

OK



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-29040

TITULO: ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE TROMBINA

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION

CIP: C07D405/06, 405/00, A61K31/443, 31/448, A61P7/00

DIRECCIÓN: 2000 Galloping Hill Road, Kenilwort, NJ 07033-0530 E.U.A

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Marzo 23 de 2006

P2006/000045

OK

55

OLARTE RAISBECK

06/45.



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 06023940 00000000 Folios: 178
 Fecha (ARD): 2006-03-23 17:13:02
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
 Dependencia: EDEB DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL = 25-04-2006

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: SCHERING CORPORATION

Dirección: 2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Kenilworth E.U.A.

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A, Calle
100 N°. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Bta
TP 74.295

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/031495 Fecha Septiembre 23, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/030712 Fecha Abril 7, 2005

6

Título (54) ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE TROMBINA

7

Clasificación Internacional (51): C07D405/06, 405/00, A61K31/443, 31/448
A61P7/00

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Septiembre 25, 2003

(31) Número de Solicitud

10/671.216

9

Comprobante de pago No. 06 - 21.062

Fecha: Marzo 16, 2006

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/US2004/031 95**SAMUEL CHACKALAMANNIL,**

17 Windy Heights Road,

Califon, NJ 07830

Estados Unidos de América

Nacionalidad. Estadounidense

MARIAPPAN V. CHELLIAH

56 Portland Street,

Edison, NJ 08820

Estados Unidos de América

Nacionalidad. Estadounidense

YAN XIA

66 Tower Road,

Edison NJ 08820

Estados Unidos de América

Nacionalidad. Estadounidense

4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 06029040 00000000

Folios: 178

Fecha (AMB): 2006-03-23 17:13:02

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 21,062
FECHA : MARZO 16 DE 2006

******* CONSIGNACION *******

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51156203	16/03/2006	3,953,000.00

******* CONCEPTO *******

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del

Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SCHERING CORPORATION**

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento Público
2. ha sido firmado por Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguertie La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A 180345
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John M.

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey, Estados Unidos, el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H. Mazer - Director Jurídico senior.

CERTIFICADO NOTARIAL

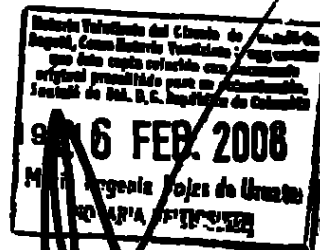
Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando las funciones de Edward H. Mazer - Director Jurídico senior, de Schering Corporation.

Las certificaciones anteriores se basan en el Poder de representación fechado el 4 noviembre de 2002.

Sello: Marguerite La Corte- Notario público,
Estado de Nueva Jersey
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.
Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción fiel del inglés, con
confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.

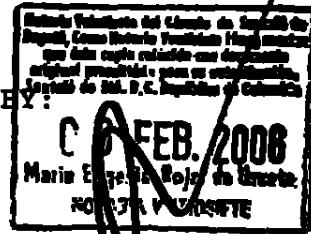
copia archivo, para
Marlén Neira
MARLEN NEIRA CASTRO
Inductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



APOSTILLE

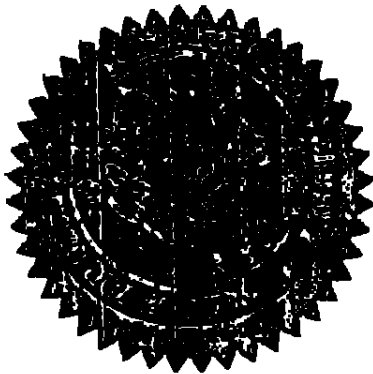
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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



CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A180345
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



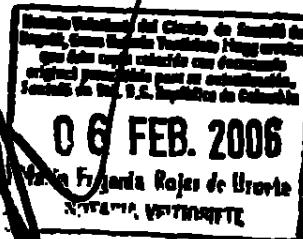
John E McCormac

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 838-8200
Fax: +57-1 838-8201

www.olarteraisbeck.com



Power of Attorney

The undersigned,
SCHERING CORPORATION

domiciled in
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, deslistar y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Edward H. Rizer, Senior Legal Director

Date/Fecha:

August 7, 2003

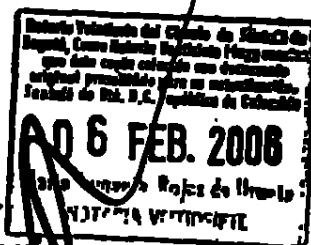
City/Country/Ciudad/Pais: **Kenilworth, New Jersey, U.S.A.**

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERL LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-8200
FAX: +57-1 638-8201

www.olarteraisbeck.com



Notarial Certification

On this date, August 7, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That Edward H. Mazer

of legal age and domiciled in

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Senior Legal Director of SCHERING CORPORATION

3. That SCHERING CORPORATION

having its principal place of business located in

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Power of Attorney, dated November 4, 2002.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Edward H. Mazer, domiciliado

en 119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A., suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

4. Que

con sede principal ubicada en

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.

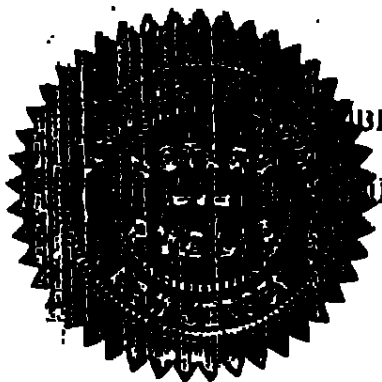
está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentran dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

Notary Public (Signature):

Marguerite La Corte
Marguerite La Corte
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003



APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
2. El presente documento público fue firmado por: Lorraine L. Spond
3. Que actuó en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello del mencionado Notario Público Lorraine L. Spond

Se certificó:

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 7 de marzo de 2006
7. Por parte de Bradley I. Abelow, Tesorero New Jersey
8. Bajo el Número A253448
9. Aparece Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firmado por Bradley I. Abelow

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey

Condado de Unión

Por el presente certifico que anexa se encuentra una copia fiel de la cesión original a **SCHERING CORPORATION**, de una solicitud de patente titulada **"ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE TROMBINA"**, ésta cesión que fue firmada por Samuel Chackalamannil, Mariappan V. Chelliah y Yan Xia el 18 de febrero de 2004.

Fecha: 23 de Febrero de 2006.

(Fdo.) Lorraine L. Spond
Notario Público de Nueva Jersey, cuyo
cargo vence el 6 de Mayo de 2010 (Sello
Oficial del Notario).

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración pagada a favor nuestro,

- (1) SAMUEL CHACKALAMANNIL, (2) MARIAPPAN V. CHELLIAH
(3) YAN XIA

cada uno domiciliado, de manera respectiva, en:

- (1) CALIFON, NEW JERSEY (2) EDISON, NEW JERSEY,
(3) EDISON, NEW JERSEY, por SCHERING- CORPORATION, una compañía constituida bajo las leyes del Estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, con domicilio principal en 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, Estados Unidos de América, (de aquí adelante conocido como "CESIONARIO", por la presente cada uno de nosotros vendemos, cedemos y transferimos a dicho CESIONARIO la totalidad de nuestro derecho, título e interés en todos los países del mundo y todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE TROMBINA y oficialmente identificada por la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos con el número de solicitud No. 10/671,216 presentada el 25 de septiembre de 2003, y/o por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual con el Número de Solicitud de Patente Internacional PCT/US2004/031495 presentada el 23 de septiembre de 2004, con derecho de presentar solicitudes de patente a nombre del CESIONARIO, su designado o cualquiera o todos nuestros nombres, a su elección, con respecto a las anteriores invenciones y descubrimientos en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en los anteriores países que deriven de la anterior solicitud de patente bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo la Convención Inter-americana con relación a Invenciones, Patentes, Diseños y Modelos Industriales y bajo cualquier otro convenio internacional bajo el cual los Estados Unidos ahora o en adelante se convierta en signatario, para cualquier o todas las Patentes que se otorgaran con respecto a cualquiera de las anteriores solicitudes de patente, para cualquier solicitud reivindicando beneficios de prioridad sobre una solicitud de patente provisional u otras solicitudes presentadas sobre dichos inventos, y para cualquier continuación, división, re-otorgamiento, renovación y extensión de la misma de cualesquiera de dichas Patentes, el mismo que debe ser poseído y usufructuado por dicho CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales, en todo su alcance por lo que implica el otorgamiento de una patente, de manera tan entera como si hubiera sido poseída y usufrutuada por nosotros si esta cesión y venta no se hubiera cristalizado.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, Patentes y continuaciones, divisiones, re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones del mismo a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo

ante la Oficina de Patentes de cualquier país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud divisional o adicional para patentes de dichos inventos y descubrimientos, o cualquier parte o partes del mismo, y solicitudes de patentes de confirmación, registro e importación con base en dicha Patente y sobre Patentes que salgan otorgadas a partir de dichas solicitudes divisionales y adicionales y renovaciones y extensiones del mismo, y realizaremos las necesarias declaraciones juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Por medio de la presente autorizamos al CESIONARIO adicionar a este instrumento el número de solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud de patentes.

Ejecutado el 18 de febrero de 2004

SAMUEL CHACKALAMANNIL (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 18 de febrero de 2004

MARIAPPAN V. CHELLIAH (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 18 de febrero de 2004

YAN XIA (firma ilegible) L.S.

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)

Condado de Essex) s.s.:

Compareció ante mi el 18 de febrero de 2004 **SAMUEL CHACKALAMANNIL**, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.

(sello)

(firmado: Rosa Scasso-Viola)

Notario Público, Estado de New Jersey

Mi comisión vence el 10 de noviembre 2004

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)

Condado de Essex) s.s.:

Compareció ante mi el 18 de febrero de 2004 **MARIAPPAN V. CHELLIAH**, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.

(sello)

(firmado: Rosa Scasso-Viola)

Notario Público, Estado de New Jersey

Mi comisión vence el 10 de noviembre 2004

RECONOCIMIENTO
Estado de Nueva Jersey)
Condado de Essex) s.s.:

Compareció ante mi el 18 de febrero de 2004 YAN XIA, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Rosa Scasso-Viola)
Notario Público, Estado de New Jersey
Mi comisión vence el 10 de noviembre 2004

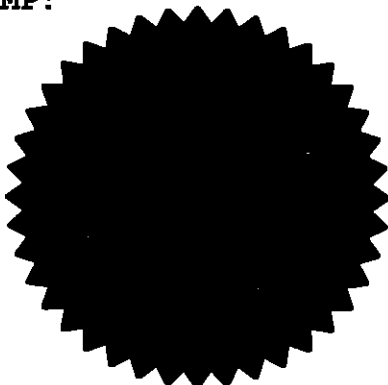
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF MARCH 2006
7. BY: Bradley I. Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A253448
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



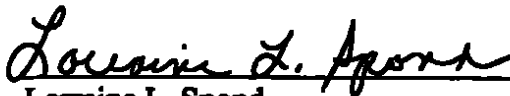
Bradley Abelow

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey }
 }
County of Union }

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 February 18, 2004.

Date: February 23, 2006



Lorraine L. Spond
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires May 6, 2010

(Seal)

(Joint)

PATENT CASE: CVD1185K1BK

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration paid to us,
(1) SAMUEL CHACKALAMANNIL, (2) MARIAPPAN V. CHELLIAH,
(3) YAN XIA,
respectively residing at
(1) CALIFON, NEW JERSEY, (2) EDISON, NEW JERSEY,
(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 our
entire rights, 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
10/671,216 filed on September 25, 20 03, and/or by the World Intellectual
Property Organization as International Patent Application Number PCT/US2004/031495
filed on September 23 20 04, 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 are granted
from 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 all 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 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 February, 2004.
[Signature] L.S.
 SAMUEL CHACKALAMANNIL

Executed this 18th day of February, 2004.
[Signature] L.S.
 MARIAPPAN V. CHELLIAH

Executed this 18th day of February, 2004.
[Signature] L.S.
 YAN XIA

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey
 County of Essex s.s.:

On this 18th day of February, 2004, personally appeared before me
SAMUEL CHACKALAMANNIL to me known, and known by me to be the
 same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he
 (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

[Signature]
 Notary Public

ROSA SCASSO-VIOLA
 Notary Public of New Jersey
 My Commission Expires Nov. 10, 2004

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey
 County of Essex s.s.:

On this 18th day of February, 2004, personally appeared before me
MARIAPPAN V. CHELLIAH to me known, and known by me to be the
 same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he
 (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

[Signature]
 Notary Public

ROSA SCASSO-VIOLA
 Notary Public of New Jersey
 My Commission Expires Nov. 10, 2004

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey
County of Essex s.s.:

On this 18th day of February, 2004, personally appeared before me
YAN XIA to me known, and known by me to be the same person
described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed
the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Rosa Scasso-Viola
Notary Public

ROSA SCASSO-VIOLA
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 16, 2004

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 April 2005 (07.04.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/030712 A2

- (51) International Patent Classification: C07D TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) International Application Number: PCT/US2004/031495 (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (22) International Filing Date: 23 September 2004 (23.09.2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Date: 10/671216 25 September 2003 (25.09.2003) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING CORPORATION [US/US]: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033 (US).
- (72) Inventors: and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): CHACKALA-MANNIL, Samuel [US/US]: 17 Windy Heights Road, Calton, NJ 07830 (US); CHELLIAH, Mariappan, V. [IN/US]: 56 Portland Street, Edison, NJ 08820 (US); XIA, Yun [US/US]: 66 Tower Road, Edison, NJ 08820 (US).
- (74) Agent: REINHARDT, Gerard, E.: Schering-Plough Corporation, 2000 Galloping Hill Road, Mailstop K-6-1 1990, Kenilworth, NJ 07033 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM.
- Declarations under Rule 4.17:
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW. ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- Published:
- without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: THROMBIN RECEPTOR ANTAGONISTS

(57) Abstract: A series of compounds represented by the structural formulas and pharmaceutically acceptable isomers, salts, solvates and polymorphs thereof are disclosed. Also disclosed are pharmaceutical compositions containing said compounds and their use as thrombin receptor antagonists and binders to cannabinoid receptors.

THROMBIN RECEPTOR ANTAGONISTS

BACKGROUND OF THE INVENTION

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

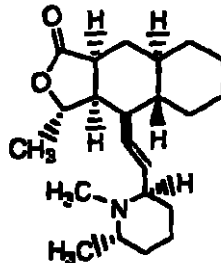
Thrombin is known to have a variety of activities in different cell types and
thrombin receptors are known to be present in such cell types as human platelets,
vascular smooth muscle cells, endothelial cells and fibroblasts. It is therefore
expected that thrombin receptor antagonists will be useful in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

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

Cannabinoid receptors belong to the superfamily of G-protein coupled
30 receptors. They are classified into the predominantly neuronal CB₁ receptors and the
predominantly peripheral CB₂ receptors. These receptors exert their biological
actions by modulating adenylate cyclase and Ca⁺² and K⁺ currents. While the effects
of CB₁ receptors are principally associated with the central nervous system, CB₂
receptors are believed to have peripheral effects related to bronchial constriction,
35 immunomodulation and inflammation. As such, a selective CB₂ receptor binding

agent is expected to have therapeutic utility in the control of diseases associated with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, diabetes, osteoporosis, renal ischemia, cerebral stroke, cerebral ischemia, nephritis, inflammatory disorders of the lungs and gastrointestinal tract, and respiratory tract disorders such as reversible airway obstruction, chronic asthma and bronchitis (R. G. Pertwee, Curr. Med. Chem. 6(8), (1999), 835).

Himbacine, a piperidine alkaloid of the formula

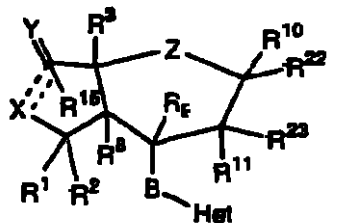


has been identified as a muscarinic receptor antagonist. The total synthesis of (+)-himbacine is disclosed in Chackalamannil *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 118 (1996), p. 9812-9813.

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

15 SUMMARY OF THE INVENTION

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



or a pharmaceutically acceptable isomer, salt, solvate or polymorph thereof, wherein:

20 Z is $-(CH_2)_n-$; $\begin{array}{c} R^{34} \\ | \\ (CH_2)_n \\ | \\ \text{---} \end{array}$; $\begin{array}{c} (CH_2)_n \\ | \\ \text{---} \end{array}$, when R^{10} is absent; or $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ (CH_2)_n \\ | \\ \text{---} \end{array}$, when R^3 is absent;

the single dotted line represents an optional double bond;

the double dotted line represents an optional single bond;

n is 0-2;

25 R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl, fluoro(C₁-C₆)alkyl, difluoro(C₁-C₆)alkyl, trifluoro-(C₁-C₆)alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, aryl(C₁-C₆)alkyl, aryl(C₂-C₆)alkenyl, heteroaryl(C₁-C₆)alkyl,

heteroaryl(C₂-C₆)alkenyl, hydroxy-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, amino-(C₁-C₆)alkyl, aryl and thio(C₁-C₆)alkyl; or R¹ and R² together form a =O group;

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

R³⁴ is (H, R³), (H, R⁴³), =O or =NOR¹⁷ when the optional double bond is absent; R³⁴ is R⁴⁴ when the double bond is present;

Het is a mono-, bi- or tricyclic heteroaromatic group of 5 to 14 atoms comprised of 1 to 13 carbon atoms and 1 to 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of N, O and S, wherein a ring nitrogen can form an N-oxide or a quaternary group with a C₁-C₄ alkyl group, wherein Het is attached to B by a carbon atom ring member, and wherein the Het group is substituted by 1 to 4 substituents, W, independently selected from the group consisting of H; C₁-C₆ alkyl; fluoro(C₁-C₆)alkyl; difluoro(C₁-C₆)alkyl; trifluoro(C₁-C₆)alkyl; C₃-C₇ cycloalkyl; heterocycloalkyl; heterocycloalkyl substituted by C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, OH-(C₁-C₆)alkyl, or =O; C₂-C₆ alkenyl; R²¹-aryl(C₁-C₆)alkyl; R²¹-aryl-(C₂-C₆)alkenyl; R²¹-aryloxy; R²¹-aryl-NH-; heteroaryl(C₁-C₆)alkyl; heteroaryl(C₂-C₆)alkenyl; heteroaryloxy; heteroaryl-NH-; hydroxy(C₁-C₆)alkyl; dihydroxy(C₁-C₆)alkyl; amino(C₁-C₆)alkyl; (C₁-C₆)alkylamino-(C₁-C₆)alkyl; di-((C₁-C₆)alkyl)-amino(C₁-C₆)alkyl; thio(C₁-C₆)alkyl; C₁-C₆ alkoxy; C₂-C₆ alkenyloxy; halogen; -NR⁴R⁵; -CN; -OH; -COOR¹⁷; -COR¹⁶; -OSO₂CF₃; -CH₂OCH₂CF₃; (C₁-C₆)alkylthio; -C(O)NR⁴R⁵; -OCHR⁶-phenyl; phenoxy-(C₁-C₆)alkyl; -NHCOR¹⁶; -NHSO₂R¹⁶; biphenyl; -OC(R⁶)₂COOR⁷; -OC(R⁶)₂C(O)NR⁴R⁵; (C₁-C₆)alkoxy; -C(=NOR¹⁷)R¹⁶; C₁-C₆ alkoxy substituted by (C₁-C₆)alkyl, amino, -OH, COOR¹⁷, -NHCOOR¹⁷, -CONR⁴R⁵, aryl, aryl substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, -CF₃, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy and -COOR¹⁷, aryl wherein adjacent carbons form a ring with a methylenedioxy group, -C(O)NR⁴R⁵ or heteroaryl;

R²¹-aryl; aryl wherein adjacent carbons form a ring with a methylenedioxy group; R⁴¹-heteroaryl; and heteroaryl wherein adjacent carbon atoms form a ring with a C₃-C₅ alkylene group or a methylenedioxy group;

R⁴ and R⁵ are independently selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl, phenyl, benzyl and C₃-C₇ cycloalkyl, or R⁴ and R⁵ together are -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- or -(CH₂)₂NR⁷-(CH₂)₂- and form a ring with the nitrogen to which they are attached;

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

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

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

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

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

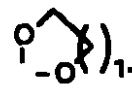
, cis or trans $-(CH_2)_{n4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n5}$ or $-(CH_2)_{n4}C\equiv C(CH_2)_{n5}$,

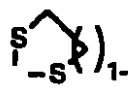
10 wherein n_3 is 0-5, n_4 and n_5 are independently 0-2, and R^{12} and R^{12a} are independently selected from the group consisting of H, C_1 - C_6 alkyl and halogen;

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

15 Y is $=O$, $=S$, (H, H), (H, OH) or (H, C_1 - C_6 alkoxy) when the double dotted line represents a single bond, or when the bond is absent, Y is $=O$, $=NOR^{17}$, (H, H), (H, OH), (H, SH), (H, C_1 - C_6 alkoxy) or (H, $-NHR^{45}$);

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

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

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

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

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

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

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

30 R^{22} and R^{23} are independently selected from the group consisting of hydrogen, R^{24} -(C_1 - C_{10})alkyl, R^{24} -(C_2 - C_{10})alkenyl, R^{24} -(C_2 - C_{10})alkynyl, R^{27} -hetero-cycloalkyl, R^{25} -aryl, R^{25} -aryl(C_1 - C_6)alkyl, R^{29} -(C_3 - C_7)cycloalkyl, R^{29} -(C_3 - C_7)cycloalkenyl, $-OH$, $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-C(O)R^{30}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$, $-NR^{30}C(O)NR^{31}R^{32}$, $-NHSO_2R^{30}$, $-OC(O)NR^{30}R^{31}$, R^{24} -(C_1 - C_{10})alkoxy, R^{24} -(C_2 - C_{10})-alkenyloxy, R^{24} -(C_2 - C_{10})alkynyloxy, R^{27} -heterocycloalkyloxy, R^{29} -(C_3 - C_7)cycloalkyloxy, R^{29} -(C_3 - C_7)cyclo-alkenyloxy, R^{29} -(C_3 - C_7)cycloalkyl-NH-, $-NHSO_2NHR^{16}$ and

35

$-\text{CH}(=\text{NOR}^{17})$;

or R^{22} and R^{10} together with the carbon to which they are attached, or R^{23} and R^{11} together with the carbon to which they are attached, independently form a R^{42} -substituted carbocyclic ring of 3-10 atoms, or a R^{42} -substituted heterocyclic ring of 4-10 atoms wherein 1-3 ring members are independently selected from the group consisting of $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ and $-\text{SO}_{0-2}-$, provided that when R^{22} and R^{10} form a ring, the optional double bond is absent;

R^{24} is 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, $-\text{OH}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$, $\text{R}^{35}\text{-aryl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{-alkyl-C(O)-}$, $(\text{C}_2-\text{C}_{10})\text{-alkenyl-C(O)-}$, $(\text{C}_2-\text{C}_{10})\text{alkynyl-C(O)-}$, heterocycloalkyl, $\text{R}^{26}\text{-(C}_3\text{-C}_7\text{)cycloalkyl}$, $\text{R}^{26}\text{-(C}_3\text{-C}_7\text{)cycloalkenyl}$, $-\text{OC(O)R}^{30}$, $-\text{C(O)OR}^{30}$, $-\text{C(O)R}^{30}$, $-\text{C(O)NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{C(O)R}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{C(O)NR}^{31}\text{R}^{32}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{30}$, $-\text{OC(O)NR}^{30}\text{R}^{31}$, $\text{R}^{24}\text{-(C}_2\text{-C}_{10})\text{-alkenyloxy}$, $\text{R}^{24}\text{-(C}_2\text{-C}_{10})\text{alkynyloxy}$, $\text{R}^{27}\text{-heterocycloalkyloxy}$, $\text{R}^{26}\text{-(C}_3\text{-C}_7\text{)-cycloalkyloxy}$, $\text{R}^{26}\text{-(C}_3\text{-C}_7\text{)cyclo-alkenyloxy}$, $\text{R}^{26}\text{-(C}_3\text{-C}_7\text{)cycloalkyl-NH-}$, $-\text{NHSO}_2\text{NHR}^{16}$ and $-\text{CH}(=\text{NOR}^{17})$;

R^{25} is 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, heterocycloalkyl, halogen, $-\text{COOR}^{36}$, $-\text{CN}$, $-\text{C(O)NR}^{37}\text{R}^{38}$, $-\text{NR}^{39}\text{C(O)R}^{40}$, $-\text{OR}^{36}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{cycloalkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{cycloalkyl-C}_1\text{-C}_6\text{)alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl(C}_3\text{-C}_7\text{)cycloalkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, halo $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl(C}_3\text{-C}_7\text{)cycloalkyl(C}_1\text{-C}_6\text{)alkyl}$, hydroxy $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy(C}_1\text{-C}_6\text{)alkyl}$, and $\text{R}^{41}\text{-heteroaryl}$; or two R^{25} groups on adjacent ring carbons form a fused methylenedioxy group;

R^{26} is 1, 2, or 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen and $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$;

R^{27} is 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, $\text{R}^{28}\text{-(C}_1\text{-C}_{10})\text{alkyl}$, $\text{R}^{28}\text{-(C}_2\text{-C}_{10})\text{alkenyl}$, $\text{R}^{28}\text{-(C}_2\text{-C}_{10})\text{alkynyl}$,

R^{28} is hydrogen, $-\text{OH}$ or $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$;

R^{29} is 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{OH}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$ and halogen;

R^{30} , R^{31} and R^{32} are independently selected from the group consisting of hydrogen, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy(C}_1\text{-C}_{10})\text{-alkyl}$, $\text{R}^{25}\text{-aryl(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, $\text{R}^{25}\text{-(C}_3\text{-C}_7\text{)cycloalkyl}$, $\text{R}^{24}\text{-(C}_3\text{-C}_7\text{)cycloalkyl(C}_1\text{-C}_6\text{)alkyl}$, $\text{R}^{25}\text{-aryl}$, heterocycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ and heteroaryl $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$;

R^{33} is hydrogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $\text{OH-(C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ or $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$;

R^{36} is 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{OH}$, halogen, $-\text{CN}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$, trihalo $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkylamino}$, di $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl)amino}$, $-\text{OCF}_3$, $\text{OH-(C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{CHO}$, $-\text{C(O)(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkylamino}$, $-\text{C(O)di((C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl)amino}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC(O)(C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ and $-\text{N((C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl)C(O)(C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$;

R^{36} is hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl, dihalo(C₁-C₆)alkyl or trifluoro(C₁-C₆)alkyl,

R^{37} and R^{38} are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, aryl(C₁-C₆)alkyl, phenyl and (C₃-C₁₅)cycloalkyl, or R^{37} and R^{38} together are $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ or $-(CH_2)_2-NR^{39}-(CH_2)_2-$ and form a ring with the nitrogen to which they are attached;

R^{39} and R^{40} are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, aryl(C₁-C₆)alkyl, phenyl and (C₃-C₁₅)cycloalkyl, or R^{39} and R^{40} in the group $-NR^{39}C(O)R^{40}$, together with the carbon and nitrogen atoms to which they are attached, form a cyclic lactam having 5-8 ring members;

R^{41} is 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, di((C₁-C₆)alkyl)amino, $-OCF_3$, $OH-(C_1-C_6)alkyl$, $-CHO$ and phenyl;

R^{42} is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, $-OH$, (C₁-C₆)alkyl and (C₁-C₆)alkoxy;

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

R^{44} is H, C₁-C₆ alkoxy, $-SOR^{16}$, $-SO_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, C₁-C₆ alkyl, halogen, fluoro(C₁-C₆)alkyl, difluoro(C₁-C₆)alkyl, trifluoro(C₁-C₆)alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, aryl(C₁-C₆)alkyl, aryl(C₂-C₆)alkenyl, heteroaryl(C₁-C₆)alkyl, heteroaryl(C₂-C₆)alkenyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₆)alkyl, aryl, thio(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl; and

R^{45} is H, C₁-C₆ alkyl, $-COOR^{16}$ or $-SO_2$.

