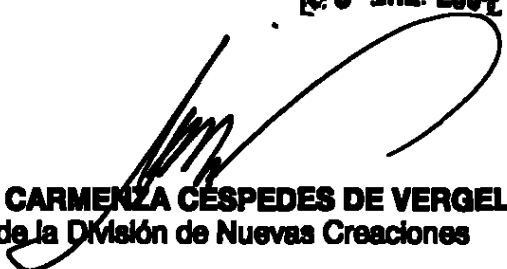
Doctor(a)
RICARDO METKE MENDEZ
Apoderado(a)
SCHERING CORPORATION

REFERENCIA:	Radicación No.	02-112091
	Solicitud Internacional	PCT/US2001/19025
	Fecha Inicio fase nacional	15/01/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	42
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

30 ENE. 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202057