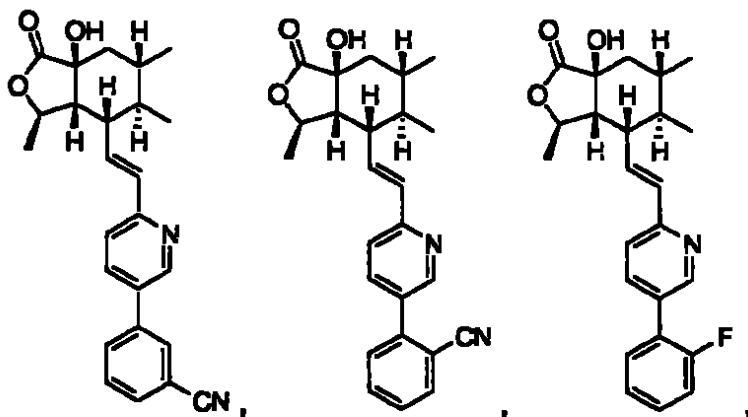
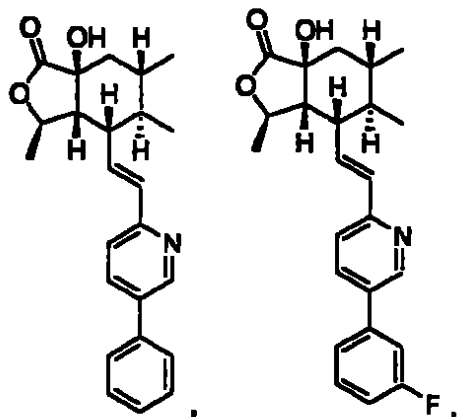
R^2 , R^8 , R^{10} and R^{11} are each preferably hydrogen. R^3 preferably is hydrogen, OH, C₁-C₆ alkoxy, $-NHR^{18}$ or C₁-C₆ alkyl. The variable n is preferably zero. R^9 is preferably H, OH or alkoxy. R^1 is preferably C₁-C₆ alkyl, more preferably methyl. The double dotted line preferably represents a single bond; X is preferably $-O-$ and Y is preferably $=O$ or (H, $-OH$). B is preferably trans $-CH=CH-$. Het is preferably pyridyl, substituted pyridyl, quinolyl or substituted quinolyl. Preferred substituents (W) on Het are R^{21} -aryl, R^{41} -heteroaryl or alkyl. More preferred are compounds wherein Het is 2-pyridyl substituted in the 5-position by R^{21} -aryl, R^{41} -heteroaryl or alkyl, or 2-pyridyl substituted in the 6-position by alkyl. R^{34} is preferably (H,H) or (H,OH).

R^{22} and R^{23} are preferably selected from OH, (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₁₀)-alkenyl, (C₂-C₁₀)-alkynyl, trifluoro(C₁-C₁₀)alkyl, trifluoro(C₂-C₁₀)-alkenyl, trifluoro(C₂-C₁₀)alkynyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, R^{25} -aryl, R^{25} -aryl(C₁-C₆)alkyl, R^{25} -arylhydroxy(C₁-C₆)alkyl, R^{25} -arylalkoxy-(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₁₀)alkoxy, (C₃-C₇)cycloalkyloxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, $OH-(C_1-C_6)alkyl$, trifluoro(C₁-C₁₀)alkoxy and R^{27} -heterocyclo-alkyl(C₁-C₆)alkyl. More preferred are compounds wherein R^{22}

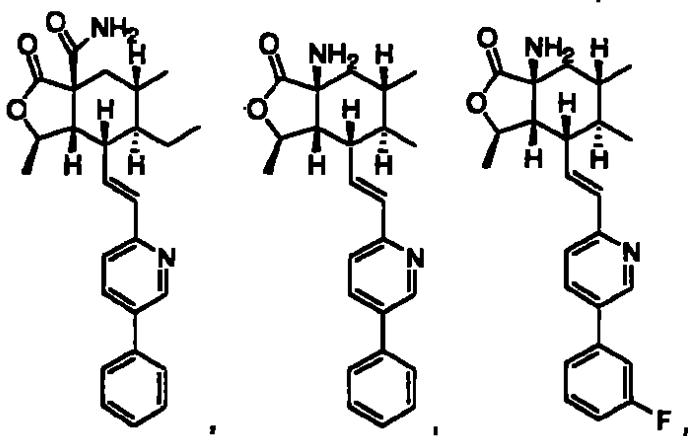
and R^{23} are independently selected from the group consisting of (C_1-C_{10}) alkyl and $OH-(C_1-C_6)$ alkyl.

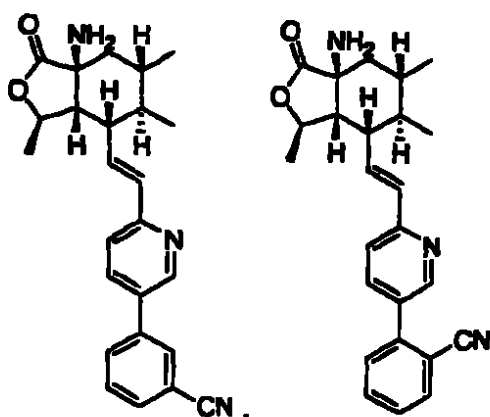
More preferably, the present invention relates to thrombin receptor antagonists represented by any of the following structural formulas:

5



10





or a pharmaceutically acceptable isomer, salt, solvate or polymorph thereof.

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

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

This invention also relates to a method of using at least one compound of formula I in the treatment of thrombosis, platelet aggregation, coagulation, cancer, inflammatory diseases or respiratory diseases, comprising administering a compound of formula I to a mammal in need of such treatment. In particular, the present invention relates to a method of using at least one compound of formula I in the treatment of thrombosis, atherosclerosis, restenosis, hypertension, angina pectoris, arrhythmia, heart failure, myocardial infarction, glomerulonephritis, thrombotic stroke, thromboembolytic stroke, peripheral vascular diseases, cerebral ischemia, cancer, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, diabetes, osteoporosis, renal ischemia, cerebral stroke, cerebral ischemia, nephritis, inflammatory disorders of the lungs and gastrointestinal tract, reversible airway obstruction, chronic asthma or bronchitis. It is contemplated that a compound of this invention may be useful in treating more than one of the diseases listed.

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

5 **DETAILED DESCRIPTION:**

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

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

"Alkenyl" means straight or branched carbon chains of carbon atoms having one or more double bonds in the chain, conjugated or unconjugated. Similarly, 15 "alkynyl" means straight or branched carbon chains of carbon atoms having one or more triple bonds in the chain. Where an alkyl, alkenyl or alkynyl chain joins two other variables and is therefore bivalent, the terms alkylene, alkenylene and alkynylene are used. Unless otherwise defined, alkenyl and alkynyl chains comprise 1 to 6 carbon atoms.

20 Substitution on alkyl, alkenyl and alkynyl chains depends on the length of the chain, and the size and nature of the substituent. Those skilled in the art will appreciate that while longer chains can accommodate multiple substituents, shorter alkyl chains, *e.g.*, methyl or ethyl, can have multiple substitution by halogen, but otherwise are likely to have only one or two substituents other than hydrogen. 25 Shorter unsaturated chains, *e.g.*, ethenyl or ethynyl, are generally unsubstituted or substitution is limited to one or two groups, depending on the number of available carbon bonds.

"Cycloalkyl" means a saturated carbon ring of 3 to 7 carbon atoms, while "cycloalkylene" refers to a corresponding bivalent ring, wherein the points of 30 attachment to other groups include all positional and stereoisomers. "Cycloalkenyl" refers to a carbon ring of 3 to 7 atoms and having one or more unsaturated bonds, but not having an aromatic nature.

"Heterocycloalkyl" means saturated rings of 5 or 6 atoms comprised of 4 to 5 carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -S- and -NR⁷- joined to the rest of the molecule through a carbon atom. Examples of 35 heterocycloalkyl groups are 2-pyrrolidinyl, tetrahydrothiophen-2-yl, tetrahydro-2-furanyl, 4-piperidinyl, 2-piperazinyl, tetrahydro-4-pyranyl, 2-morpholinyl and 2-thiomorpholinyl.

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

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

"Dihydroxy(C₁-C₆)alkyl" refers to an alkyl chain substituted by two hydroxy groups on two different carbon atoms.

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

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

The term "Het" is exemplified by the single ring, the ring substituted with another ring (which can be the same or different), benzofused heteroaryl groups as defined immediately above, as well as tricyclic groups such as benzoquinoliny (e.g., 1,4 or 7,8) or phenanthroliny (e.g., 1,7; 1,10; or 4,7). Het groups are joined to group B by a carbon ring member, e.g., Het is 2-pyridyl, 3-pyridyl or 2-quinolyl.

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

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

The above statements, wherein, for example, R⁴ and R⁵ are said to be independently selected from a group of substituents, means that R⁴ and R⁵ are independently selected, but also that where an R⁴ or R⁵ variable occurs more than once in a molecule, those occurrences are independently selected. Those skilled in

the art will recognize that the size and nature of the substituent(s) will affect the number of substituents which can be present.

It should also be noted that any formula, compound, moiety or chemical illustration with unsatisfied valences in the present specification and/or claims herein is assumed to have sufficient hydrogen atom(s) to satisfy the valences.

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

"Polymorph" means a crystalline form of a substance that is distinct from another crystalline form but that shares the same chemical formula.

Prodrugs and solvates of the compounds of the invention are also contemplated herein. The term "prodrug", as employed herein, denotes a compound that is a drug precursor which, upon administration to a subject, undergoes chemical conversion by metabolic or chemical processes to yield a compound of formula I or a salt and/or solvate thereof (e.g., a prodrug on being brought to the physiological pH or through enzyme action is converted to the desired drug form). A discussion of prodrugs is provided in T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) Volume 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, both of which are incorporated herein by reference thereto.

"Solvate" means a physical association of a compound of this invention with one or more solvent molecules. This physical association involves varying degrees of ionic and covalent bonding, including hydrogen bonding. In certain instances the solvate will be capable of isolation, for example when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. "Solvate" encompasses both solution-phase and isolatable solvates. Non-limiting examples of suitable solvates include ethanlates, methanlates, and the like. "Hydrate" is a solvate wherein the solvent molecule is H₂O.

Compounds of the invention with a carboxylic acid group can form pharmaceutically acceptable esters with an alcohol. Examples of suitable alcohols include methanol and ethanol.

Abbreviations which are used in the preparative examples, schemes and examples include the following:

	DBAD:	Di- <i>tert</i> -butyl azodicarboxylate
	DBU:	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
5	DCC:	Dicyclohexylcarbodiimide
	DCM:	Dichloromethane
	DIBAL:	Diisobutylaluminum hydride
	DMAP:	4-Dimethyl aminopyridine
	DMF:	<i>N,N</i> -Dimethylformamide
10	DMSO:	Methyl sulfoxide
	EDCI:	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
	HMPA:	Hexamethylphosphoramide
	HOBt:	Hydroxybezotriazole
	LAH:	Lithium aluminum hydride
15	LHMDS:	Lithium bis(trimethylsilyl)amide
	NMO:	4-Methylmorphine <i>N</i> -oxide
	TBAF:	Tetrabutylammonium fluoride
	TFA:	Trifluoroacetic acid
	THF:	Tetrahydrofuran
20	TMSI:	Trimethylsilyl iodide
	TPAP:	Tetrapropylammonium perruthenate

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



with compounds having that absolute stereochemistry being more preferred.

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

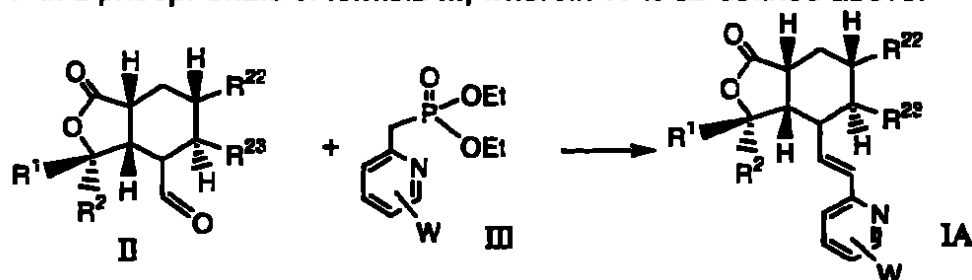
30 Compounds of the invention with a basic group can form pharmaceutically acceptable salts with organic and inorganic acids. Examples of suitable acids for salt formation are hydrochloric, sulfuric, phosphoric, acetic, citric, oxalic, malonic, salicylic, malic, fumaric, succinic, ascorbic, maleic, methanesulfonic and other mineral and carboxylic acids well known to those in the art. The salt is prepared by contacting the

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

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

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

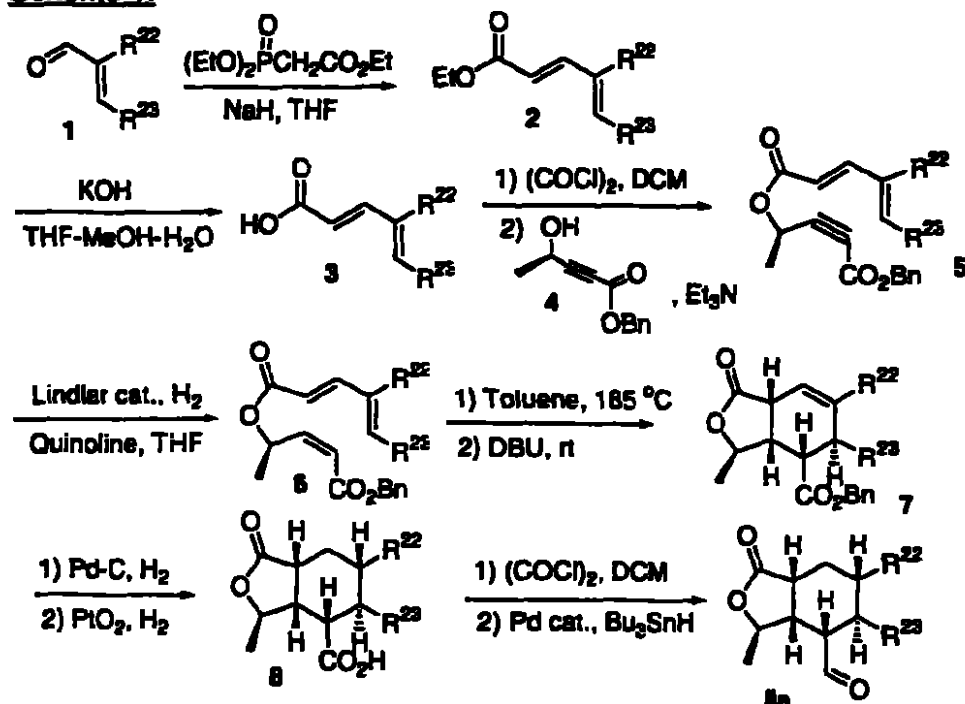
Compounds of formula IA, wherein n is 1, the optional double bond is not present, the single bond is present between X and the carbon to which Y is attached, X is -O-, Y is =O, B is -CH=CH-, Het is W-substituted pyridyl, R³, R⁶, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ are each hydrogen, and R¹ and R² are as defined above can be prepared by condensing an aldehyde of formula II, wherein the variables are as defined above, with a phosphonate of formula III, wherein W is as defined above:



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

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

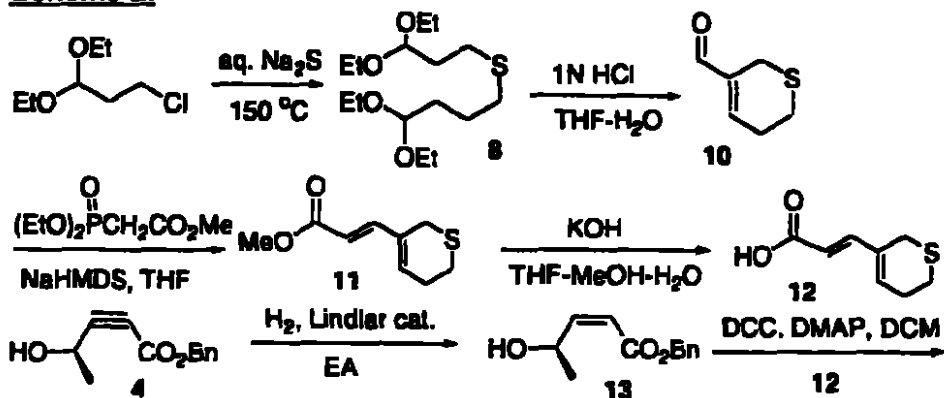
Aldehydes of formula II can be prepared from dienoic acids, for example compounds of formula IIa, wherein R¹ is methyl and R² is H can be prepared according to the following reaction scheme.

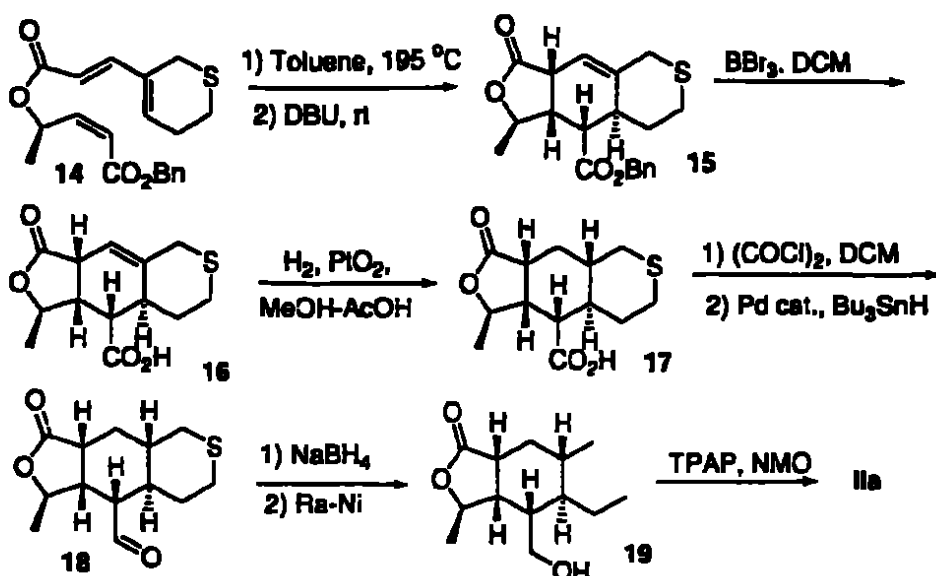
Scheme 1:

The alkyne of formula 4, prepared by known methods, is esterified with the dienoic acid of formula 3 using standard conditions to yield the ester 5. Selective reduction of the triple bond of 5 using Lindlar catalyst under hydrogen gives the intermediate 6, which upon thermal cyclization at about 185°C, followed by base treatment, gives the intermediate 7. The ester 7 is subjected to hydrogenation in the presence of platinum oxide to generate the intermediate saturated carboxylic acid, treatment of which with oxalyl chloride gives the corresponding acid chloride which is converted to the aldehyde 11a by reduction using tributyltin hydride in the presence of Palladium catalyst.

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

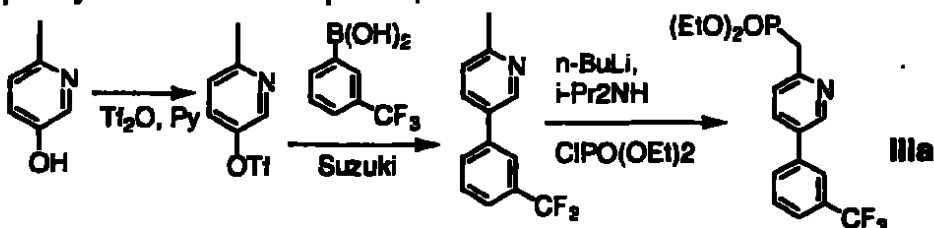
Aldehydes of formula 11 also can be prepared by a thiopyran ring opening, for example compounds of formula 11a as defined above can be prepared according to the following reaction scheme.

Scheme 2:



The alkyne of formula 4, is reduced to the alkene 13 using Lindlar catalyst under hydrogen. The alkene 13 is esterified with the dienoic acid of formula 12 using standard conditions to yield the ester 14. Thermal cyclization at about 185°C, followed by base treatment, gives the intermediate 15. The ester 15 is converted to the intermediate carboxylic acid, and the double bond is reduced by hydrogenation in the presence of a platinum catalyst. The acid is then treated with oxalyl chloride to obtain the corresponding acid chloride, which is converted to the aldehyde 18 by reduction using tributyltin hydride in the presence of Palladium catalyst. The aldehyde moiety on 18 is treated with a reducing agent such as NaBH₄, and the sulfur-containing ring is then opened by treatment with a reagent such as Raney nickel to obtain the alcohol 19. The alcohol is then oxidized to the aldehyde, 11a, using tetrapropylammonium perruthenate (TPAP) in the presence of 4-methylmorpholine N-oxide (NMO).

Phosphonates of formula III wherein W is aryl or R²¹-aryl can be prepared by a process similar to that described immediately below for preparing the trifluoromethyl-substituted compound, 11a.



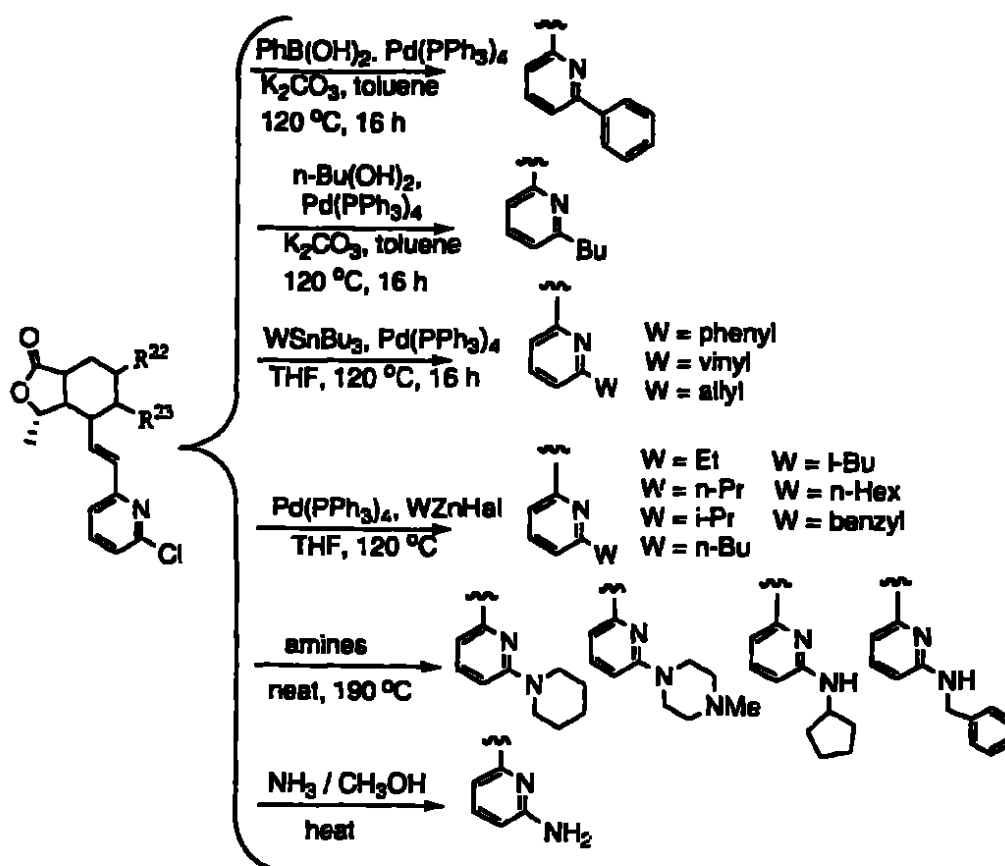
Commercially available hydroxypyridine derivative is converted to the corresponding triflate using triflic anhydride, which is then coupled with commercially available boronic acid in the presence of Pd(0) under Suzuki conditions. The resulting product is converted to the phosphonate by treatment with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

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

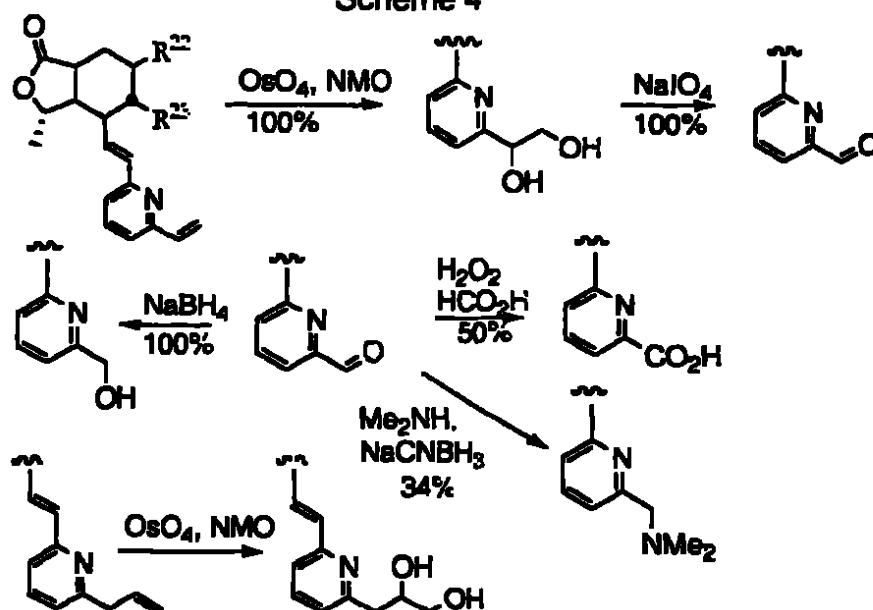
Compounds of formula I wherein W is a substituted hydroxy group (*e.g.*, benzyloxy) can be prepared from compounds of formula I wherein W is hydroxy by
15 refluxing in a suitable solvent such as acetone with a halogen-substituted compound such as optionally substituted benzyl bromide in the presence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

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

Scheme 3



Scheme 4



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

Compounds of formula I wherein the optional single bond (represented by the double dotted line) is absent, X is OH, Y is OH, R^{15} is H and the remaining variables are as defined above can be prepared by treating corresponding compounds wherein

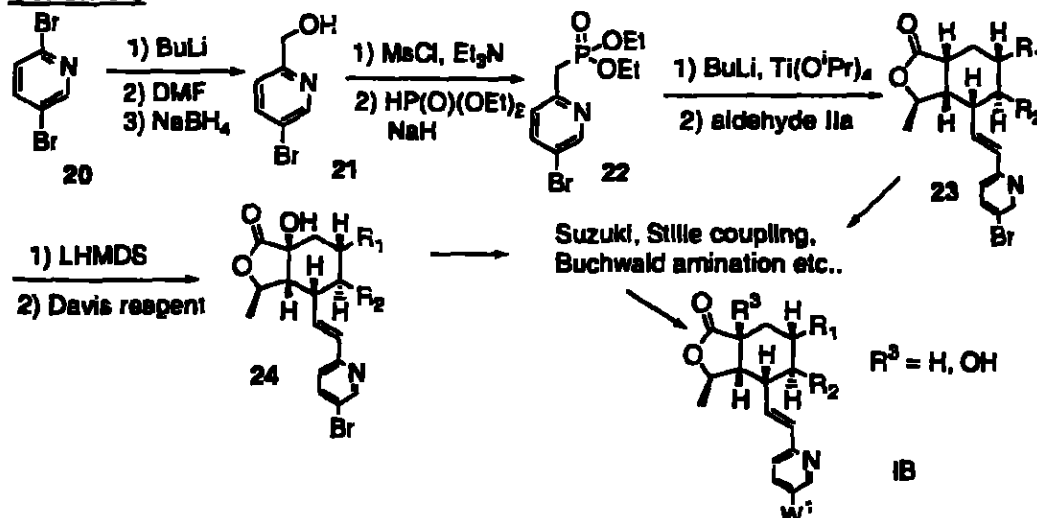
ie optional single bond is present, X is -O-, Y is =O and R¹⁵ is absent, with a reducing agent such as LAH.

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

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

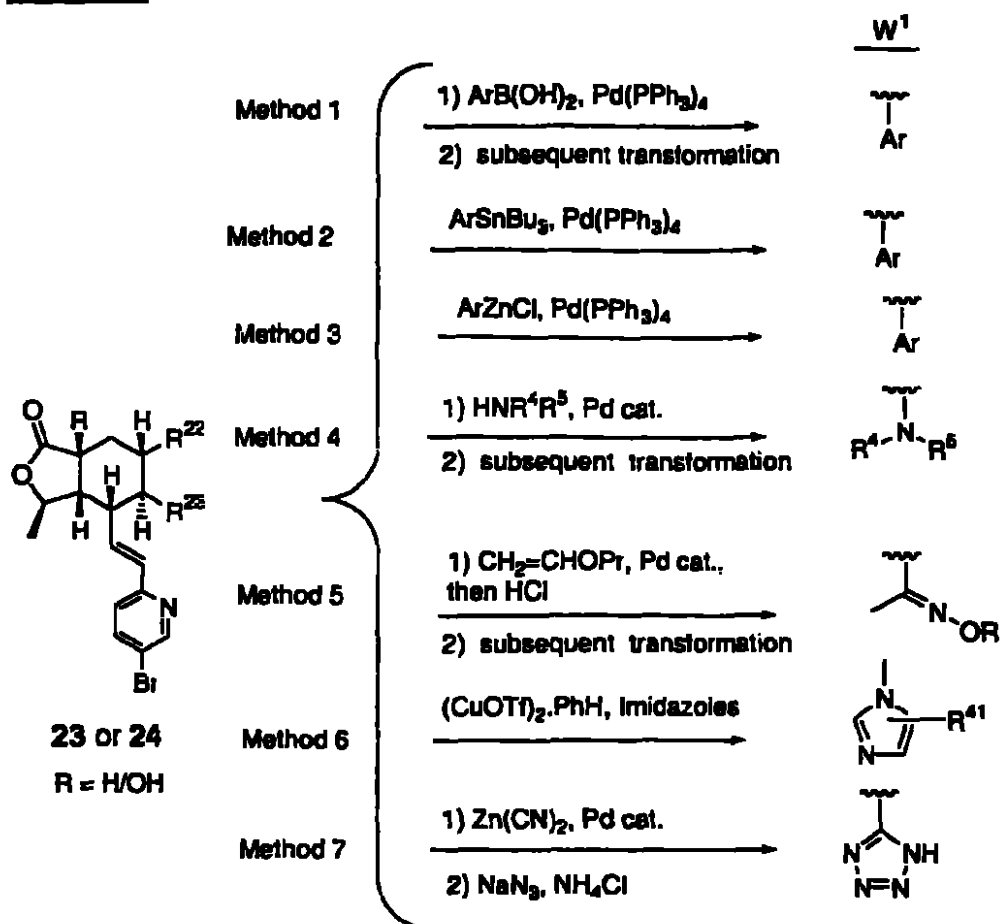
Compounds of formula IB, wherein R² is H, R³ is H or OH, and W¹ is R²¹-aryl, R⁴¹-heteroaryl, amino or hydroxylamino derivatives, are prepared from compounds of formula 1A wherein W is 5-bromo (compounds of formula 23 or 24) using a variety of standard chemical transformations, e.g. the Suzuki reaction, Stille coupling, and Buchwald amination. Reaction Scheme 5 shows the process from the 2,5-dibromopyridine:

Scheme 5:



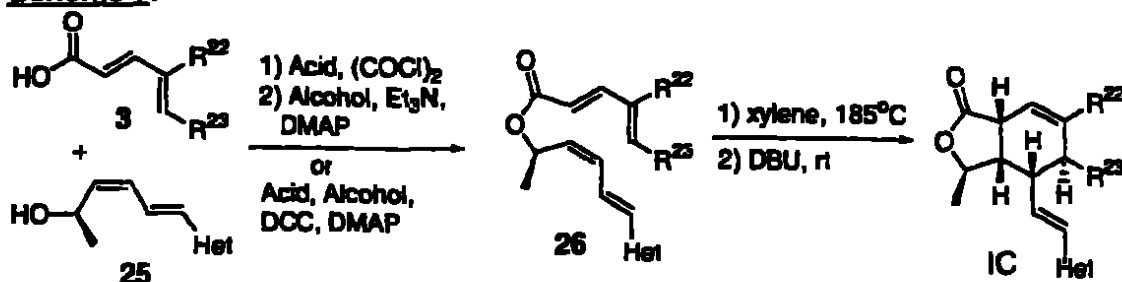
The phosphonate 22 is prepared from the known alcohol 21 by a two step transformation: the alcohol is treated with CH₃SO₂Cl to provide the mesylate, which is then displaced with sodium diethylphosphite to provide 22. Intermediate 23 can also be α-hydroxylated using Davis reagent to provide alcohol 24. Both 23 and 24 can be converted into diverse analogs as shown in Scheme 6:

Scheme 6:

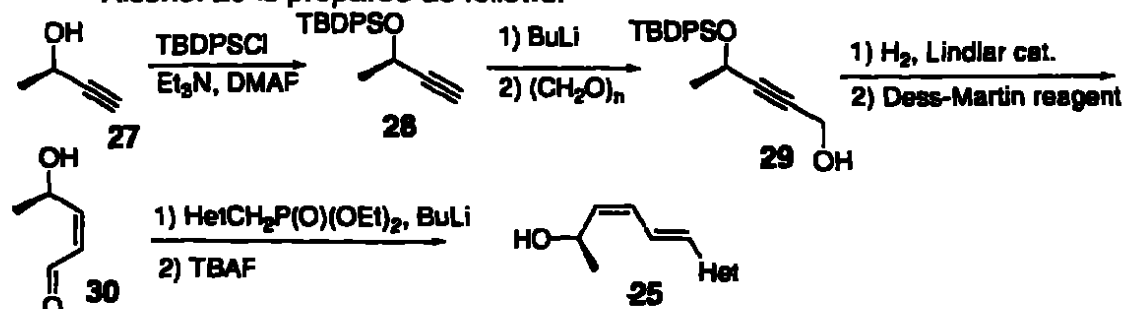


As shown in Scheme 6, the bromide (23 or 24) can be coupled with boronic acids under palladium catalysis condition (method 1). If the boronic acid possesses a functional group, it can be subsequently transformed. Similarly, aryl-tin compounds (method 2), aryl-zinc compounds (method 3) and amines (method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

Using a Diels-Alder strategy as shown in Scheme 7, a variety of dienoic acids 3 can be coupled with alcohol 25 and the ester 26 can be subjected to thermal cyclization to provide the Diels-Alder product 1C:

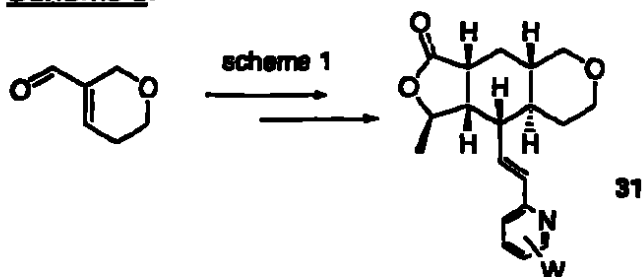
Scheme 7:

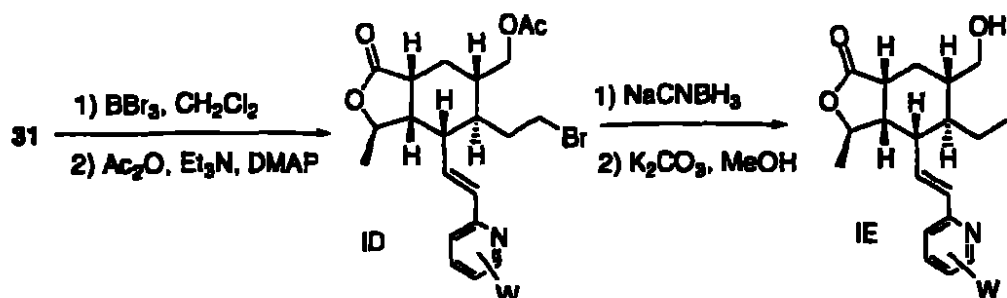
5 Alcohol 25 is prepared as follows:



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

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

Scheme 8:



Tetrahydropyran analog 31 can be prepared starting from 3-formyl-5,6-dihydro-2H-pyran (known compound) and using the similar procedure used in Scheme 1. The ring can be opened regioselectively using BBr_3 and the alcohol can be protected to give the acetate ID. Bromide reduction with NaCNBH_3 , followed by acetate deprotection, furnishes alcohol IE.

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

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

Table A	
Group to be Protected	Group to be Protected and Protecting Group
$-\text{COOH}$	$-\text{COOalkyl}$, $-\text{COObenzyl}$, $-\text{COOphenyl}$
$>\text{NH}$	$>\text{NCOalkyl}$, $>\text{NCObenzyl}$, $>\text{NCOphenyl}$, $>\text{NCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $>\text{NC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $>\text{N-benzyl}$, $>\text{NSi}(\text{CH}_3)_3$, $>\text{NSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$
$-\text{NH}_2$	
$-\text{OH}$	$-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$, or $-\text{OCH}_2\text{phenyl}$

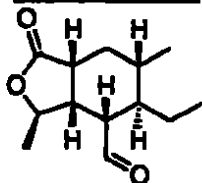
The present invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I of this invention and a pharmaceutically acceptable carrier. The compounds of formula I can be administered in any conventional oral dosage form such as capsules, tablets, powders, cachets, suspensions or solutions. The

formulations and pharmaceutical compositions can be prepared using conventional pharmaceutically acceptable excipients and additives and conventional techniques. Such pharmaceutically acceptable excipients and additives include non-toxic compatible fillers, binders, disintegrants, buffers, preservatives, anti-oxidants, lubricants, flavorings, thickeners, coloring agents, emulsifiers and the like.

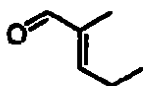
The daily dose of a compound of formula I for treatment of a disease or condition cited above is about 0.001 to about 100 mg/kg of body weight per day, preferably about 0.001 to about 10 mg/kg. For an average body weight of 70 kg, the dosage level is therefore from about 0.1 to about 700 mg of drug per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

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

Preparation 1

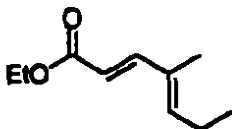


Step 1:



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

Step 2:



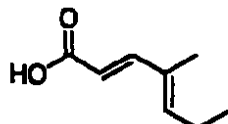
To a suspension of 60% NaH (7.42 g, 185.5 mmol, 1.3 eq) in 300 ml THF at 0°C was added dropwise triethylphosphono acetate (37 ml, 186.5 mmol, 1.3 eq) and the mixture was stirred at 0°C for 30 min. The product of Step 1 (14.0 g, 142.7 mmol) was added and the mixture was stirred at 0°C for 30 min. The reaction was quenched by the addition of aq. NH₄Cl (500 ml), the THF was evaporated and the aqueous phase was extracted with 3x200 ml of Et₂O, the combined organic layer was washed with brine (300 ml), dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give the crude mixture which was chromatographed (5% Et₂O-hexane) to give 18.38 g (77% yield) of liquid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.29 (d, 1H, $J = 15.4$), 5.86 (t, 1H, $J = 7.4$), 5.76 (d, 1H, $J = 15.4$), 4.18 (q, 2H, $J = 7.2$), 2.22-2.15 (m, 2H), 1.74 (d, 3H, $J = 0.7$), 1.27 (t, 3H, $J = 7.2$), 1.00 (t, 3H, $J = 7.7$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 167.29, 149.38, 143.45, 132.04, 115.39, 60.08, 22.14, 14.42, 13.58, 12.05.

MS: 169 (MH^+).

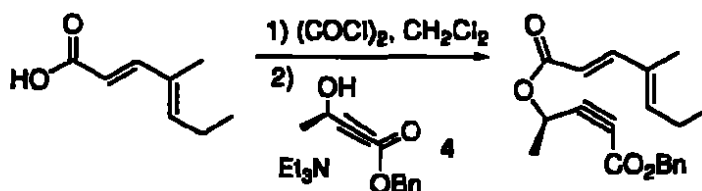
Step 3:



To a solution of the product of Step 2 (6.4 g, 38 mmol) in THF and MeOH (40 ml each) was added a solution of KOH (6.4 g, 114 mmol, 3 eq) in H_2O (40 ml). The mixture was stirred at rt for 2 h, cooled to 0°C and H_2O (100 ml) and 1N HCl (150 ml) were added. The mixture was extracted with EtOAc (3x100 ml), the combined organic layer was washed with H_2O (150 ml) and brine (150 ml), dried over MgSO_4 , filtered and evaporated to give 5.26 g (99% yield) of crystalline solid.

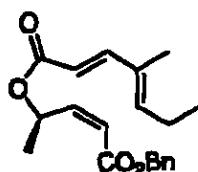
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.40 (d, 1H, $J = 16$), 5.95 (t, 1H, $J = 7.2$), 5.79 (d, 1H, $J = 16$), 2.26-2.19 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.04 (t, 3H, $J = 7.6$).

Step 4:



To a solution of the product of Step 3 (2.0 g, 14.3 mmol) in CH_2Cl_2 (70 ml) was added oxalyl chloride (2.5 ml, 28.7 mmol, 2 eq.) followed by DMF (33 μl , 3 mol%). The mixture was stirred at rt for 1 h, then the solvent was evaporated to give the crude acid chloride which was dissolved in CH_2Cl_2 (70 ml) and cooled to 0°C . To this was added DMAP (175 mg, 1.43 mmol, 0.1 eq.) and a solution of alcohol 4 (2.62 g, 12.8 mmol, 0.9 eq.) in CH_2Cl_2 (5 ml) followed by Et_3N (4 ml, 28.7 mmol, 2 eq.). The mixture was stirred at 0°C for 2 h, diluted with Et_2O (200 ml), washed with aq. NaHCO_3 and brine (200 ml each), and dried over MgSO_4 . The solution was filtered, concentrated and the resultant residue was chromatographed with 5% EtOAc-hexane to provide 3.56 g (85%) of pale-yellow resin.

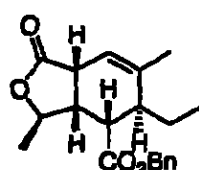
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.38-7.33 (m, 6H), 5.93 (t, 1H, $J = 7.4$), 5.77 (d, 1H, $J = 15.6$), 5.62 (q, 1H, $J = 6.2$), 5.20 (s, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 1.76 (d, 3H, $J = 0.4$), 1.58 (d, 3H, $J = 6.2$), 1.03 (t, 3H, $J = 7.4$).

Step 5:

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

- 5 The suspension was stirred under 1 atm. H_2 until the starting material was consumed. The solution was filtered through celite™ and evaporated. The resin was dissolved in EtOAc (250 ml) and washed with 1N HCl (3x100 ml) and brine (100 ml). The solution was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to give 3.17 g of crude alkene which was used directly in the next step.

10

Step 6:

A solution of the product of Step 5 (3.15 g, 9.6 mmol) in *m*-xylene (100 ml) was heated at 185°C for 10 h. The solution was cooled to rt and stirred for 1 hour with DBU (290 μ l, 1.94 mmol, 0.2 eq.). The solvent was evaporated and the crude was chromatographed with 10% EtOAc-hexane to provide 1.1 g (35%) of *exo* product.

15

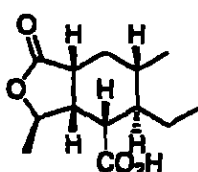
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.38-7.34 (m, 5H), 5.45 (br s, 1H), 5.14 (ABq, J = 12.0, 22.8, 2H), 4.52 (dq, J = 6.1, 8.1, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 9.4, 4.6, 1H), 2.62 (dt, J = 8.1, 4.5, 1H), 2.54 (br s, 1H), 1.71 (t, J = 1.2, 3H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.4, 3H), 0.77 (t, J = 7.4, 3H).

20

^{13}C NMR (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 [α] $^{22}_D$ = -64.4 (c 1, CH_2Cl_2).

HRMS: 329.1754, calculated 329.1753.

25

Step 7:

To a solution of the product of Step 6 (1.35 g, 4.1 mmol) in EtOAc (30 ml) was added 10% Pd-C (140 mg, 10 wt%) and the suspension was stirred under H_2 balloon for 5 h. The mixture was filtered through celite™ and concentrated. The crude material was dissolved in MeOH (30 ml), PIO_2 (100mg) was added and the mixture

30

was shaken in a Parr vessel at 50 Psi H₂ for 2 days. The mixture was filtered through celite™ and evaporated to give 980 mg (99%) of the acid as foam.

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

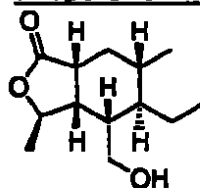
MS: 319.1 (MH⁺.DMSO).

Step 8:

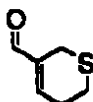
To a solution of the product of Step 7 (490 mg, 2.04 mmol) in CH₂Cl₂ (20 ml) was added oxalyl chloride (360 μl, 4.13 mmol, 2 eq.) followed by 1 drop of DMF. The solution was stirred at rt for 1 hour and the solvent was removed to provide the crude acid chloride, which was dissolved in toluene (20 ml)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

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

Preparation 2

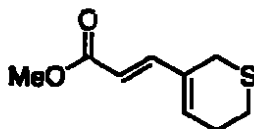


Step 1:



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

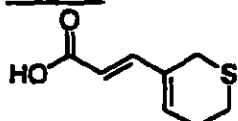
Step 2:



To a suspension of 60% NaH (6.3 g, 158 mmol, 1.3 eq.) in THF (200 ml) at 0°C was added methyl diethylphosphonoacetate (29 ml, 158 mmol, 1.3 eq.) and the

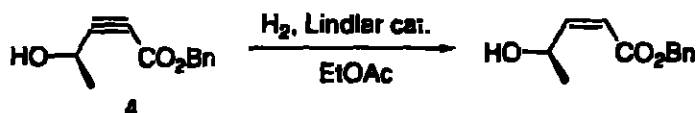
mixture was stirred at 0°C for 30 min. The solution was then transferred to a solution of the product of Step 1 (15.6 g, 122 mmol) in THF (100 ml) and stirred at 0°C for 1 h. The reaction was quenched by the addition of aq. NH₄Cl (500 ml) and the THF was evaporated. The aqueous phase was extracted with Et₂O (3x200 ml) and the combined organic layer was washed with H₂O and brine (200 ml each). The solution was dried over MgSO₄, concentrated and the resultant residue was chromatographed with 5% EtOAc-hexane to provide 13.0 g (58%) of oil. ¹H NMR (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).

Step 3:



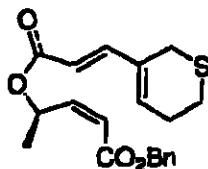
To a solution of the product of Step 2 (13.0 g, 70.6 mmol) in THF and MeOH (50 ml each) was added a solution of KOH (11.9 g, 212 mmol, 3.0 eq.) in H₂O (50 ml). The mixture was stirred at rt for 1 h, diluted with H₂O (100 ml) and acidified with 1N HCl. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x200 ml) and the combined organic layer was washed with H₂O and brine (300 ml each). The solution was dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give 11.66 g (97%) of pale-yellow solid. ¹H NMR (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).

Step 4:



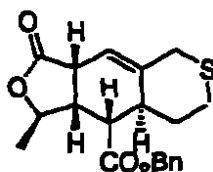
To a solution of 4 (5.2 g) in EtOAc (120 ml) was added Lindlar catalyst (520 mg) and the suspension was stirred under 1 atm. H₂. Another portion of catalyst (500 mg) was added after 45 min. and the mixture stirred for further 30 min. The mixture was filtered through a celite™ pad and evaporated to provide 5.2 g (99%) of the desired alkene. ¹H NMR (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).

Step 5:



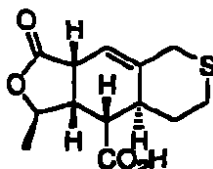
To a solution of the product of Step 3 (2.45 g, 14.39 mmol) in CH_2Cl_2 (60 ml) at 0°C was added DCC (3.27 g, 15.85 mmol, 1.1 eq.) followed by DMAP (352 mg, 2.88 mmol, 0.2 eq.) and the mixture was stirred at 0°C for 30 min. To this was added a solution of 3.27 g (15.85 mmol, 1.1 eq.) of the alcohol of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

15 Step 6:



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

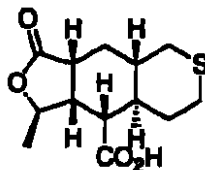
25 Step 7:



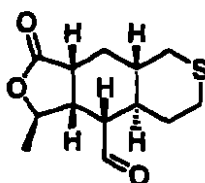
To a solution of the product of Step 6 (750 mg, 2.09 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) at -78°C was added BBr_3 in CH_2Cl_2 (4.2 ml of 1M solution). The solution was stirred at -78°C for 30 min. and at 0°C for 30 min, then poured into aq. K_2CO_3 (100 ml). The aqueous phase was washed with Et_2O (2x50 ml) and the organic layer was back extracted with aq. K_2CO_3 (50 ml). The combined aqueous phase was acidified with 1N HCl and extracted with EtOAc (3x50 ml). The EtOAc layer was washed with brine (50 ml), dried over MgSO_4 , filtered and evaporated to provide 500 mg (89%) of acid. ^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3) 5.50 (br s, 1H), 4.47 (dq, $J = 9.6, 6.0$ Hz, 1H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.36 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 14.0, 2.4$ Hz, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.70 (dd, $J = 10.6, 4.2$ Hz, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.34-2.29 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

5

Step 8:

To a solution of the product of Step 7 (500 mg, 1.86 mmol) in MeOH (30 ml) was added AcOH (3 ml) and PtO_2 (250 mg) and the suspension was shaken under 40
 10 Psi H_2 in a Parr vessel for 1.5 days. The catalyst was filtered off with a Celite™ pad, the solution was concentrated and the resultant residue was dissolved in AcOH-MeOH- CH_2Cl_2 mixture (0.5:2:97.5 v/v/v) and filtered through a short SiO_2 column to provide 400 mg (79%) of the reduced product as a resin which solidified on standing.
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 4.68 (dq, $J = 9.4, 5.9$ Hz, 1H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.60-
 15 2.55 (m, 3H), 2.49 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.10 (br s, 1H), 1.93 (ddd, $J = 13.5, 6.0, 2.7$ Hz, 1H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.45-1.19 (m, 3H), 1.33 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H).

Step 9:

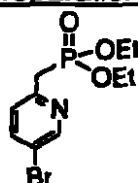
To a solution of the product of Step 8 (97 mg, 0.36 mmol) in CH_2Cl_2 (4 ml) was added oxalyl chloride (94 μl) followed by 1 drop of DMF. The solution was stirred for 1 hour at rt and concentrated to provide the crude acid chloride which was dissolved in toluene (3 ml) and cooled to 0°C. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (42 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq.) was
 20 added, followed by Bu_3SnH (94 μl). The mixture was stirred at 0°C for 3 h, concentrated and chromatographed with 25% EtOAc-hexane to provide 73 mg (80%) of aldehyde as white solid. ^1H NMR (400 MHz, 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).
 30

Step 10:

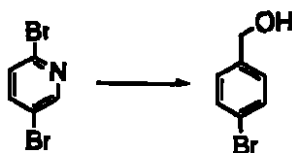
To a solution of the product of Step 9 (90 mg, 0.35 mmol) in MeOH (10 ml) (4:1 v/v) at 0°C, excess NaBH_4 was added and the mixture stirred for 15 min at 0°C.

The reaction was quenched with aq. NH_4Cl (50 ml) and extracted with EtOAc (3x20 ml). The combined organic layer was washed with brine (50 ml), dried over MgSO_4 and concentrated to provide the crude alcohol. A solution of the alcohol in MeOH-THF (6 ml, 1:1 v/v) was added to a flask containing excess Raney nickel which was washed with dioxane and THF. The suspension was heated at reflux for 3 h, cooled, filtered, concentrated and chromatographed with 25% EtOAc-hex to provide 54 mg (67%) of title compound as a resin. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 4.70 (dq, $J = 9.7, 5.9$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 10.5, 3.4$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 10.5, 7.6$ Hz, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.46 (ddd, $J = 9.6, 7.2, 5.2$ Hz, 1H), 1.90 (ddd, $J = 13.5, 6.1, 3.1$ Hz, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.77 (br s, 1H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.48-1.36 (m, 2H), 1.25-1.14 (m, 2H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (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.

Preparation 3



Step 1:



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

Step 2:

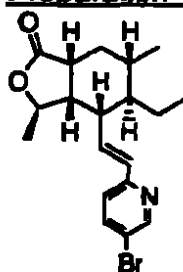
To a solution of the product of Step 1 (20 g, 106 mmol) and Et_3N (17.8 ml, 128 mmol, 1.2 eq.) in CH_2Cl_2 (300 ml) kept -30°C was slowly added $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (9.1 ml, 118 mmol, 1.1 eq.). The slurry was stirred for 1 hour while it warmed up to 0°C . The reaction mixture was diluted with aq. NaHCO_3 (500 ml) and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with Et_2O (2x200 ml) and the combined organic layers were washed with aq. NaHCO_3 (2x300 ml) and brine (300 ml). The solution was dried over MgSO_4 , filtered and evaporated to give the crude mesylate, which was used as such for the next step.

^1H NMR: 8.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.10 (s, 3H).

Step 3:

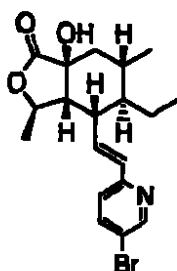
To a suspension of 60% NaH (8.5 g, 212 mmol 2.0 eq.) in THF (500 ml) at rt was added diethylphosphite (27.4 ml, 213 mmol, 2 eq.) drop by drop and the mixture was stirred for 1 h. To this cloudy solution was added a solution of the product of Step 2 in THF (125 ml) and the mixture was stirred at rt for 1 h. The reaction was quenched by the addition of H₂O (500 ml), the THF was evaporated and the aq. layer was extracted with EtOAc (4x150 ml). The combined organic layers were washed with aq. K₂CO₃ (2x300 ml), brine (300 ml), dried over MgSO₄, filtered, evaporated and the crude product was chromatographed with 5:95 CH₃OH-CH₂Cl₂ to give 31.7 g (97%) of oil.

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

Preparation 4

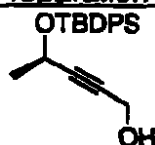
To a solution of the product of Preparation 3 (15 g, 49 mmol, 1.5 eq.) in THF (100 ml) at 0 °C was added 1M LHMDS in THF (49 ml, 49 mmol, 1.5 eq.) and the solution was stirred for 30 min. To this was added Ti(OⁱPr)₄ (14.4 ml, 49 mmol, 1.5 eq.) followed by a solution of the product of Preparation 1 (7.3 g, 32 mmol) in THF (30 ml) and the mixture was stirred at rt for 45 min. The solution was diluted with aq. potassium sodium tartrate (300 ml) and the THF was evaporated. The slurry was extracted with EtOAc (4x100 ml) and the combined organic layer washed with brine (100 ml), dried over MgSO₄, filtered, concentrated and the resultant crude product was chromatographed with 15:85 EtOAc-hexane to provide 11.8 g (96%) of foam.

¹H NMR: 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 15.6, 10.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 2H), 2.32 (dt, J = 10.1, 6.5 Hz, 1H), 1.98 (ddd, J = 13.4, 6.6, 2.8 Hz, 1H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.37 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.31-1.20 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.73 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

Preparation 5

To a solution of the product of Preparation 4 (7.2 g, 19 mmol), in THF (100 ml) at -78°C was added 1M LHMDS in THF (23 ml, 23 mmol, 1.2 eq.). The solution was stirred for 30 min at -78°C , 30 min at 0°C and cooled back to -78°C . To this was added a solution of (1S)-(+)-(10-camphorsulfonyl)oxaziridine (6.0 g, 26 mmol, 1.4 eq.) in THF (50 ml) and the mixture was stirred for 1 hour at -78°C and 1.5 hours at 0°C . To the solution was added aq. NH_4Cl (300 ml), THF was evaporated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4x100 ml). The combined organic layer was washed with brine (100 ml), dried over MgSO_4 , filtered, concentrated and the crude product was chromatographed with 15:20:65 EtOAc- CH_2Cl_2 -hex to provide 6.4 g (85%) of foam.

^1H NMR: 8.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 15.6, 9.8$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.62-4.55 (m, 1H), 3.72 (br s, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.28 (dd, $J = 9.6, 5.6$ Hz, 1H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.44-1.27 (m, 3H), 1.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

Preparation 620 Step 1:

To a solution of (R)-(+)-3-butyn-2-ol (5 ml, 64 mmol) in CH_2Cl_2 (100 ml) at rt was added DMAP (780 mg, 6.4 mmol, 0.1 eq.), *tert*-butylchlorodiphenylsilane (17.4 ml, 67 mmol, 1.05 eq.) and Et_3N (9.8 ml, 70 mmol, 1.1 eq.). The mixture was stirred overnight, diluted with Et_2O (400 ml), washed with 1N HCl (2x200 ml), aq. NaHCO_3 (200 ml), brine (200 ml), dried over MgSO_4 , filtered and evaporated to give ~20 g of oil which was used as such for the next step.

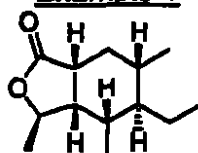
Step 2:

To a solution of the product of Step 1 in THF (200 ml) at -78°C was added 2.5M BuLi in hexanes (30.4 ml, 76 mmol, 1.1 eq.), the solution was stirred for 1 hour and solid paraformaldehyde (4.15 g, 138 mmol, 2.0 eq.) was added. The mixture was

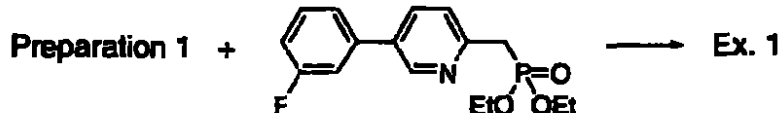
stirred for 15 min at -78°C, 1 hour at rt, then quenched with the addition of aq. NH_4Cl (500 ml). The THF was evaporated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x200 ml). The combined organic layers were washed with H_2O (2x300 ml) and brine (300 ml), dried over MgSO_4 , filtered, evaporated and the crude was chromatographed with 10% EtOAc-hex to provide 16.5 g (71%) of resin.

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

Example 1



10



To a solution of the phosphonate (650 mg, 2.01 mmol, 2 eq.) in THF (8 ml) at 0°C was added BuLi in hexanes (790 μl of 2.5M solution, 2.0 mmol, 2 eq.), the mixture was stirred for 10 min, then $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (590 μl , 2.0 mmol, 2 eq.) was added and the solution was stirred at rt for 10 min. To this was added a solution of the product of Preparation 1 (220 mg, 0.98 mmol) in THF (3 ml) and the mixture was stirred at rt for 1.5 h. To the solution was added aq. Rochelle's salt (100 ml) and THF was evaporated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x30 ml) and the combined organic layer was washed with brine (50 ml). The solution was dried over MgSO_4 , concentrated and the resultant residue was chromatographed with 20% EtOAc-hexane to provide the title compound (240 mg, 62%) as a resin.

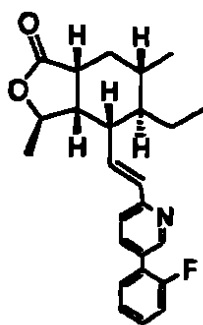
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.78 (d, $J = 2.0$, 1H), 7.82 (dd, $J = 2.4, 8.0$, 1H), 7.44 (dt, $J = 5.7, 8.1$, 1H), 7.36 (dt, $J = 1.2, 7.7$, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.09 (ddt, $J = 2.5, 1.0, 8.4$, 1H), 6.61 (dd, $J = 15.3, 8.6$, 1H), 6.56 (d, $J = 15.3$, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.36 (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, calculated: 394.2182.

Anal. calc'd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FNO}_2 \cdot \text{HCl}$: C, 69.84; H, 6.80; N, 3.26. Found: C, 71.00, H, 6.96; N, 3.19.

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

-33-

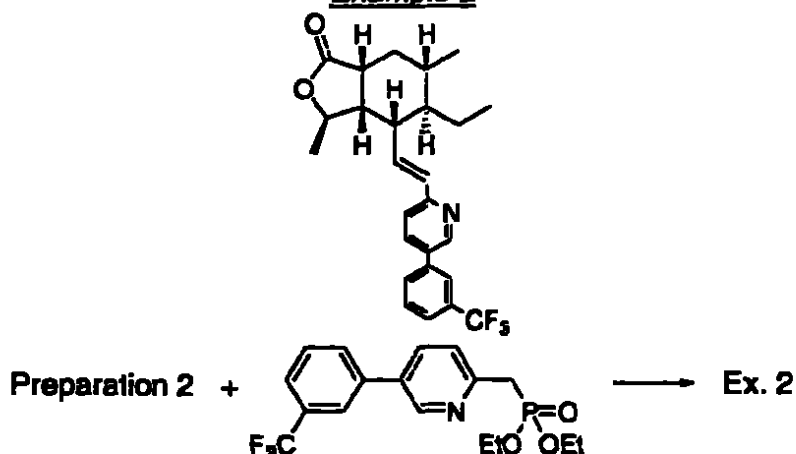


1A

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

FAB HRMS: 394.2184, calculated: 394.2182.

10

Example 2

To a solution of the product of Preparation 2 (50 mg, 0.22 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml) was added NMO (78 mg, 0.67 mmol, 3 eq.) and 4 Å molecular sieves (about 50 mg). After stirring for 10 min., TPAP (8 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) was added and the stirring was continued for another 40 min. The mixture was diluted with Et₂O (20 ml), filtered through celite™ and concentrated to provide a residue. The residue was filtered through a short SiO₂ plug, eluting with 30% EtOAc-hexane to provide 38 mg of aldehyde.

In another flask containing the phosphonate (210 mg, 0.56 mmol, 3.3 eq.) in THF (1.5 ml) at 0°C was added a 2.M solution of BuLi in hexanes (224 μl, 0.56 mmol, 3.3 eq.) and the mixture was stirred for 20 min. A solution of the above aldehyde in 1.5 ml of THF was added and the mixture was stirred at 0°C for 1 h. The solution was diluted with EtOAc (20 ml), washed with H₂O (2x20 ml) and brine (20 ml), dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by preparative TLC using 25% EtOAc-hexane to provide 9 mg of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

8.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 7.81 br s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 15.8, 9.2$ 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),

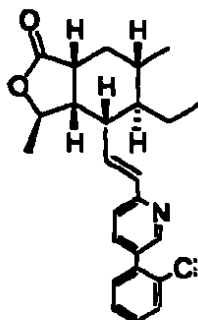
5 1.42 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.77 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

FABHRMS: 446.2306 (MH^+), Calculated 446.2280.

Using similar procedures, the following compounds were also prepared:

Example 3

10



^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 4H), 6.65-6.55 (m, 2H), 4.78-4.71 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.36 (dt, $J = 10.0, 6.4$ Hz, 1H), 1.99 (ddd, $J = 13.7, 6.3, 2.9$ Hz, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.43 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 1.33-1.25 (m, 2H), 0.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

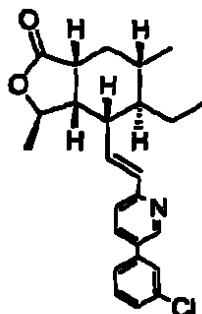
15

$[\alpha]_D^{20} = +13.2$ (c 0.5, MeOH).

FAB HRMS: 410.1891 (MH^+), Calculated 410.1887.

20

Example 4



^1H NMR (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

25

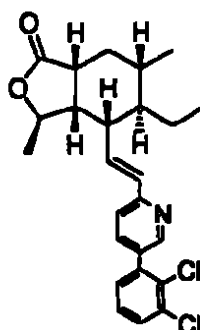
(m, 2H), 1.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.33-1.21 (m, 2H), 0.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.75 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) <76504-097-A-H in 2A>

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

FAB HRMS: 410.1887 (MH^+), Calculated 410.1887.

5

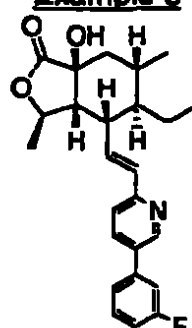
Example 5



^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H),
 10 7.50 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.31-7.21 (m, 3H), 6.63 (dd, $J = 15.5, 8.8$ Hz, 1H), 6.57
 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.36 (dt, $J = 10.0, 6.4$ Hz,
 1H), 1.99 (ddd, $J = 13.6, 6.4, 2.8$ Hz, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.43
 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.35-1.22 (m, 2H), 0.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)
 $[\alpha]_D^{20} = +5.8$ (c 0.4, MeOH).

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

Example 6



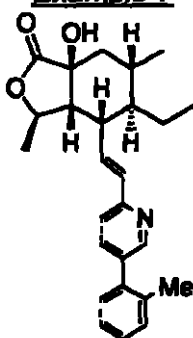
To a solution of the product of Example 1 (540 mg, 1.37 mmol) in THF (8 ml) at
 20 -78 °C was added 1M LHMDS solution in THF (1.65 ml, 1.65 mmol, 1.2 eq.). The
 solution was stirred at -78 °C for 15 min. and at 0 °C for 30 min. It was cooled back
 to -78 °C and a solution of (1S)-(+)-(10-camphorsulfonyl)oxaziridine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

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

The Suzuki coupling procedure is exemplified by heating a solution of a bromide of Preparation 4 or 5 with boronic acid (1.0 to 2.0 eq.), K₂CO₃ (4 eq.) and Pd(PPh₃)₄ (5 to 10 mol%) in toluene:EtOH:H₂O (4:2:1, v/v/v) at 100°C until the reaction is complete. The reaction mixture is diluted with H₂O, extracted with EtOAc, and the organic layer is washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by chromatography to provide the desired compounds.

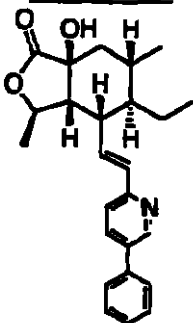
Using the Suzuki coupling procedure described above, the following compounds were prepared:

15

Example 7

¹H NMR: 8.54 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 4H), 7.22-7.20 (m, 1H), 6.65-6.56 (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).

20

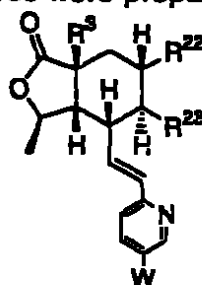
Example 8

¹H NMR: 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65-

25

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).

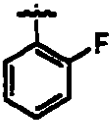
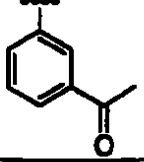
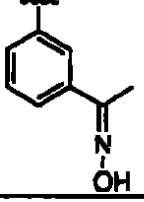
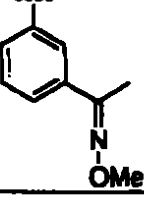
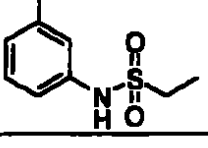
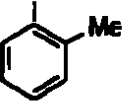
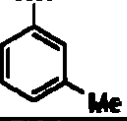
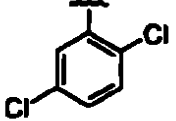
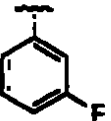
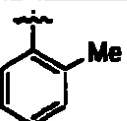
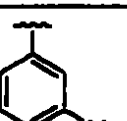
- 5 Also using the Suzuki coupling procedure with the appropriate reagents, compounds of the following structures were prepared:



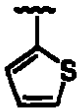
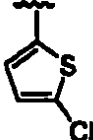
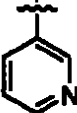
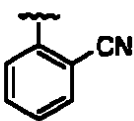
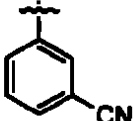
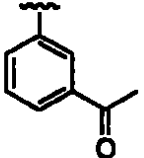
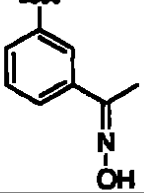
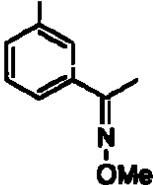
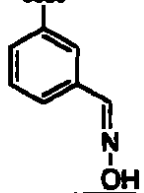
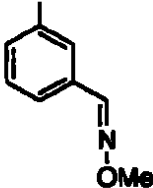
wherein R^3 , R^{22} , R^{23} and W are as defined in the following table (Me is methyl, Et is ethyl and Ph is phenyl):

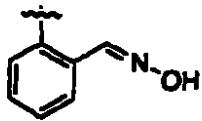
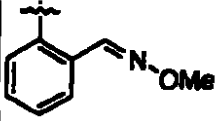
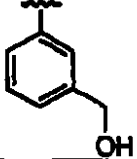
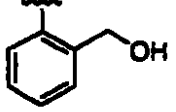
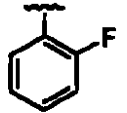
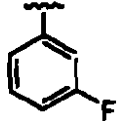
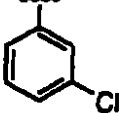
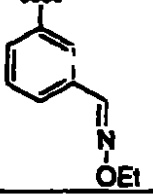
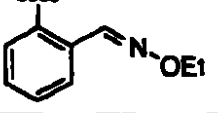
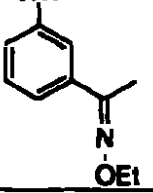
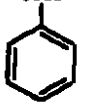
10

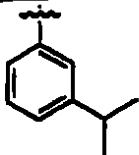
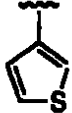
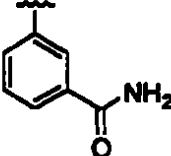
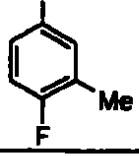
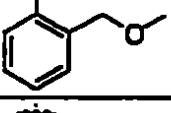
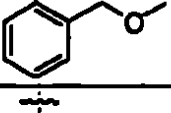
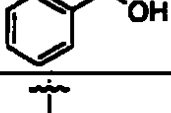
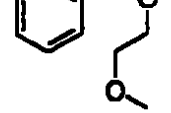
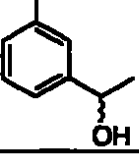
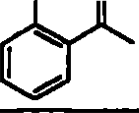
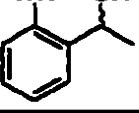
Ex.	R^3	R^{22}	R^{23}	W	Analytical Data
8A	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 444.2165
8B	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 394.2184
8C	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 394.2184
8D	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 410.1891
8E	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 410.1887
8F	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 444.1491
8G	H	H	Ph		HRMS (MH ⁺) 428.2026

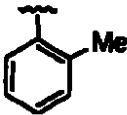
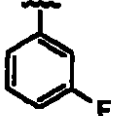
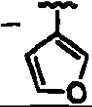
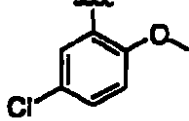
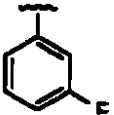
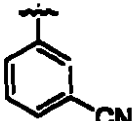
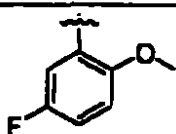
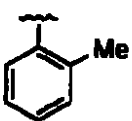
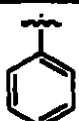
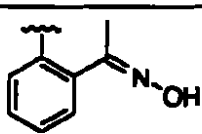
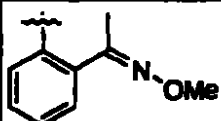
8H	H	H	Ph		HRMS (MH ⁺) 428.2027
8I	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 418.2381
8J	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 433.2490
8K	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 447.2648
8L	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 483.2319
8M	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 390.2441
8N	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 390.2437
8O	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 444.1490
8P	Me	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 408.2346
8Q	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 406.2380
8R	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 406.2376

39
39

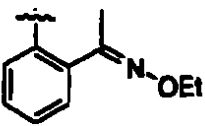
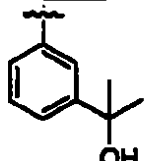
8S	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 398.1788
8T	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 432.1392
8U	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 393.2181
8V	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 417.2178
8W	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 417.2178
8X	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 434.2330
8Y	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 449.2440
8ZA	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 463.2599
8AA	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 435.2275
8AB	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 449.2446

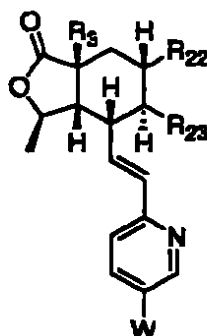
8AC	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 435.2279
8AD	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 449.2442
8AE	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 422.2332
8AF	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 422.2332
8AG	H	H	Et		HRMS (MH ⁺) 380.2028
8AH	H	Ph	Me		MS (MH ⁺) 442.1
8AI	H	Ph	Me		MS (MH ⁺) 458.1
8AJ	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 463.2589
8AK	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 463.2593
8AL	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 477.2750
8AM	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 392.2227

8AN	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 434.2695
8AO	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 398.1788
8AP	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 382.2020
8AQ	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 435.2282
8AR	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 424.0945
8AS	OMe	Me	Et		MS (MH ⁺) 450.1
8AT	OH	Me	Et		MS (MH ⁺) 436.1
8AU	OMe	Me	Et		MS (MH ⁺) 436.1
8AV	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 480.2752
8AW	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 436.2489
8AX	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 434.2325
8AY	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 436.2489

8AZ	OH	H	Et		MS (MH ⁺) 392.2
8BA	OH	H	Et		MS (MH ⁺) 396.3
8BB	OH	H	Et		MS (MH ⁺) 368.4
8BC	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 408.2169
8BD	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 456.1941
8BE	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 382.1813
8BF	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 389.1863
8BG	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 365.1871
8BH	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 440.2243
8BI	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 378.2064
8BJ	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 364.1919
8BK	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 449.2435
8BL	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 463.2604

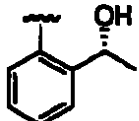
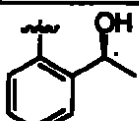
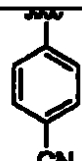
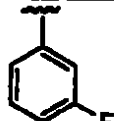
41

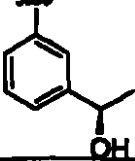
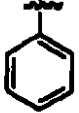
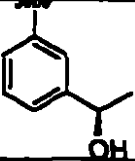
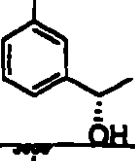
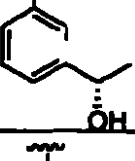
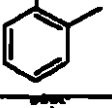
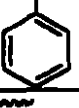
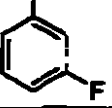
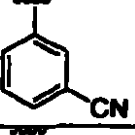
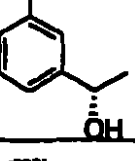
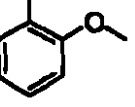
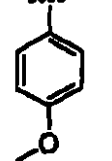
8BM	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 477.2751
8BN	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 450.2640

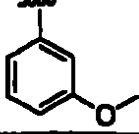
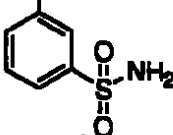
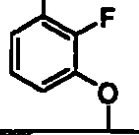
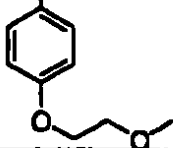
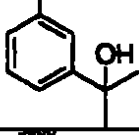
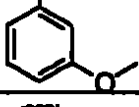
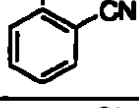
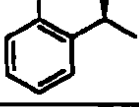
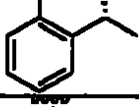
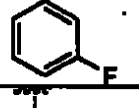
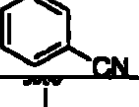
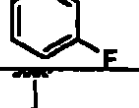
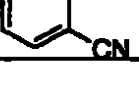
More Compounds of Example 8

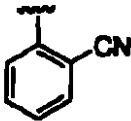
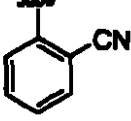
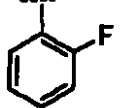
5

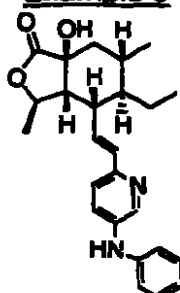
The following compounds were prepared using Suzuki type coupling procedures by using appropriate reagents.

Ex.	R ₃	R ₂₂	R ₂₃	W	Analytical Data
8BP	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 408.2181
8BQ	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 408.2181
8BR	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 417.2182
8BS	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 366.1867

8BT	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 436.2493
8BU	OH	Me	Me		HRMS (MH ⁺) 378.2075
8BV	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 408.2173
8BW	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 408.2169
8BX	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 436.2492
8BY	OH	Me	Me		HRMS (MH ⁺) 392.2231
8BZ	H	Me	Et		MS (MH ⁺) 376.1
8CA	OH	Me	Me		HRMS (MH ⁺) 396.1969
8CB	OH	Me	Me		MS (MH ⁺) 403.1
8CC	OH	Me	Me		HRMS (MH ⁺) 422.2337
8CD	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 422.2336
8CE	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 422.2331

8CF	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 422.2336
8CG	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 471.1961
8CH	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 440.2234
8CI	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 466.2600
8CJ	OH	Me	Me		MS(MH ⁺) 436.1
8CK	OH	Me	Me		MS (MH ⁺) 409.1
8CL	OH	Me	Me		HRMS (MH ⁺) 403.2027
8CM	OH	Me	Me		HRMS (MH ⁺) 422.2336
8CN	OH	Me	Me		MS (MH ⁺) 422.1
8CO	H	Et	Et		MS (MH ⁺) 408.1
8CP	H	Me	Et		MS (MH ⁺) 401.1
8CQ	OH	Et	Et		MS (MH ⁺) 424.1
8CR	H	Me	Me		MS (MH ⁺) 387.1

8CS	H	Me	Me		MS (MH ⁺) 387.1
8CT	H	Et	Et		MS (MH ⁺) 415.1
8CU	OH	Me	Me		MS(MH ⁺) 396.2

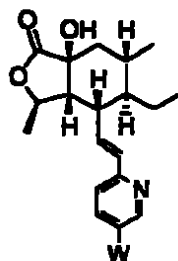
Example 9

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

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

Using a similar procedure, compounds of the formula

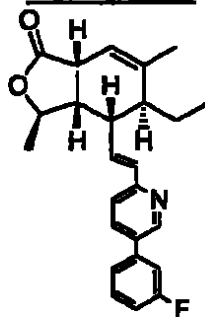
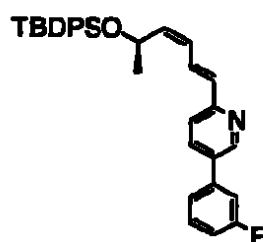
-47-



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

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

5

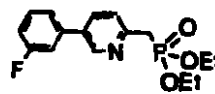
Example 10**Steps 1-3:**

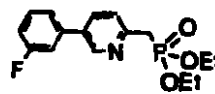
10

Step 1: A suspension of the alkyne of Preparation 6 (3.1 g, 9.2 mmol), quinoline (215 μ l, 1.8 mmol, 0.2 eq.), and Lindlar catalyst (310 mg, 10 wt%) in EtOAc (50 ml) was stirred under 1 atm. H₂ (balloon) and the reaction was monitored by NMR. After the reaction was completed, it was filtered through a celite™ pad, washed with 1N HCl and brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give ~3.4 g of resin which was used as such for the next step.

Step 2: Dess-Martin reagent (4.28 g, 10.1 mmol, 1.1 eq.) was added to a mixture of the product of Step 1 and NaHCO₃ (1.54 g, 18.3 mmol, 2 eq.) in CH₂Cl₂ (30 ml) at rt and stirred for 1 hr. The mixture was diluted with Et₂O (60 ml) and a solution of Na₂S₂O₃·5H₂O (4.55 g, 18.3 mmol, 2 eq.) and NaHCO₃ (1.54 g, 18.3 mmol, 2 eq.) in H₂O (100 ml) and stirred vigorously until the two layers became clear. The organic layer was separated and the aq. layer was extracted with Et₂O (2x50 ml). The combined organic layers were washed with aq. Na₂S₂O₃/NaHCO₃ solution (100 ml), brine (100 ml), dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give ~3.5 g of aldehyde, which was used as such for the next step.

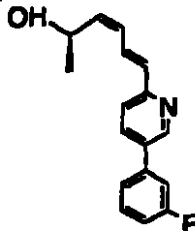
Step 3:



To a solution of a phosphonate of the formula  (3.9 g, 12.1 mmol, 1.3 eq.) in THF (30 ml) at 0 °C was added 60% NaH in mineral oil (480 mg, 12.0 mmol, 1.3 eq.) and the mixture was stirred for 20 min. To this was added a solution of the product of Step 2 in THF (15 ml), and after 1 hr of stirring at 0 °C, it was diluted with aq. NH₄Cl (200 ml). The THF was evaporated and the aq. layer was extracted with EtOAc (3x75 ml). The combined organic layers were washed with brine (100 ml), dried over MgSO₄, filtered, evaporated and the residue was chromatographed with 5% EtOAc-hex to provide 4.0 g (87%) of resin.

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

Step 4:

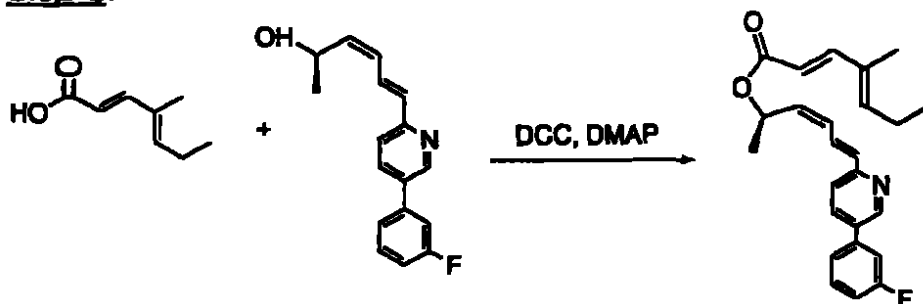


To a solution of silyl ether (4.0 g, 7.88 mmol) in THF (30 ml) at 0 °C was added 1M TBAF in THF (11.8 ml, 11.8 mmol, 1.5 eq.) and the mixture was stirred at rt for 6

h. It was diluted with aq. NH_4Cl (150 ml), the THF was evaporated and the aq. layer was extracted with EtOAc (3x60 ml). The combined organic layers were washed with H_2O (50 ml), brine (50 ml), dried over MgSO_4 , filtered, evaporated and the residue was chromatographed with 30% EtOAc-hex to provide 2.0 g (94%) of resin.

5 ^1H NMR: 8.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.64 (ddd, $J = 15.1, 11.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.44 (dt, $J = 5.6, 7.9$ Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.09 (ddt, $J = 1.0, 2.5, 8.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.24 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.70-5.65 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 1H), 1.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

10 Step 5:



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

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

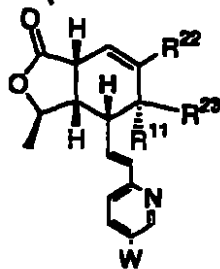
25 Step 6:

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

30 ^1H NMR: 8.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.41 (dt, $J = 6.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.06 (ddt, $J = 1.0, 2.7, 8.3$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 15.8, 9.8$ Hz, 1H), 5.62-5.61 (m, 1H), 4.55 (dq, $J = 4.0, 6.4$ Hz, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.02-

1.97 (m, 1H), 1.78 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

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

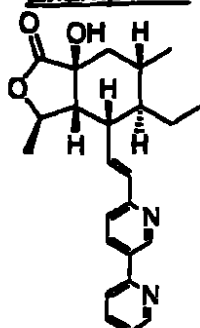


5

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

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

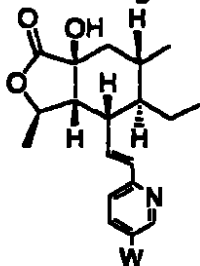
45

Example 11

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

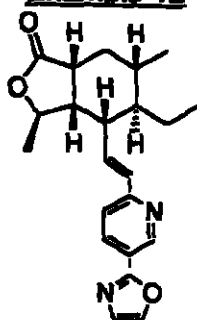
The resin was dissolved in THF (5ml), cooled to -78 °C, a solution of 1M LHMDS in THF (290 μl) was added, stirred at 0 °C for 1 h, then cooled to -78 °C. To this was added a solution of (1S)-(+)-(10-camphorsulfonyl)oxaziridine (76 mg) in THF. After stirring for about 1.5 h, it was quenched by the addition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

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



wherein W is as defined in the table:

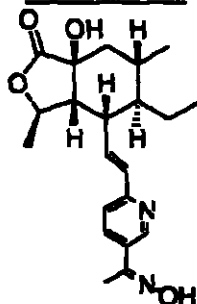
Ex.	W	HRMS (MH ⁺)
11A		394.2127
11B		399.1750

Example 12

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

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

HRMS: 367.2025 (MH^+), calculated 367.2022.

Example 13

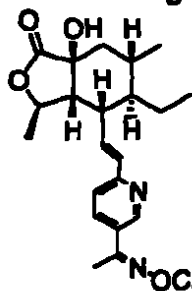
Step 1: A solution of Preparation 5 (60 mg, 0.15 mmol), Et_3N (26 μ l, 0.19 mmol, 1.2 eq.), bis(diphenylphosphino)propane (3 mg, 7 μ mol, 5 mol%), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.7 mg, 7.6 μ mol, 5 mol%) and vinyl n-propyl ether (85 μ l, 0.76 mmol, 5 eq.) in DMF (1.5 ml) in a sealed tube was heated at 100°C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

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

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

5

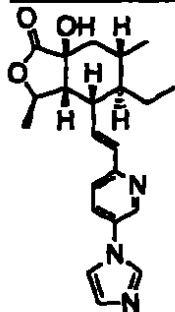
Using a similar procedure the following compound is prepared:



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

10

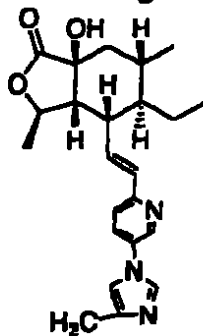
Example 14

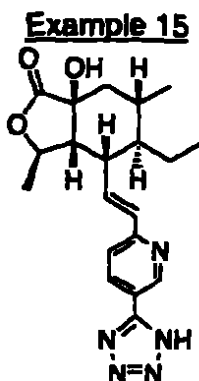


A mixture of Preparation 5 (100 mg, 0.25 mmol), imidazole (35 mg, 0.51 mmol, 2.0 eq.), copper(I)trifluoromethanesulfonate benzene complex (13 mg, 0.026 mmol, 0.1 eq.), 1,10-phenanthroline (46 mg, 0.26 mmol, 1 eq.), dibenzylideneacetone (6 mg, 0.026 mmol, 0.1 eq.) and Cs_2CO_3 (125 mg, 0.38 mmol, 1.5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

20

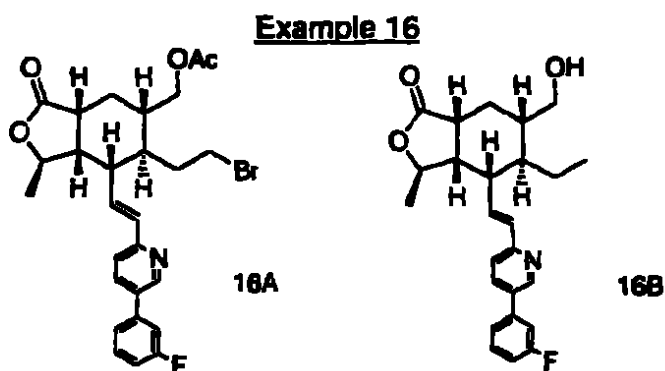
Using a similar procedure, the following compound was prepared:



Ex. 14-2: HRMS: 396.2286 (MH⁺)

5 A mixture of Preparation 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%) and diphenylphosphinoferrocene (170 mg, 0.31 mmol, 12 mol%) in DMF (10 ml) and H₂O (100 μl, 1 vol%) in a sealed tube was bubbled with argon and heated at 120 °C for 5 h. The mixture was cooled to rt, diluted with EtOAc (150 ml) and washed with H₂O (3x50 ml), brine (50 ml), dried over
10 MgSO₄, filtered, evaporated and the crude product was chromatographed with 30% EtOAc-hex to provide 800 mg (93%) of arylcyanide.

A mixture of the arylcyanide (100 mg, 0.29 mmol), NaN₃ (115 mg, 1.77 mmol, 6 eq.) and NH₄Cl (95 mg, 1.78 mmol, 6 eq.) in DMF (2 ml) in a sealed tube was heated overnight at 120 °C. It was cooled to rt, diluted with H₂O (10 ml), extracted
15 with CH₂Cl₂, concentrated and the crude product was purified by preparative TLC to give 50 mg of the title compound as a solid. HRMS: 384.2033 (MH⁺), calculated 384.2036.



20 **Step 1:**

To a solution of compound 31a (wherein W is 3-fluorophenyl) (480 mg, 1.2 mmol) in CH₂Cl₂ was added 1 M solution of BBr₃ in CH₂Cl₂ (11.7 ml, 11.7 mmol, 10 eq.), and the mixture refluxed for 2.5 h, then diluted with aq. NaHCO₃ (100 ml). After stirring for about 30 min. the organic layer was isolated and the aqueous layer was
25 extracted with CH₂Cl₂ (2x40 ml). The combined organic layer was washed with aq.

NaHCO₃ (100 ml), brine (100 ml), dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give the crude alcohol.

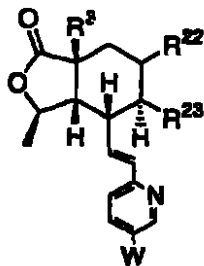
The crude alcohol was dissolved in CH₂Cl₂ (12 ml), cooled to 0 °C, and Ac₂O (225 μL, 2.4 mmol, 2 eq.) was added followed by DMAP (27 mg, 0.24 mmol, 0.2 eq.) and Et₃N (0.5 ml, 3.6 mmol, 3 eq.). After stirring for about 2 hrs., the mixture was diluted with EtOAc (80 ml), washed with aq. NaHCO₃ (2x50 ml), and brine. The solution was dried over MgSO₄, filtered, evaporated and the residue was chromatographed with 40% EtOAc-hex to provide 350 mg (56%) of Example 16-A as a white foam.

HRMS: 530.1336, calculated 530.1342.

Step 2:

A mixture of Example 16-A (53 mg, 0.1 eq.), NaCNBH₃ (32 mg, 0.5 mmol, 5 eq.) in HMPA (1 ml) was stirred at 80 °C for 4 h, cooled to rt, diluted with H₂O (30 ml) and extracted with EtOAc (3x15 ml). The combined organic layer was washed with brine (20 ml), dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by preparative TLC to provide 27 mg of resin. To this was added K₂CO₃ (32 mg) in CH₃OH-H₂O mixture (2 ml of 9:1 v/v) and the solution was stirred at rt for 1 hour. The mixture was diluted with H₂O (30 ml), extracted with EtOAc (3x10 ml), and the combined organic layers were washed with brine (10 ml), dried over MgSO₄, filtered, concentrated and filtered through a short SiO₂ plug to provide 17 mg (72%) of Example 16-B as a resin. HRMS: 410.2126, calculated 410.2131.

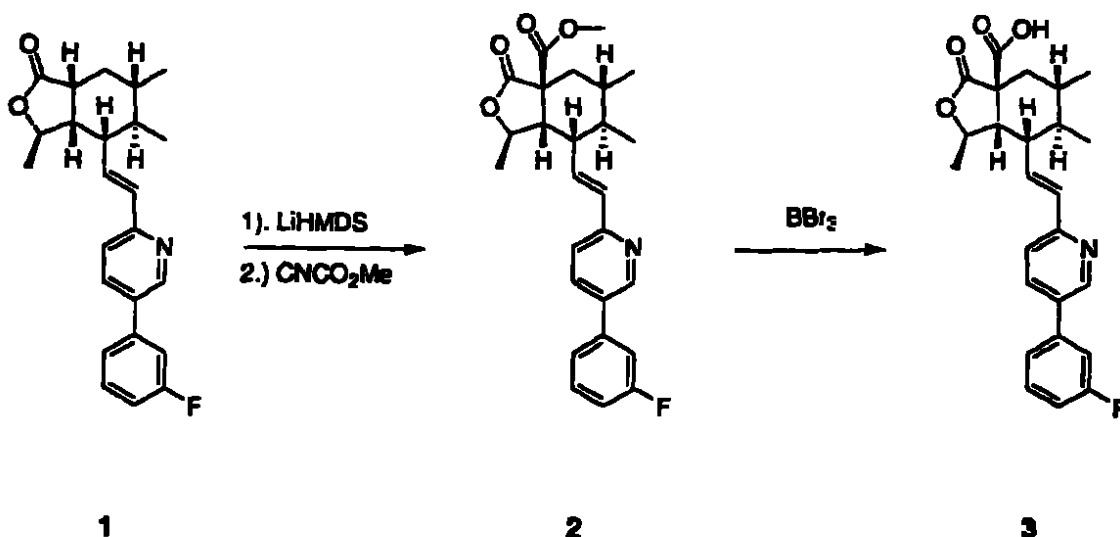
Using a similar procedure, the compounds with the following structure were prepared



wherein R³, R²², R²³ and W are as defined in the table (Me is methyl, Et is ethyl):

Ex.	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

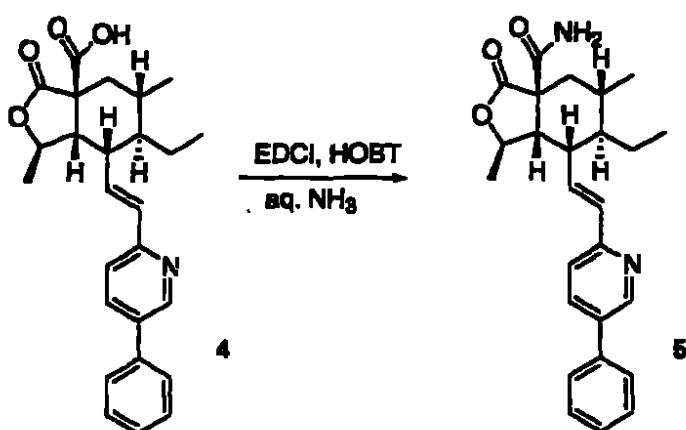
Example 17: 7a-Carboxylic Acid and Amides

To a stirred solution of 2.5 g of compound **1** (6.59 mmol), in 50 ml of dry THF at 0 °C under argon, was added LiHMDS (9.88 mmol, 9.9 ml of a 1.0 M solution in THF) and the mixture allowed to stir for 30 minutes. The temperature was lowered to -78°C and 785µL (9.88mmol) of methylcyanoformate was added. After 2 hours, approximately 75 mL of an aqueous solution of ammonium iron(II) sulfate hexahydrate (10% w/v) was added and the mixture then extracted with three portions of ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried with magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. Purification by flash chromatography using 15% ethyl acetate in hexanes yielded 2.47 g of compound **2**.

MS (ESI) *m/z* 424 (MH⁺).

To a stirred solution of 2.47 g of compound **2** (5.65 mmol) in 50 mL of dry THF at 0 °C under N₂, was added boron tribromide (11.3 mmol) and the mixture allowed to stir for approximately 30 min. The reaction mixture was diluted with about 50 mL of dichloromethane and the pH adjusted, with aqueous sodium bicarbonate, to approximately pH=4 and the mixture extracted with three portions of dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried with magnesium sulfate, filtered and evaporated yielding 2.32 g of compound **3**.

MS (ESI) *m/z* 424.1(MH⁺).

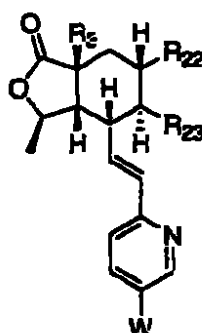


Ex. 17H A mixture of **4** (68 mg), EDCI

(2 eq.), HOBT (2 eq.) and aq. NH_3 (3 eq.) in 2 mL DMF was stirred at rt for 16 hours.

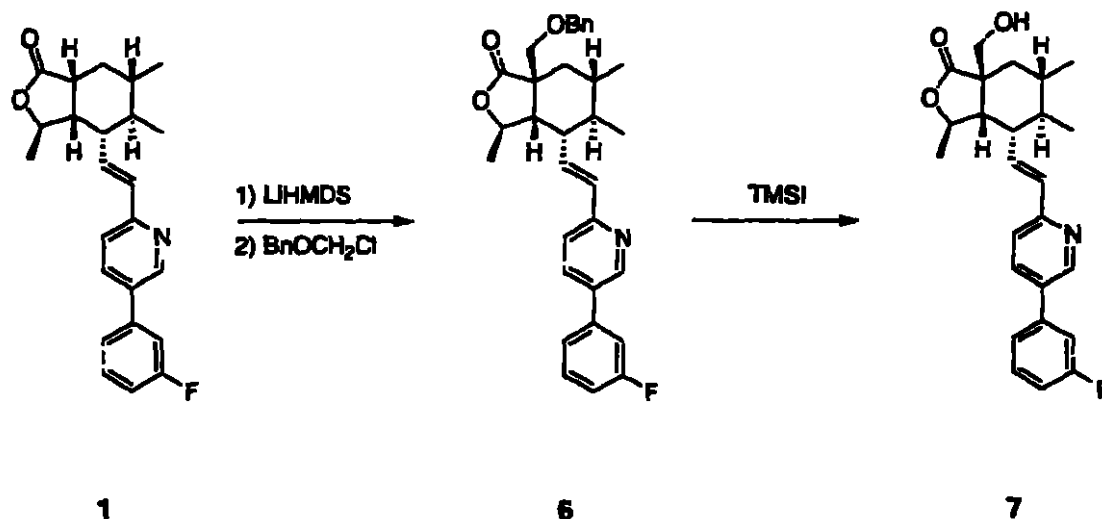
5 It was diluted with EtOAc, washed with aq. NaHCO₃, dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by preparative TLC to give 18 mg of **5**, Ex. 17H. MS: 419.1 (MH⁺).

The following compounds were prepared using an analogous procedure:



Ex.	R ₃	R ₂₂	R ₂₃	W	Analytical Data
17A		H	Et		MS (MH ⁺) 420.3
17B		H	Et		MS (MH ⁺) 406.1
17C		Me	Et		MS (MH ⁺) 420.1
17D		Me	Me		MS (MH ⁺) 424.1

17E		Me	Me		MS (MH ⁺) 438.1
17F		Me	Me		MS (MH ⁺) 445.1
17G		Me	Me		MS (MH ⁺) 431.1

Example 18: 7a Hydroxymethyl

5

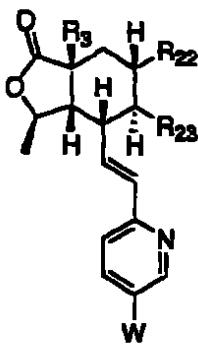
To 0.65g (1.71 mmol) of compound 1 in dry THF at -10°C under argon was added LHMDS (2.06 mmol) and the mixture allowed to stir for 30 min. Benzylchloromethylether (2.57 mmol) was then added and, after 60 min. the mixture poured onto aqueous ammonium chloride and extracted with three portions of diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried with magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. Purification by flash chromatography yielded 0.69g of compound 6.

MS (ESI) m/z 500 (MH⁺).

To 2.19 g (4.38 mmol) of compound 6 in dry dichloromethane was added iodotrimethylsilane (87.6 mmol) and the mixture heated to reflux under a balloon of argon for 2.5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, poured onto an aqueous solution of sodium bicarbonate and extracted with three portions of dichloromethane. The combined organic extracts were washed with aqueous sodium sulfite, dried with magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. Purification by flash chromatography yielded compound 7.

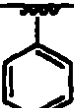
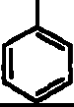
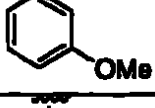
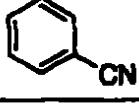
MS (ESI) m/z 410.1 (MH⁺).

20

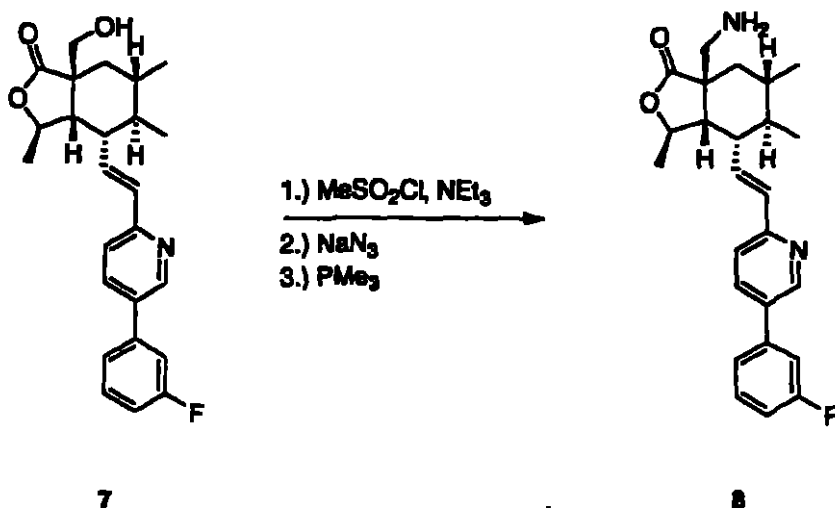


The following compounds were prepared using a similar procedure:

5

Ex.	R ₃	R ₂₂	R ₂₃	W	Analytical Data
18A	CH ₂ OH	H	Et		MS (MH ⁺) 392.2
18B	CH ₂ OH	Me	Et		MS (MH ⁺) 406.1
18C	CH ₂ OH	Me	Me		MS (MH ⁺) 392.1
18D	CH ₂ OH	Me	Me		HRMS (MH ⁺) 410.2126
18E	CH ₂ OH	Me	Me		HRMS (MH ⁺) 417.2174

Example 19: 7a-Hydroxymethyl to 7a-Aminomethyl



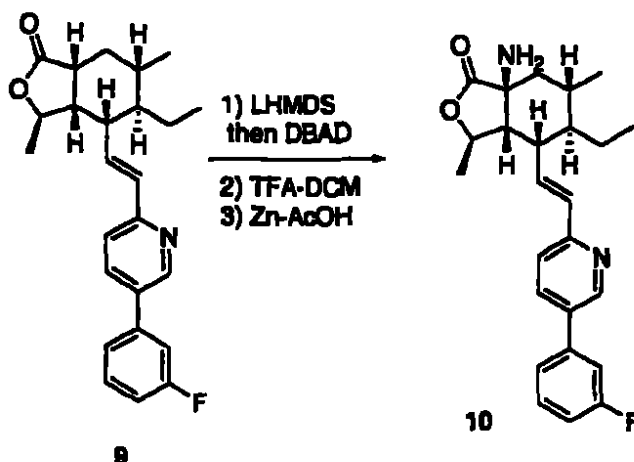
To 0.15 g of compound 7 in 10 mL of dry dichloromethane at 0 °C was added 77 μ L of triethylamine (1.5 eq.) and 34 μ L of methanesulfonylchloride (1.2 eq.). The mixture was stirred under N₂ for one hour, diluted with dichloromethane, washed twice with aq. NaHCO₃, and once with brine. The organic phase was dried with MgSO₄, filtered and evaporated to dryness yielding 0.145g mesylate.

To this product in 10 mL of DMSO was added 0.290 g of sodium azide (15 eq.) and the mixture heated to 65 °C while stirring under N₂ for 3 days. The reaction mixture was poured onto H₂O and extracted three times with ethylacetate. The combined extracts were washed with brine, dried with MgSO₄, filtered and evaporated to dryness yielding 65 mg of azide.

To a solution of this azide in 5 mL of ethylacetate and 50 μ L of H₂O at 0 °C was added 300 μ L of 1 M THF solution of trimethylphosphine (2 eq.) and the mixture allowed to warm to room temperature while stirring under argon. After 24 hours, the reaction was evaporated to dryness and purified by flash chromatography yielding 0.053 g of amine 8.

MS (ESI) *m/z* 409 (MH⁺).

Example 20: 7a-Amination Chemistry

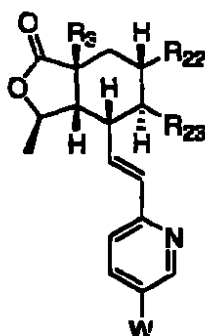


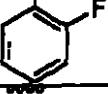
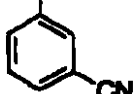
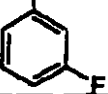
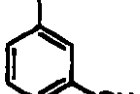
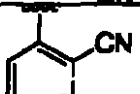
To a solution of **9** (1.01 g, 2.57 mmol) in 20 ml THF at 0 °C was added a solution of 1 M LHMDS in THF (3.34 ml) and stirred for 20 min. It was cooled to -78 °C and a solution of di-tert-butylazodicarboxylate (890 mg, 3.87 mmol) in 2.5 ml THF was added. It was stirred at -78 °C for 2 hours and at 0 °C for 1 hour and quenched by the addition of aqueous NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with EtOAc and dried over MgSO₄ and concentrated.

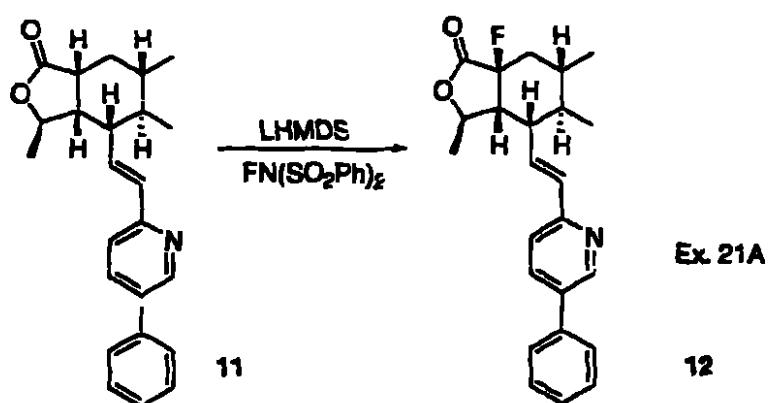
The crude product was stirred with 5 ml DCM and 10 ml trifluoroacetic acid at 0 °C for 1 hour. It was concentrated and suspended in 100 ml of aq. K₂CO₃. The aqueous phase was extracted with DCM to provide the crude hydrazide.

This crude material was dissolved in 10 ml glacial acetic acid and 2 ml acetone. To this was added 2 g of Zn dust in portions. The suspension was stirred vigorously for 2 hours and filtered through a celite™ pad and washed with plenty of DCM. The DCM layer was washed with water followed by aq. NaHCO₃ and brine. It was dried over MgSO₄, concentrated and purified by chromatography to give 500 mg of **10**. MS: 409.2 (MH⁺).

The following compounds were prepared using a similar procedure:



Ex.	R ₁	R ₂₂	R ₂₃	W	Analytical Data
20A	NH ₂	H	Et		MS (MH ⁺) 377.1
20B	NH ₂	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 391.2384
20C	NH ₂	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 409.2297
20D	NH ₂	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 416.2345
20E	NH ₂	Me	Me		HRMS (MH ⁺) 377.2227
20F	NH ₂	Me	Me		HRMS (MH ⁺) 395.1296
20G	NH ₂	Me	Me		HRMS (MH ⁺) 402.2186
20H	NH ₂	Me	Me		HRMS (MH ⁺) 402.2186

Example 21: 7a-Fluoro Analogs

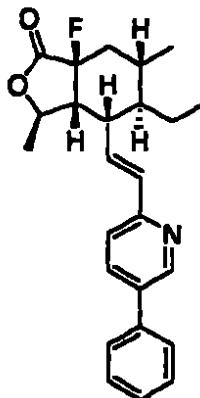
5

To a solution of 11 (300 mg, 0.83 mmol) in 5 ml THF and 2 ml DMF at 0 °C was added a 1 M solution of LHMDS in THF (1.1 ml, 1.3 eq.). The solution was stirred for 20 min at 0 °C, cooled to -78 °C and a solution of N-fluorobenzenesulfonamide (400 mg, 1.27 mmol, 1.5 eq.) in THF was added. The mixture stirred overnight and allowed to warm to rt. It was

51
diluted with EtOAc, washed twice with aq. K_2CO_3 , and twice with H_2O and brine. It was dried over $MgSO_4$, filtered, concentrated and chromatographed with 20% EtOAc in hexanes to provide 260 mg of 12.

HRMS: 380.2032 (MH^+), calculated 380.2026.

5 Using a similar procedure, the following compound was prepared:



Ex. 21B

HRMS: 394.2188 (MH^+), calculated 394.218.

10 Further embodiments of the invention encompass the administration of compounds of Formula I along with at least one additional cardiovascular agent. The contemplated additional cardiovascular agent is one that differs in either atomic make up or arrangement from the compounds of Formula I. Additional cardiovascular agents that can be used in combination with the novel compounds of this invention

15 include drugs which have anti-thrombotic, anti-platelet aggregation, antiatherosclerotic, antirestenotic and/or anti-coagulant activity. Such drugs are useful in treating thrombosis-related diseases including thrombosis, atherosclerosis, restenosis, hypertension, angina pectoris, arrhythmia, heart failure, myocardial infarction, glomerulonephritis, thrombotic and thromboembolic stroke, peripheral

20 vascular diseases, other cardiovascular diseases, cerebral ischemia, inflammatory disorders and cancer, as well as other disorders in which thrombin and its receptor play a pathological role. Suitable cardiovascular agents are selected from the group consisting of thromboxane A2 biosynthesis inhibitors such as aspirin; thromboxane antagonists such as seratrovast, picotamide and ramatroban; adenosine diphosphate

25 (ADP) inhibitors such as clopidogrel; cyclooxygenase inhibitors such as aspirin, meloxicam, rofecoxib and celecoxib; angiotensin antagonists such as valsartan, telmisartan, candesartan, irbesartan, losartan and eprosartan; endothelin antagonists such as tezosenitan; phosphodiesterase inhibitors such as milrinone and

enoximone; angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors such as captopril, enalapril, enalaprilat, spirapril, quinapril, perindopril, ramipril, fosinopril, trandolapril, lisinopril, moexipril and benazapril; neutral endopeptidase inhibitors such as candoxatril and ecadotril; anticoagulants such as ximelagatran, fondaparin and
5 enoxaparin; diuretics such as chlorothiazide, hydrochlorothiazide, ethacrynic acid, furosemide and amiloride; platelet aggregation inhibitors such as abciximab and eptifibatide; and GP IIb/IIIa antagonists.

Preferred types of drugs for use in combination with the novel compounds of this invention are thromboxane A₂ biosynthesis inhibitors, cyclooxygenase inhibitors
10 and ADP antagonists. Especially preferred for use in the combinations are aspirin and clopidogrel bisulfate.

When the invention comprises a combination of a compound of Formula I and another cardiovascular agent, the two active components may be co-administered simultaneously or sequentially, or a single pharmaceutical composition comprising a
15 compound of Formula I and another cardiovascular agent in a pharmaceutically acceptable carrier can be administered. The components of the combination can be administered individually or together in any conventional dosage form such as capsule, tablet, powder, cachet, suspension, solution, suppository, nasal spray, etc. The dosage of the cardiovascular agent can be determined from published material,
20 and may range from 1 to 1000 mg per dose.

In this specification, the term "at least one compound of Formula I" means that one to three different compounds of Formula I may be used in a pharmaceutical composition or method of treatment. Preferably one compound of Formula I is used. Similarly, the term "one or more additional cardiovascular agents" means that one to
25 three additional drugs may be administered in combination with a compound of Formula I; preferably, one additional compound is administered in combination with a compound of Formula I. The additional cardiovascular agents can be administered sequentially or simultaneously with reference to the compound of Formula I.

When separate compounds of Formula I and the other cardiovascular agents
30 are to be administered as separate compositions, they can be provided in a kit comprising in a single package, one container comprising a compound of Formula I in a pharmaceutically acceptable carrier, and a separate container comprising another cardiovascular agent in a pharmaceutically acceptable carrier, with the compound of
35 Formula I and the other cardiovascular agent being present in amounts such that the combination is therapeutically effective. A kit is advantageous for administering a

combination when, for example, the components must be administered at different time intervals or when they are in different dosage forms.

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

5

EXAMPLE A - Tablets

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

Method of Manufacture

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

15

EXAMPLE B - Capsules

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

Method of Manufacture

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

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

In Vitro Testing Procedure for Thrombin Receptor Antagonists:**Preparation of [³H]haTRAP**

A(pF-F)R(ChA)(hR)(I₂-Y)-NH₂ (1.03 mg) and 10% Pd/C (5.07 mg) were suspended in DMF (250 μ l) and diisopropylethylamine (10 μ l). The vessel was attached to the tritium line, frozen in liquid nitrogen and evacuated. Tritium gas (342

25

mCi) was then added to the flask, which was stirred at room temperature for 2 hours. At the completion of the reaction, the excess tritium was removed and the reacted peptide solution was diluted with DMF (0.5 ml) and filtered to remove the catalyst. The collected DMF solution of the crude peptide was diluted with water and freeze
5 dried to remove the labile tritium. The solid peptide was redissolved in water and the freeze drying process repeated. The tritiated peptide ($[^3\text{H}]\text{haTRAP}$) was dissolved in 0.5 ml of 0.1% aqueous TFA and purified by HPLC using the following conditions: column, VydacTM C18, 25 cm x 9.4 mm I.D.; mobile phase, (A) 0.1% TFA in water, (B) 0.1% TFA in CH_3CN ; gradient, (A/B) from 100/0 to 40/60 over 30 min; flow rate, 5 ml
10 /min; detection, UV at 215 nm. The radiochemical purity of $[^3\text{H}]\text{haTRAP}$ was 99% as analyzed by HPLC. A batch of 14.9 mCi at a specific activity of 18.4 Ci/mmol was obtained.

Preparation of platelet membranes

Platelet membranes were prepared using a modification of the method of
15 Natarajan *et al.* (Natarajan *et al.*, *Int. J. Peptide Protein Res.* 45:145-151 (1995)) from 20 units of platelet concentrates obtained from the North Jersey Blood Center (East Orange, NJ) within 48 hours of collection. All steps were carried out at 4° C under approved biohazard safety conditions. Platelets were centrifuged at 100 x g for 20 minutes at 4° C to remove red cells. The supernatants were decanted and centrifuged
20 at 3000 x g for 15 minutes to pellet platelets. Platelets were resuspended in 10 mM Tris-HCl, pH 7.5, 150 mM NaCl, 5 mM EDTA, to a total volume of 200 ml and centrifuged at 4400 x g for 10 minutes. This step was repeated two additional times. Platelets were resuspended in 5 mM Tris-HCl, pH 7.5, 5 mM EDTA to a final volume of approximately 30 ml and were homogenized with 20 strokes in a DounceTM
25 homogenizer. Membranes were pelleted at 41,000 x g, resuspended in 40-50 ml 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 1 mM EDTA, 0.1 mM dithiothreitol, and 10 ml aliquots were frozen in liquid N_2 and stored at -80° C. To complete membrane preparation, aliquots were thawed, pooled, and homogenized with 5 strokes of a Dounce homogenizer. Membranes were pelleted and washed 3 times in 10 mM triethanolamine-HCl, pH 7.4,
30 5 mM EDTA, and resuspended in 20-25 ml 50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA, and 1% DMSO. Aliquots of membranes were frozen in liquid N_2 and stored at -80° C. Membranes were stable for at least 3 months. 20 units of platelet concentrates typically yielded 250 mg of membrane protein. Protein concentration was determined by a Lowry assay (Lowry *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 193:265-275 (1951)).

High Throughput Thrombin Receptor Radioligand Binding Assay

Thrombin receptor antagonists were screened using a modification of the thrombin receptor radioligand binding assay of Ahn *et al.* (Ahn *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 51:350-356 (1997)). The assay was performed in 96 well Nunc plates (Cat. No.

269620) at a final assay volume of 200 μ l. Platelet membranes and [^{3} H]haTRAP were diluted to 0.4 mg/ml and 22.2 nM, respectively, in binding buffer (50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.1% BSA). Stock solutions (10 mM in 100% DMSO) of test compounds were further diluted in 100% DMSO. Unless otherwise indicated, 10 μ l of diluted compound solutions and 90 μ l of radioligand (a final concentration of 10 nM in 5% DMSO) were added to each well, and the reaction was started by the addition of 100 μ l of membranes (40 μ g protein/well). The binding was not significantly inhibited by 5% DMSO. Compounds were tested at three concentrations (0.1, 1 and 10 μ M). The plates were covered and vortex-mixed gently on a Lab-Line™ Titer Plate Shaker for 1 hour at room temperature. Packard UniFilter™ GF/C filter plates were soaked for at least 1 hour in 0.1% polyethyleneimine. The incubated membranes were harvested using a Packard FilterMate™ Universal Harvester and were rapidly washed four times with 300 μ l ice cold 50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA. MicroScint™ 20 scintillation cocktail (25 μ l) was added to each well, and the plates were counted in a Packard TopCount™ Microplate Scintillation Counter. The specific binding was defined as the total binding minus the nonspecific binding observed in the presence of excess (50 μ M) unlabeled haTRAP. The % inhibition by a compound of [^{3} H]haTRAP binding to thrombin receptors was calculated from the following relationship:

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

Materials

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

Protocol For Ex-Vivo Platelet Aggregation In Cynomolgus Whole Blood

Drug Administration and Blood Collection:

Conscious chaired cynomolgus monkeys are allowed to equilibrate for 30 min. A needle catheter is inserted into a brachial vein for infusion of test drugs. Another needle catheter is inserted into the other brachial or saphenous vein and used for blood sampling. In those experiments where the compound is administered orally only one catheter is used. A baseline blood sample (1-2 ml) is collected in vacutainer tubes containing a thrombin inhibitor CVS 2139 (100 μ g/0.1 ml saline) as an anticoagulant. The drug is then infused intravenously over a period of 30 min. Blood

samples (1 ml) are collected at 5, 10, 20, 30 min during and 30, 60, 90 min after termination of the drug infusion. In PO experiments the animals are dosed with the drug using a gavage cannula. Blood samples are collected at 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 min after dosing. 0.5 ml of the blood is used for whole blood

- 5 aggregation and the other 0.5 ml is used for determining the plasma concentration of the drug or its metabolites. Aggregation is performed immediately after collection of the blood sample as described below.

Whole Blood Aggregation:

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

In vitro Platelet Aggregation Procedure:

- 20 Platelet aggregation studies were performed according to the method of Bednar *et al.* (Bednar, B., Condra, C., Gould, R.J., and Connolly, T.M., Throm. Res., 77:453-463 (1995)). Blood was obtained from healthy human subjects who were aspirin free for at least 7 days by venipuncture using ACD as anticoagulant. Platelet rich plasma was prepared by centrifugation at 100xg for 15 minutes at 15 deg C.
- 25 Platelets were pelleted at 3000xg and washed twice in buffered saline containing 1 mM EGTA and 20 μ g/ml apyrase to inhibit aggregation. Aggregation was performed at room temperature in buffered saline supplemented with 0.2 mg/ml human fibrinogen. Test compound and platelets were preincubated in 96-well flat-bottom plates for 60 minutes. Aggregation was initiated by adding 0.3 μ M haTRAP or 0.1
- 30 U/ml thrombin and rapidly vortexing the mixture using a Lab Line™ Titer Plate Shaker (speed 7). Percent aggregation was monitored as increasing light transmittance at 405 nm in a Spectromax™ Plate Reader.

In vivo Antitumor Procedure:

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

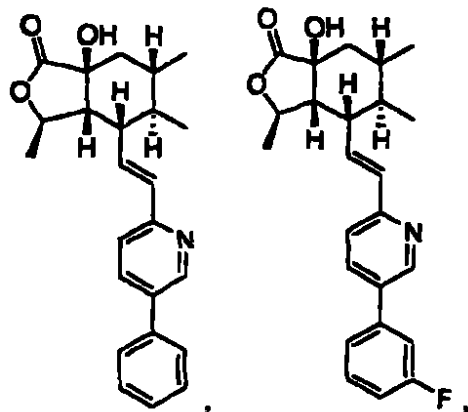
Cannabinoid CB₂ Receptor Binding Assay

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

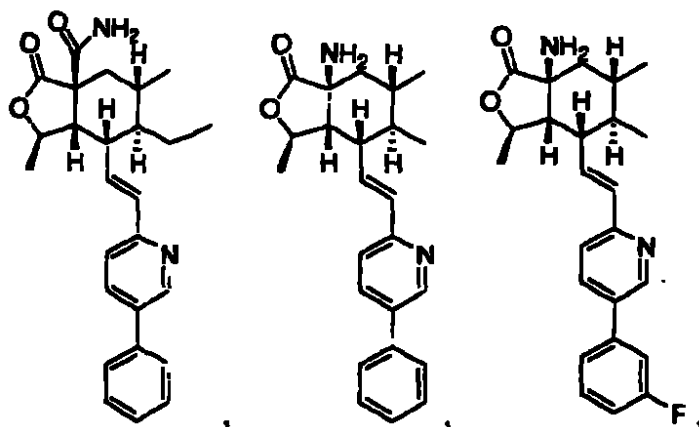
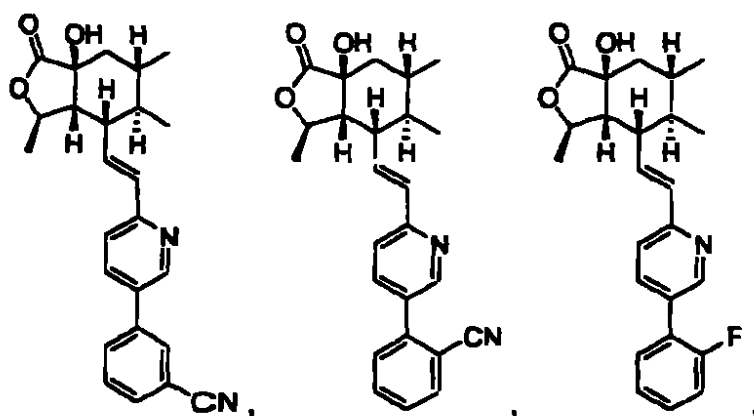
Using the test procedures described above, representative compounds of formula I were found to have thrombin receptor IC₅₀ values (*i.e.*, the concentration at which a 50% inhibition of thrombin receptor was observed) of 1 to 1000 nM, preferably 1-100 nM, more preferably 1-20 nM. CB₂ Ki values range from 1 to 1000 nM, preferably 1-200 nM, more preferably 1-100 nM. For example, IC₅₀ values of Example Nos. 8BU, 8CA, 8CB, 8CL, 17H, 20E, 20F, 20G and 20H range from 1-100 nM.

We claim:

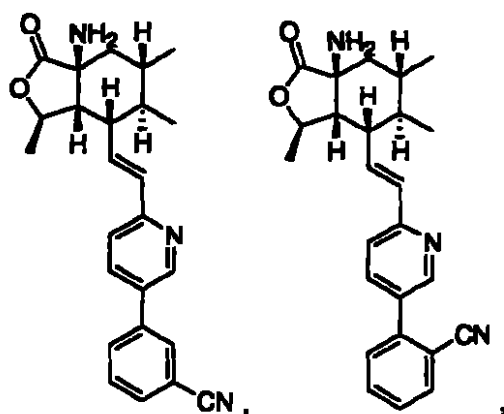
1. A compound represented by any of the following structural formulas



5



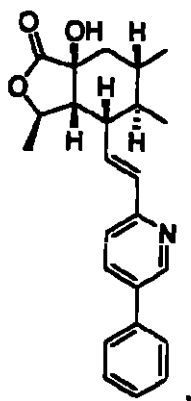
10



or a pharmaceutically acceptable isomer, salt, solvate or polymorph thereof.

2. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of at least one
5 compound of Claim 1 and at least one pharmaceutically acceptable carrier.
3. A method of inhibiting thrombin receptors comprising administering to a
mammal in need of such treatment an effective amount of at least one compound of
Claim 1.
- 10 4. A method of inhibiting cannabinoid receptors comprising administering to a
mammal in need of such treatment an effective amount of at least one compound of
Claim 1.
- 15 5. A method of treating thrombosis, platelet aggregation, coagulation, cancer,
inflammatory diseases or respiratory diseases comprising administering to a mammal
in need of such treatment an effective amount of at least one compound of Claim 1.
- 20 6. A method of treating atherosclerosis, restenosis, hypertension, angina
pectoris, arrhythmia, heart failure, myocardial infarction, glomerulonephritis,
thrombotic stroke, thromboembolytic stroke, peripheral vascular diseases, cerebral
ischemia, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis,
diabetes, osteoporosis, renal ischemia, cerebral stroke, cerebral ischemia, nephritis,
25 inflammatory disorders of the lungs and gastrointestinal tract, reversible airway
obstruction, chronic asthma or bronchitis comprising administering to a mammal in
need of such treatment an effective amount of at least one compound of Claim 1.

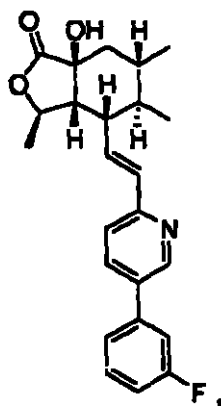
7. A compound represented by the following structural formula:



5

or a pharmaceutically acceptable isomer, salt or solvate thereof.

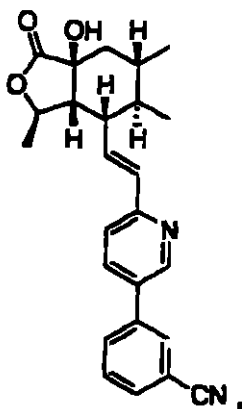
8. A compound represented by the following structural formula



10

or a pharmaceutically acceptable isomer, salt or solvate thereof.

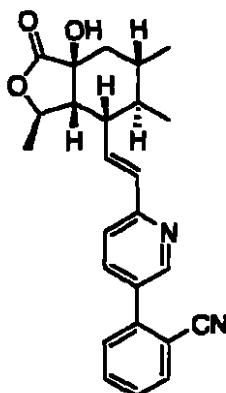
9. A compound represented by the following structural formula



15

or a pharmaceutically acceptable isomer, salt or solvate thereof.

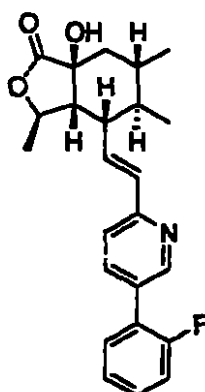
10. A compound represented by the following structural formula



5

or a pharmaceutically acceptable isomer, salt or solvate thereof.

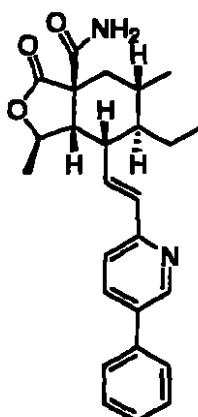
11. A compound represented by the following structural formula



10

or a pharmaceutically acceptable isomer, salt or solvate thereof.

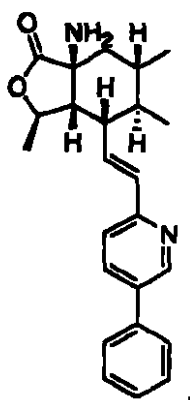
12. A compound represented by the following structural formula



15

or a pharmaceutically acceptable isomer, salt or solvate thereof.

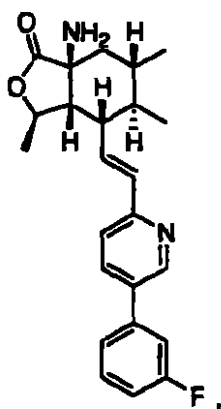
13. A compound represented by the following structural formula



5

or a pharmaceutically acceptable isomer, salt or solvate thereof.

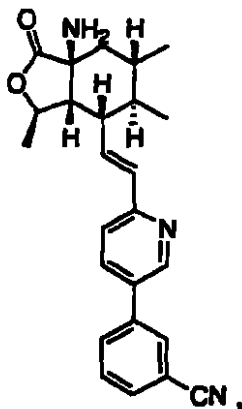
14. A compound represented by the following structural formula



10

or a pharmaceutically acceptable isomer, salt or solvate thereof.

15. A compound represented by the following structural formula

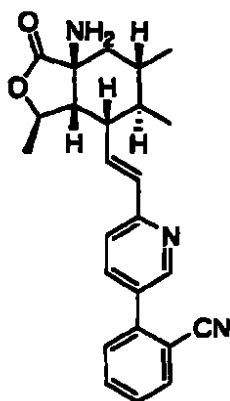


15

or a pharmaceutically acceptable isomer, salt or solvate thereof.

57

16. A compound represented by the following structural formula



5

or a pharmaceutically acceptable isomer, salt or solvate thereof.



ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE TROMBINA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con los derivados nor-seco de himbacina ventajosos como antagonistas del receptor de trombina en el tratamiento de las enfermedades asociadas con la trombosis, aterosclerosis, restenosis, hipertensión, angina de pecho, arritmia, insuficiencia cardíaca, isquemia cerebral, apoplejía, enfermedades neurodegenerativas y cáncer. Los antagonistas del receptor de trombina se conocen también como antagonistas de receptores activados por proteasa (PAR). Los compuestos de la presente invención se unen también a los receptores cannabinoides (CB₂) y son de utilidad en el tratamiento de la artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, diabetes, osteoporosis, isquemia renal, apoplejía cerebral, isquemia cerebral, nefritis, trastornos inflamatorios de los pulmones y el tracto gastrointestinal y trastornos del tracto respiratorio tales como obstrucción reversible de las vías respiratorias, asma crónica y bronquitis. La invención se relaciona asimismo con composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

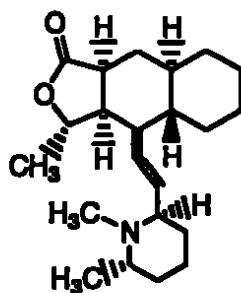
Se sabe que la trombina tiene una variedad de actividades en diferentes tipos de células como plaquetas humanas, células de músculo liso vascular, células endoteliales y fibroblastos. Por lo tanto, se estima que los antagonistas del receptor de trombina han de ser ventajosos en el tratamiento de los

trastornos trombóticos, inflamatorios, ateroscleróticos y fibroproliferativos, así como otros trastornos en los cuales la trombina y su receptor desempeñan una función patológica.

Se han identificado péptidos antagonistas del receptor de trombina basándose en estudios de actividad y estructura que implican sustituciones de aminoácidos en los receptores de trombina. En el trabajo de Bernatowicz y otros, J. Med. Chem., **39** (1996), p. 4879-4887, se describen tetra- y pentapéptidos como potentes antagonistas del receptor de trombina, por ejemplo N-trans-cinnamoyl-p-fluorPhe-p-guanidinoPhe-Leu-Arg-NH₂ y N-trans-cinnamoyl-p-fluorPhe-p-guanidinoPhe-Leu-Arg-Arg-NH₂. También se describen antagonistas peptídicos del receptor de trombina en WO 94/03479, publicada el 17 de febrero de 1994.

Los receptores cannabinoides pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G. Se los clasifica como receptores predominantemente neuronales CB₁ y los receptores predominantemente periféricos CB₂. Estos receptores ejercen sus acciones biológicas modulando la adenilato ciclasa y las corrientes de Ca⁺² y K⁺. En tanto que los efectos de los receptores CB₁ están asociados principalmente 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 ello, se estima que un agente selectivo de unión al receptor CB₂ ha de tener utilidad terapéutica en el control de las enfermedades asociadas con la artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, diabetes, osteoporosis, isquemia renal, apoplejía cerebral, isquemia cerebral, nefritis, trastornos inflamatorios de los pulmones y el tracto gastrointestinal y trastornos 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).

Se ha identificado a la himbacina, un alcaloide de piperidina de la fórmula

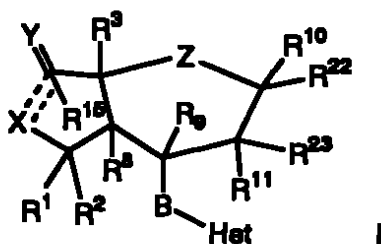


como antagonista del receptor muscarínico. La síntesis total de (+)-himbacina ha sido descripta por Chackalamannil y otros, J. Am. Chem. Soc., **118** (1996), p. 9812-9813.

Se han descrito compuestos tricíclicos relacionados con la himbacina como antagonistas del receptor de trombina en la patente de los Estados Unidos No. 6.063.847.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con antagonistas del receptor de trombina representados por la fórmula I



o un isómero, sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los cuales

Z es $-(CH_2)_n-$; $-(CH_2)_n-$ con un doble enlace optativo; $-(CH_2)_n-$ con un ciclopropilo, cuando R^{10} está ausente; o $-(CH_2)_n-$ con un ciclopropilo, cuando R^3 está ausente;

la línea de puntos simple representa un doble enlace optativo;

la línea de puntos doble representa un enlace simple optativo;

n es 0-2;

R^1 y R^2 son independientemente seleccionados del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , fluoralquilo (C_{1-6}), difluoralquilo (C_{1-6}), trifluoralquilo (C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-7} , alquenilo C_{2-6} , arilalquilo (C_{1-6}), arilalquenilo (C_{2-6}), heteroaril alquilo (C_{1-6}), heteroarilalquenilo (C_{2-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})alquilo (C_{1-6}), aminoalquilo(C_{1-6}), arilo y tioalquilo(C_{1-6}); o bien R^1 y R^2 juntos forman un grupo =O;

R^3 es H, hidroxí, alcoxi C_{1-6} , $-NR^{18}R^{19}$, $-SOR^{16}$, $-SO_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, alquilo C_{1-6} , halógeno, fluoralquilo (C_{1-6}), difluoralquilo (C_{1-6}), trifluoralquilo (C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-7} , alquenilo C_{2-6} , arilalquilo (C_{1-6}), arilalquenilo (C_{2-6}), heteroaril alquilo (C_{1-6}), heteroarilalquenilo (C_{2-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo(C_{1-6}), arilo tioalquilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})alquilo (C_{1-6}) o alquilamino(C_{1-6})alquilo (C_{1-6});

R^{34} es (H, R^3), (H, R^{43}), =O o =NOR¹⁷ cuando el enlace doble optativo no está presente; R^{34} es R^{44} cuando el enlace doble está presente;

Het es un grupo heteroaromático mono, bi o tricíclico de 5 a 14 átomos compuesto por 1 a 13 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo formado por N, O y S, donde un nitrógeno del anillo puede formar un N-óxido o un grupo cuaternario con un grupo alquilo C_{1-4} , donde Het está unido a B por un miembro del anillo de átomos de carbono y donde el grupo Het está sustituido con 1 a 4 sustituyentes, W, independientemente seleccionados del grupo formado por H; fluoralquilo (C_{1-6}), difluoralquilo (C_{1-6}), trifluoralquilo (C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido con alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , OH-alquilo C_{1-6} o =O; alquenilo C_{2-6} , R^{21} -arilalquilo (C_{1-6}), R^{21} -arilalquenilo (C_{2-6}), R^{21} -ariloxi, R^{21} -aril-NH; heteroarilalquilo (C_{1-6}), heteroarilalquenilo (C_{2-6}), heteroariloxi, heteroaril-NH, hidroxialquilo(C_{1-6}), dihidroxialquilo(C_{1-6}), aminoalquilo(C_{1-6}), alquilamino(C_{1-6})alquilo (C_{1-6}), di-(alquil(C_{1-6}))-aminoalquilo(C_{1-6}), tioalquilo(C_{1-6}),

e), alcoxi C₁₋₆, alquenciloxi (C₂₋₆), halógeno; -NR⁴R⁵; -CN; -OH; -COOR¹⁷; -COR¹⁶; -OSO₂CF₃; -CH₂OCH₂CF₃; alquiltio(C₁-C₈); -C(O)NR⁴R⁵; -OCHR⁶-fenil; fenoxi-alquilo(C₁-C₈); -NHCOR¹⁶; -NHSO₂R¹⁶; bifenilo; -OC(R⁶)₂COOR⁷; -OC(R⁶)₂C(O)NR⁴R⁵; alcoxi(C₁-C₈); -C(=NOR¹⁷)R¹⁶; alcoxi C₁-C₈ sustituido con alquilo(C₁-C₈), amino, -OH, COOR¹⁷, -NHCOOR¹⁷, -CONR⁴R⁵, arilo, arilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y COOR¹⁷, arilo donde los carbonos 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 alquilenos C₃-C₅ o un grupo metilendioxi;

R⁴ y R⁵ son independientemente seleccionados del grupo formado por H, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo y cicloalquilo C₃₋₇, o bien R⁴ y R⁵ juntos son -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- o -(CH₂)₂NR⁷-(CH₂)₂- y forman un anillo con el nitrógeno al cual están unidos;

R⁶ es independientemente seleccionado del grupo formado por H, alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo (C₃₋₇)alquilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁₋₆)alquilo(C₁-C₈), hidroxialquilo(C₁-C₈) y aminoalquilo(C₁-C₈);

R⁷ es H o alquilo(C₁-C₈),

R⁸, R⁹ y R¹¹ son independientemente seleccionados del grupo formado por R¹ y -OR¹, siempre que, cuando el enlace doble optativo está presente, R¹⁰ esté ausente;

R⁹ es H, OH, alcoxi C₁₋₆, halógeno o haloalquilo(C₁-C₈);

B es -(CH₂)_{n3}-, -CH₂-O-, -CH₂S-, -CH₂-NR⁶-, -C(O)NR⁶-, -NR⁶C(O)-, , cis o trans -(CH₂)_{n4}CR¹²=CR^{12a}(CH₂)_{n5} o , donde n₃ es 0-5, n₄ and n₅ son

independientemente 0-2, y R^{12} y R^{12a} son independientemente seleccionados del grupo formado por 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 $-NR^{20}$ cuando el enlace está ausente;

Y es $=O$, $=S$, (H, H), (H, OH) o (H, alcoxi C_1-C_6) cuando la línea doble de puntos representa un enlace simple, o de lo contrario 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 línea doble de puntos representa un enlace simple; R^{15} es H, alquilo C_1-C_6 , $-NR^{18}R^{19}$ o $-OR^{17}$ cuando el enlace está ausente; o Y es

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

R^{18} es alquilo inferior C_1-C_6 , fenilo o bencilo,

R^{17} , R^{18} y R^{19} son independientemente seleccionados del grupo formado por H, alquilo C_1-C_6 , fenilo y bencilo;

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

R^{21} representa 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por hidrógeno, CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, halógeno, $-NO_2$, alquilo C_1-C_6 , alcoxy C_1-C_6 , alquilamino(C_1-C_6), di-(alquil(C_1-C_6))amino, aminoalquilo(C_1-C_6), alquilamino(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6), di-(alquil(C_1-C_6))-aminoalquilo(C_1-C_6), hydroxy-alquilo(C_1-C_6), $-COOR^{17}$, $-COR^{17}$, $-NHCOR^{18}$, $-NHSO_2R^{18}$, $-NHSO_2CH_2CF_3$, heteroarilo o $-C(=NOR^{17})R^{18}$;

R^{22} y R^{23} son independientemente seleccionados del grupo formado por 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} -arilalquilo(C_1-C_6), R^{29} -cicloalquilo(C_3-C_7), R^{29} -cicloalquenilo(C_3-C_7), $-OH$, $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-C(O)R^{30}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$, $-NR^{30}C(O)NR^{31}R^{32}$, $-NHSO_2R^{30}$, $-OC(O)NR^{30}R^{31}$, R^{24} -alcoxi(C_1-C_{10}), R^{24} -alqueniloxi(C_2-C_{10}), R^{24} -alquiniloxi(C_2-C_{10}), R^{27} -

heterocicloalquilo, R^{29} -cicloalquilo(C_3-C_7), R^{29} -ciclo(C_3-C_7)-alquenilo, R^{29} -cicloalquilo(C_3-C_7)-NH-, $-NHSO_2NHR^{16}$ y $-CH(=NOR^{17})$

o bien R^{22} y R^{10} , junto con el carbono al cual están unidos, o R^{23} y R^{11} , junto con el carbono al cual están unidos, forman independientemente un anillo carbocíclico de 3-10 átomos sustituido con R^{42} o un anillo heterocíclico de 4-10 átomos sustituido con R^{42} , en el cual 1-3 miembros del anillo son independientemente seleccionados del grupo formado por $-O-$, $-NH-$ y $-SO_2-$, siempre que, cuando R^{22} y R^{10} forman un anillo, el enlace doble optativo esté ausente;

R^{24} representa 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por hidrógeno, halógeno, $-OH$, alcoxi(C_1-C_6), R^{35} -arilo, alquil(C_1-C_{10})-C(O)-, alquenil(C_2-C_{10})-C(O)-, alquinil(C_2-C_{10})-C(O)-, heterocicloalquilo, R^{28} -cicloalquilo(C_3-C_7), R^{28} -cicloalquenilo(C_3-C_7), $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-C(O)R^{30}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$, $-NR^{30}C(O)NR^{31}R^{32}$, $-NHSO_2R^{30}$, $-OC(O)NR^{30}R^{31}$, R^{24} -alquenilo(C_2-C_{10}), R^{24} -alquinilo(C_2-C_{10}), R^{27} -heterocicloalquilo, R^{28} -cicloalquilo(C_3-C_7), R^{28} -cicloalquenilo(C_3-C_7), R^{28} -cicloalquil(C_3-C_7)-NH-, $-NHSO_2NHR^{16}$ y $-CH(=NOR^{17})$;

R^{25} representa 1, 2 o 3 sustituyentes independientes seleccionados del grupo formado por 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), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)cicloalquil(C_3-C_7)-alquilo(C_1-C_6), haloalquil(C_1-C_6)cicloalquil(C_3-C_7) alquilo(C_1-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6), y R^{41} -heteroarilo; o dos grupos R^{25} en carbonos adyacentes del anillo forman un grupo metilendioxi fusionado;

R^{26} representa 1, 2 o 3 sustituyentes independientes seleccionados del grupo formado por hidrógeno, halógeno y alcoxi(C_1-C_6);

R^{27} representa 1, 2 o 3 sustituyentes independientes seleccionados del grupo formado por hidrógeno, R^{28} -alquilo(C_1-C_{10}), R^{28} -alquenilo(C_2-C_{10}), R^{28} -alquinilo(C_2-C_{10}),

R^{28} es hidrógeno, -OH o alcoxi(C_1-C_6);

R^{29} representa 1, 2 o 3 sustituyentes independientes seleccionados del grupo formado por hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), -OH, alcoxi(C_1-C_6) y halógeno;

R^{30} , R^{31} y R^{32} son independientemente seleccionados del grupo formado por alquilo(C_1-C_{10}), alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_{10}), R^{25} -aril-alquilo(C_1-C_6), R^{33} -cicloalquilo(C_3-C_7), R^{34} -cicloalquil(C_3-C_7)alquilo (C_1-C_6), R^{25} -arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilalqui(C_1-C_6)l y heteroarilalquilo(C_1-C_6);

R^{33} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), OH-alquilo(C_1-C_6) o alcoxi(C_1-C_6);

R^{35} representa 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), -OH, halógeno, -CN, alcoxi(C_1-C_6), trihaloalcoxi(C_1-C_6), alquilamino(C_1-C_6), di(alquil(C_1-C_6))amino, -OCF₃, OH-alquilo(C_1-C_6), -CHO, -C(O)-alquilamino(C_1-C_6), -C(O)di(alquil(C_1-C_6))amino, -NH₂, -NHC(O) alquilo(C_1-C_6) y -N(alquil(C_1-C_6))C(O) alquilo(C_1-C_6);

R^{36} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), dihaloalquilo(C_1-C_6) o trifluoralquilo(C_1-C_6),

R^{37} y R^{38} son independientemente seleccionados del grupo formado por hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), arilalquilo(C_1-C_6), fenilo y cicloalquilo(C_3-C_{15}), o R^{37} y R^{38} , juntos, son $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ o $-(CH_2)_2-NR^{39}-(CH_2)_2-$ y forman un anillo con el nitrógeno al cual están unidos;

R^{39} y R^{40} son independientemente seleccionados del grupo formado por hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), arilalquilo(C_1-C_6), fenilo y cicloalquilo(C_3-C_{15}), o bien R^{39} y R^{40} del grupo $-NR^{39}C(O)R^{40}$, junto con los átomos de carbono y nitrógeno

a los cuales están unidos, forman una lactama cíclica con 5-8 miembros en el anillo;

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

R^{42} representa 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por hidrógeno, $-OH$, alquilo(C_1-C_8) y alcóxi(C_1-C_8);

R^{43} es $-NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^3$, $-NR^{30}C(O)NR^{31}R^{32}$, $-NH SO_2R^{30}$ o $-NHCOOR^{17}$;

R^{44} es H, alcoxi C_1-C_8 , $-SOR^{16}$, $-SO_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, alquilo C_1-C_8 , halógeno, fluoralquilo(C_1-C_8), difluoralquilo(C_1-C_8), trifluoralquilo(C_1-C_8), cicloalquilo C_3-C_7 , alquenilo C_2-C_8 , arilalquilo(C_1-C_8), arilalquenilo(C_2-C_8), heteroarilalquilo(C_1-C_8), heteroarilalquenilo(C_2-C_8), hidroxialquilo(C_1-C_8), aminoalquilo(C_1-C_8), arilo, tioalquilo(C_1-C_8), alcoxi(C_1-C_8)alquilo(C_1-C_8) o alquilamino(C_1-C_8)alquilo(C_1-C_8); y

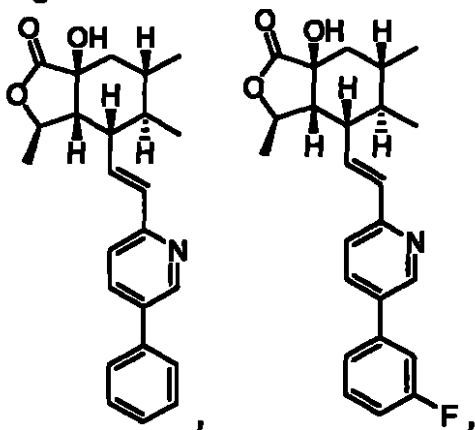
R^{45} es H, alquilo C_1-C_8 , $-COOR^{16}$ o $-SO_2$.

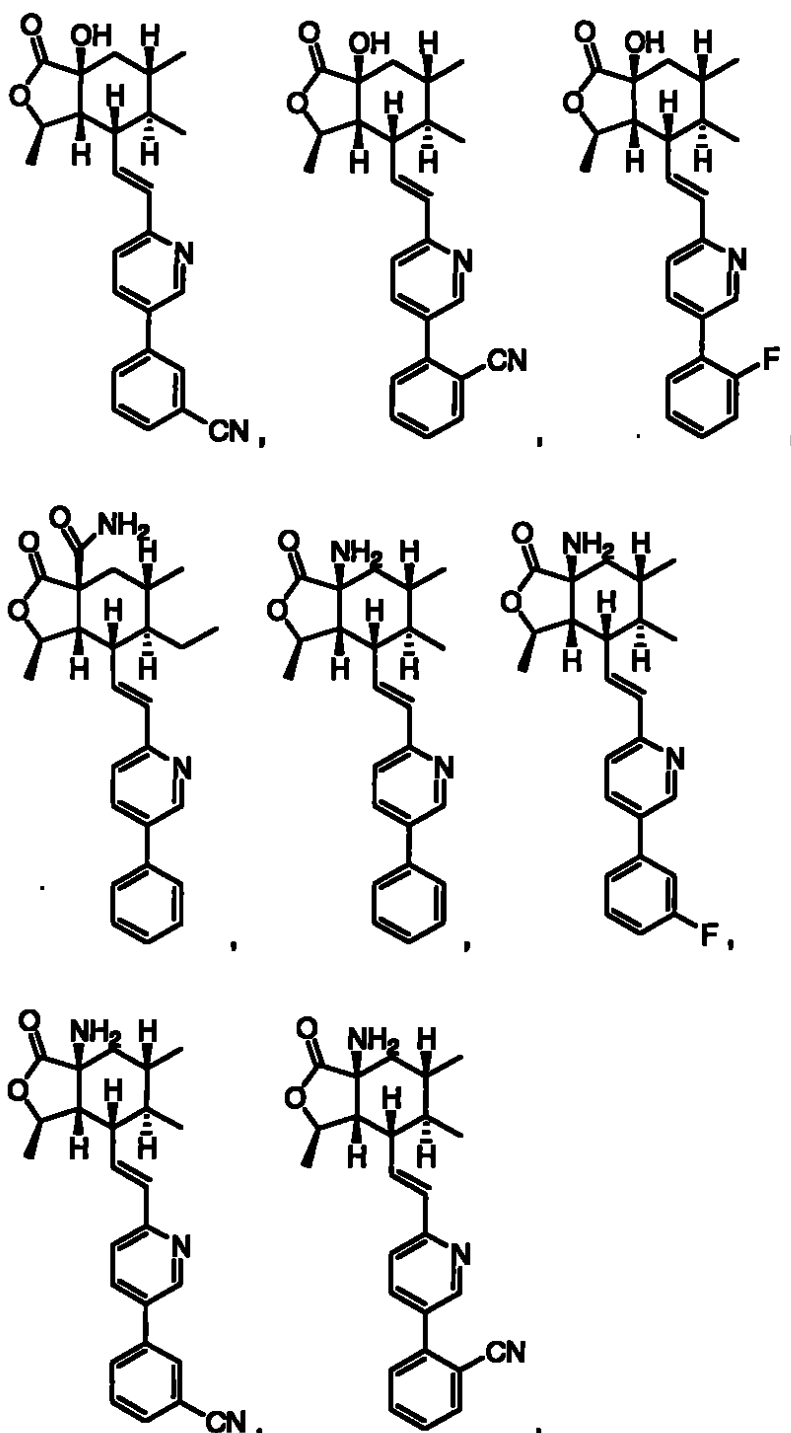
Cada uno de R^2 , R^8 , R^{10} y R^{11} es preferentemente hidrógeno. R^3 es preferentemente hidrógeno, OH, alcoxi(C_1-C_8), $-NHR^{18}$ o alquilo C_1-C_8 . La variable n representa preferentemente cero. R^9 es preferentemente H, OH o alcoxi. R^1 es preferentemente alquilo C_1-C_8 , más preferentemente metilo. La doble línea de guiones representa preferentemente un enlace simple; X es preferentemente $-O-$ y Y es preferentemente $=O$ o (H, $-OH$). B es preferentemente trans $-CH=CH$. Het es preferentemente piridilo, piridilo sustituido, quinolilo o quinolilo sustituido. Los sustituyentes preferidos (W) de Het son R^{21} -arilo, R^{41} -heteroarilo o alquilo. Son más preferibles los compuestos en los cuales Het es 2-piridilo sustituido en la posición 5 con R^{21} -arilo, R^{41} -

heteroarilo o alquilo, o bien 2-piridilo sustituido en la posición 6 con alquilo. R^{34} es preferentemente (H,H) o (H,OH).

R^{22} y R^{23} son seleccionados preferentemente entre OH, alquilo(C_1-C_{10}), -alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo(C_2-C_{10})-, trifluoralquilo(C_1-C_{10}), trifluor-alquenilo (C_2-C_{10}), trifluoralquinilo(C_2-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{25} -arilo, R^{25} -arilalquilo(C_1-C_6), R^{25} -arilhidroxialquilo(C_1-C_6), R^{25} -aril-alcoxi-alquilo(C_1-C_6), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilo(C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_7), alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6), OH-alquilo(C_1-C_6), trifluoralcoxi(C_1-C_{10}) y R^{27} -heterociclo-alquilalquilo(C_1-C_6). Son más preferidos los compuestos en los cuales R^{22} y R^{23} son independientemente seleccionados del grupo formado por alquilo (C_1-C_{10}) y OH-alquilo(C_1-C_6).

Más preferentemente, la presente invención se relaciona con antagonistas del receptor de trombina representados por cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:





o un isómero, sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos antagonistas del receptor de trombina de la presente invención pueden tener actividad antitrombótica, anti-agregación de plaquetas, antiaterosclerótica, antirrestenoica y anticoagulante. Las enfermedades

relacionadas con la trombosis tratadas por los compuestos de la presente invención son trombosis, aterosclerosis, restenosis, hipertensión, angina de pecho, arritmia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, glomerulonefritis, apoplejía trombótica y tromboembólica, enfermedades vasculares periféricas, otras enfermedades cardiovasculares, isquemia cerebral, trastornos inflamatorios y cáncer, así como otros trastornos en los cuales la trombina y su receptor desempeñan una función patológica.

Los compuestos de la presente invención que se unen a los receptores cannabinoides (CB₂) pueden ser de utilidad en el tratamiento de la artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, diabetes, osteoporosis, isquemia renal, apoplejía cerebral, isquemia cerebral, nefritis, trastornos inflamatorios de los pulmones y el tracto gastrointestinal y trastornos del tracto respiratorio tales como obstrucción reversible de las vías respiratorias, asma cónica y bronquitis.

Esta invención se relaciona asimismo con un método para usar por lo menos un compuesto de la fórmula I en el tratamiento de la trombosis, la agregación de plaquetas, la coagulación, el cáncer, las enfermedades inflamatorias o las enfermedades respiratorias, que comprende administrar un compuesto de la fórmula I a un mamífero que necesita dicho tratamiento. Específicamente, la presente invención se relaciona con un método para usar por lo menos un compuesto de la fórmula I en el tratamiento de la trombosis, aterosclerosis, restenosis, hipertensión, angina de pecho, arritmia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, glomerulonefritis, apoplejía trombótica, apoplejía tromboembólica, enfermedades vasculares periféricas, isquemia cerebral, cáncer, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, diabetes, osteoporosis, isquemia renal, apoplejía cerebral, isquemia cerebral, nefritis, trastornos inflamatorios de los pulmones y el tracto gastrointestinal

obstrucción reversible de las vías respiratorias, asma cónica y bronquitis. Se contempla el hecho de que un compuesto de la presente invención puede servir para el tratamiento de más de una de las enfermedades enumeradas.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la fórmula I en por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

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

Fluoralquilo, difluoralquilo y trifluoroalquilo se refieren a cadenas alquílicas en las cuales el carbono terminal está sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor, 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 alquílica sustituida con 1 a 3 átomos de halógeno.

"Alquenilo" se refiere a cadenas carbónicas rectas o ramificadas de átomos de carbono que tienen uno o más enlaces dobles en la cadena, conjugados o no conjugados. Del mismo modo, "alquinilo" se refiere a cadenas carbónicas rectas o ramificadas de átomos de carbono que tienen uno o más enlaces triples en la cadena. Cuando una cadena de alquilo, alquenilo o alquinilo reúne dos variables más y, por lo tanto, es bivalente, se utilizan los términos alquileno, alquenileno y alquinileno. A menos que se indique lo contrario, las cadenas de alquenilo y alquinilo comprenden de 1 a 6 átomos de carbono.

La sustitución en las cadenas de alquilo, alquenilo y alquinilo depende de la longitud de la cadena y del tamaño y naturaleza del sustituyente. Las personas capacitadas en la técnica sabrán apreciar que, mientras las cadenas más largas pueden dar lugar a múltiples sustituyentes, las cadenas más cortas,

por ejemplo metilo o etilo, pueden tener una múltiple sustitución con halógeno, pero de lo contrario es probable que sólo tengan uno o dos sustituyentes además de hidrógeno. Las cadenas insaturadas más cortas, por ejemplo etenilo o etinilo generalmente son sustituidas o la sustitución se limita a uno o dos grupos, dependiendo del número de enlaces de carbono libres.

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo de carbonos saturado de 3 a 7 átomos de carbono, en tanto que "cicloalquileno" se refiere a un correspondiente anillo bivalente, donde los puntos de unión a otros grupos incluyen todos los esteroisómeros y los isómeros de posición. "Cicloalquenilo" se refiere a un anillo de carbonos de 3 a 7 átomos y que tiene uno o más enlaces insaturados, aunque no es de naturaleza aromática.

"Heterocicloalquilo" se refiere a anillos saturados de 5 o 6 átomos compuestos por 4 a 5 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo formado por -O-, -S-, y -NR⁷- unidos al resto de la molécula por un átomo de carbono. Entre los ejemplos de grupos heterocicloalquilo se cuentan 2-pirrolidinilo, tetrahidrotiofen-2-ilo, tetrahidro-2-furanilo, 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, tetrahidro-4-piraniilo, 2-morfolinilo y 2-tiomorfolinilo.

"Halógeno" se refiere a radicales flúor, 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 de piperazinilo también puede estar sustituido en el nitrógeno de la posición 4 con un grupo R⁷.

"Dihidroxiálquilo (C₁-C₆)" se refiere a una cadena alquílica sustituida con dos grupos hidroxilo en dos átomos de carbono diferentes.

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

"Heteroarilo" se refiere a un solo anillo o a un grupo heteroaromático benzofusionado de 5 a 10 átomos, compuesto por 2 a 9 átomos de carbono y 1

a 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo formado por N, O y S, siempre que los anillos no incluyan átomos adyacentes de oxígeno y/o azufre. También se incluyen los N-óxidos de los nitrógenos del anillo, así como los compuestos en los cuales un nitrógeno del anillo está sustituido con un grupo alquilo C₁-C₄ para formar una amina cuaternaria. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo de un solo anillo se cuentan piridilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, furanilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, pirimidilo, piridazinilo y triazolililo. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo benzofusionados se cuentan indolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, benzotienil (es decir, tionaftenilo), bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo y benzofurazanililo. Están contemplados todos los isómeros de posición, es decir, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridililo. Heteroarilo sustituido con W se refiere a aquellos grupos en los cuales los átomos de carbono sustituibles del anillo tienen un sustituyente antes definido, o donde los átomos de carbono adyacentes forman un anillo con un grupo alqueno o un grupo metilendioxi, o donde un nitrógeno del anillo de Het puede estar sustituido con R²¹-arilo o un sustituyente alquilo optativamente sustituido según lo definido en W.

El término "Het" está ejemplificado por el anillo simple, el anillo sustituido con otro anillo (que puede ser igual o diferente), grupos heteroarilo benzofusionados tal como se los definiera anteriormente, así como grupos tricíclicos tales como benzoquinolinilo (por ejemplo, 1,4 o 7,8) o fenantrolinilo (por ejemplo, 1,7, 1,10 o 4,7) Los grupos Het están unidos al grupo B por un miembro del anillo de carbonos, por ejemplo Het es 2-piridilo, 3-piridilo o 2-quinolilo.

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

El término "doble enlace optativo" se refiere al enlace indicado por la línea de guiones simple en el anillo medio de la estructura expuesta en la fórmula I. El término "enlace simple optativo" se refiere al enlace indicado por la línea doble de guiones entre X y el carbono al cual Y y R¹⁶ están unidos en la estructura de la fórmula I.

Las enunciaciones precedentes, donde se dice, por ejemplo, que R⁴ y R⁵ son independientemente seleccionados de un grupo de sustituyentes, significa que R⁴ y R⁵ son independientemente seleccionados, pero también que cuando la variable R⁴ o R⁵ aparece más de una vez en la molécula, esas apariciones son seleccionadas independientemente. Los expertos en la técnica reconocerán que el tamaño y el carácter del o los sustituyentes afectará el número de sustituyentes que pueden estar presentes.

También se ha de notar que se presume que cualquier fórmula, compuesto, porción o ilustración química con valencias no satisfechas en la presente memoria descriptiva y/o las reivindicaciones de la misma, tiene suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Los compuestos de la presente invención tienen por lo menos un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, todos los isómeros están contemplados, incluyendo los diastereómeros y los isómeros rotatorios, como parte de la presente invención. La invención incluye los isómeros (+) y (-) tanto en la forma pura como en mezclas, incluyendo mezclas racémicas. Los isómeros se pueden preparar empleando técnicas convencionales, ya sea haciendo reaccionar materiales de partida ópticamente puros u ópticamente enriquecidos o separando los isómeros de un compuesto de la fórmula I.

"Polimorfo" se refiere a una forma cristalina de una sustancia que está diferenciada de otra forma cristalina pero que comparte la misma fórmula química.

También están contemplados en la presente los profármacos y solvatos de los compuestos de la presente invención. El término "profármaco" empleado en la presente indica un compuesto que es precursor de un fármaco que, al ser administrado a un sujeto, sufre una conversión química por medio de procesos metabólicos o químicos, para dar origen a un compuesto de la fórmula I o una sal y/o solvato del mismo (por ejemplo un profármaco, una vez ajustado al pH fisiológico o por medio de la acción enzimática, se convierte a la forma de fármaco buscada). Se presenta una explicación de profármacos en el trabajo de T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) Volumen 14 de la Serie A.C.S. Symposium así como en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, ambas incorporadas a la presente a título de referencia.

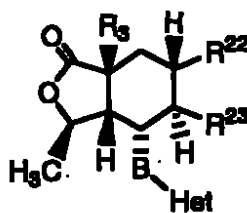
"Solvato" se refiere a la asociación física de un de la presente invención con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física conlleva diversos grados de unión iónica y covalente, incluyendo enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato es pasible de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de solvente se incorporan a la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto los solvatos en fase de solución como aislables. Entre los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados se incluyen los etanolatos, metanolatos y demás. Un "hidrato" es un solvato en el cual la molécula de solvente es H₂O.

Los compuestos de la presente invención con un grupo ácido carboxílico pueden formar ésteres farmacéuticamente aceptables con un alcohol. Entre los ejemplos de alcoholes adecuados se incluyen metanol y etanol.

Entre las abreviaturas que se emplean en los ejemplos de preparación, los esquemas y los ejemplos se incluyen las siguientes:

DBAD:	Azodicarboxilato de di- <i>terc</i> -butilo
DBU:	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC:	Diciclohexilcarbodiimida
DCM:	Diclorometano
DIBAL:	Hidruro de diisobutilaluminio
DMAP:	4-Dimetil aminopiridina
DMF:	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO:	Metil sulfóxido
EDCI:	1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato
HMPA:	Hexametiltosforamida
HOBt:	Hidroxibezotriazol
LAH:	Hidruro de litio y aluminio
LHMDS:	Bis(trimetilsilil)amida de litio
NMO:	<i>N</i> -óxido de 4-Metilmorfina
TBAF:	Fluoruro de tetrabutylamonio
TFA:	Acido trifluoracético
TF:	Tetrahidrofurano
TMSI:	Yoduro de trimetilsililo
TPAP:	Perrutenato de tetrapropilamonio

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



siendo más preferibles los compuestos que tienen esta estereoquímica absoluta.

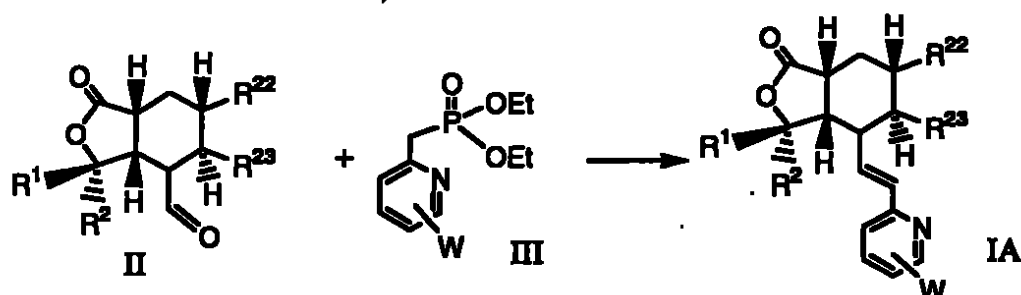
Los expertos en la técnica sabrán apreciar que, en el caso de algunos compuestos de la fórmula I, un isómero ha de exhibir mayor actividad farmacéutica que otros isómeros.

Los compuestos de la presente invención con un grupo básico pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos orgánicos e inorgánicos. Entre los ejemplos de ácidos adecuados para la formación de sales se cuentan los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, masónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metansulfónico y otros ácidos minerales y carboxílicos muy conocidos por los expertos en la técnica. La sal se prepara mediante el contacto de la base libre con una cantidad suficiente del ácido buscado para producir una sal. La forma de base libre puede ser regenerada mediante el tratamiento de una sal con una solución básica acuosa diluida adecuada tal como un bicarbonato de sodio acuoso diluido. La forma de base libre difiere en cierto grado de su respectiva forma de sal en ciertas propiedades físicas, como por ejemplo la solubilidad en solventes polares, aunque de lo contrario la sal es equivalente a sus respectivas formas de base libre en lo que se refiere a la invención.

Ciertos compuestos de la presente invención son ácidos (por ejemplo los compuestos que poseen un grupo carboxilo). Estos compuestos forman sales farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas. Entre los ejemplos de dichas sales se incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, oro y plata. También se incluyen las sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables tales como amoníaco, alquilaminas, hidroxialquilaminas, N-metilglucamina y demás. Las sales de bisulfato de los compuestos de la presente invención constituyen las realizaciones preferidas.

Los compuestos de la presente invención se preparan, en general, por procesos conocidos en la técnica, como por ejemplo por los procesos descritos a continuación.

Los compuestos de la fórmula IA, en los cuales n es 1, en enlace doble optativo no está presente, en enlace simple está presente entre X y el carbono al cual Y está unido, X es $-O-$, Y es $=O$, B es $-CH=CH$, Het es piridilo sustituido con W, cada uno de R^5 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} es hidrógeno y R^1 y R^2 son como se los definiera anteriormente, se pueden preparar condensando un aldehído de la fórmula II, en la cual las variables son las definidas anteriormente, con un fosfonato de la fórmula III, en la cual W es como se lo definiera anteriormente:

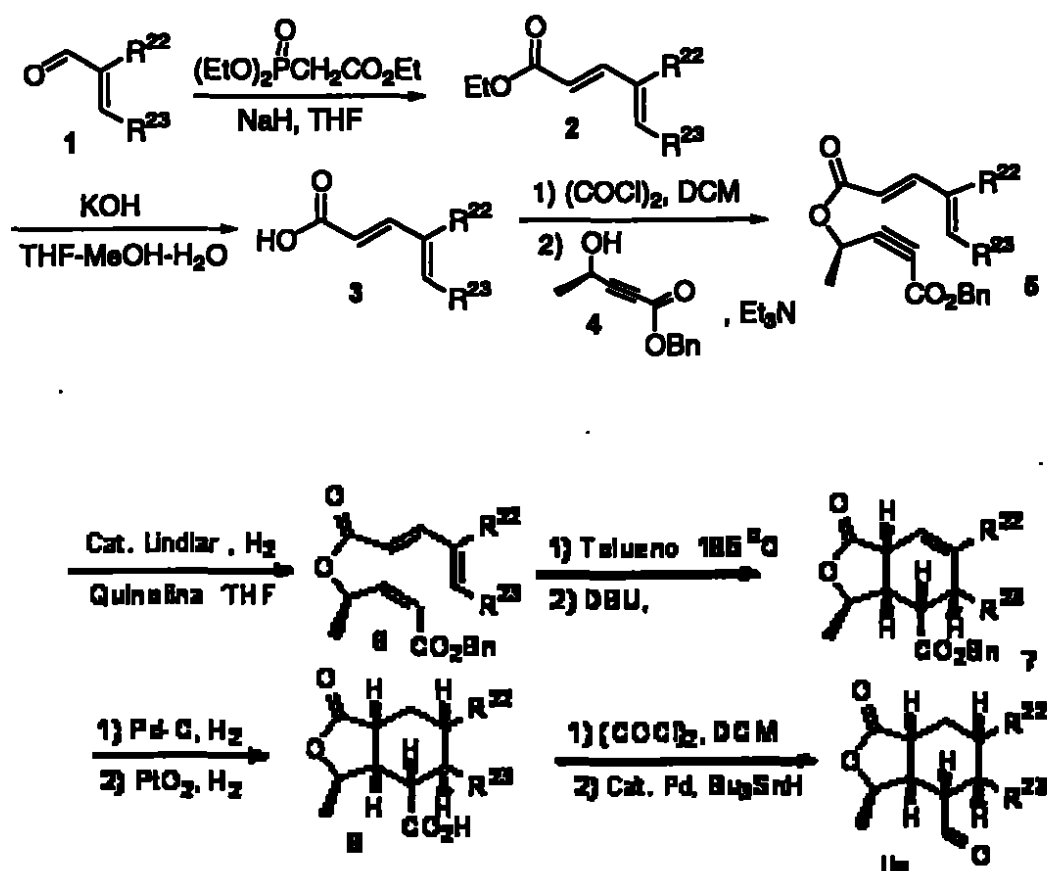


Se pueden emplear procesos similares para preparar compuestos que comprenden otros grupos Het optativamente sustituidos. Los expertos en la técnica sabrán reconocer, asimismo, que los procesos se aplican de igual modo a la preparación de compuestos ópticamente activos o racémicos.

Los compuestos de la fórmula IA se pueden convertir a los correspondientes compuestos en los cuales R^5 es OH mediante el tratamiento con un reactivo de Davis ((1S)-(+)-(10-canforsulfonil)-oxaziridina) y LHMDs (bis(trimetilsilil)amida de litio).

Los aldehídos de la fórmula II se pueden preparar a partir de ácidos dienoicos, por ejemplo los compuestos de la fórmula IIa, en los cuales R^1 es metilo y R^2 es H se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacciones.

Esquema 1:

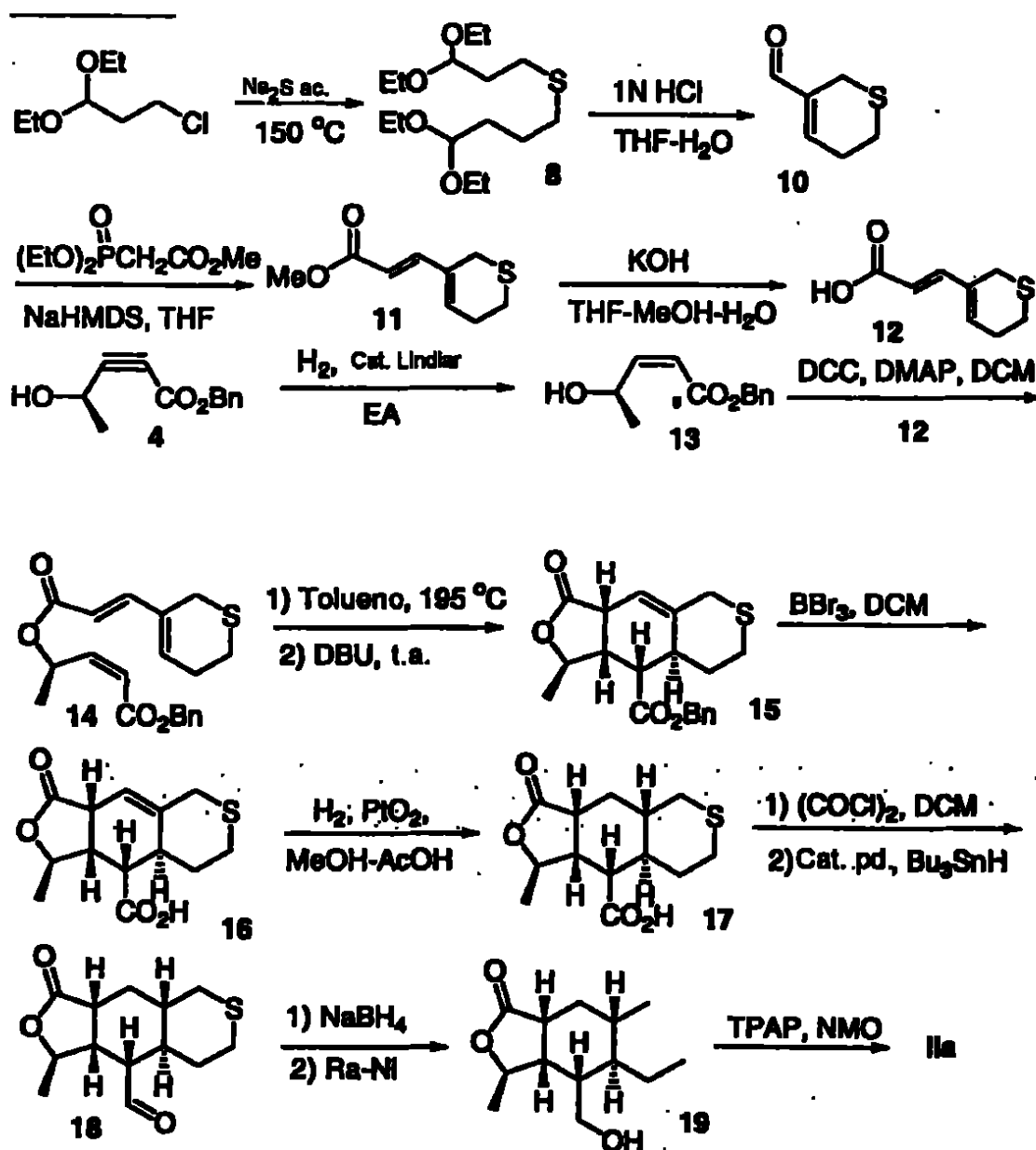


Se esterifica el alquino de la fórmula 4, preparado por métodos conocidos, con el ácido dienoico de la fórmula 3 empleando condiciones standard para dar el éster 5. La reducción selectiva del enlace triple de 5 utilizando catalizador de Lindlar bajo hidrógeno da el intermediario 6, que, tras la ciclación térmica a aproximadamente 185°C , seguida por tratamiento con una base, da el intermediario 7. Se somete al éster 7 a hidrogenación en presencia de óxido de platino para generar el ácido carboxílico saturado Intermedio, cuyo tratamiento con cloruro de oxalilo da el correspondiente cloruro de ácido que se convierte al aldehído 11a mediante reducción utilizando hidruro de tributilestano en presencia de un catalizador de paladio.

Los ácidos dienolcos de la fórmula 3 se pueden adquirir en el comercio o se los prepara con facilidad.

También se pueden preparar los aldehídos de la fórmula II por medio de abertura de un anillo de tiopirano, por ejemplo se pueden preparar los compuestos de la fórmula IIa antes definidos de acuerdo con el siguiente esquema de reacciones.

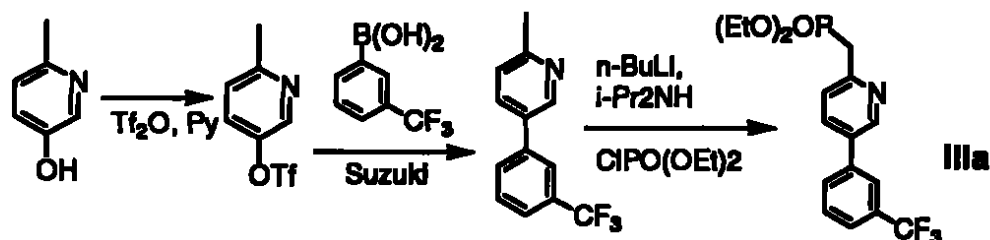
Esquema 2



Se reduce el alquino de la fórmula 4 al alquino 13 utilizando un catalizador de Lindlar bajo hidrógeno. Se esterifica el alqueno 13 con el ácido dienico de la fórmula 12 utilizando condiciones standard para dar origen al

éster 14. La ciclación térmica a aproximadamente 185°C, seguida por el tratamiento con una base, da el intermediario 15. Se convierte el éster 15 al intermediario ácido carboxílico y se reduce el enlace doble mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de platino. A continuación se trata el ácido con cloruro de oxalilo para obtener el cloruro de ácido correspondiente, que se convierte al aldehído 18 mediante reducción con hidruro de tributilestano en presencia de un catalizador de paladio. Se trata a la porción aldehído de 18 con un agente reductor tal como NaBH_4 y luego se abre el anillo con contenido de azufre mediante tratamiento con un reactivo tal como níquel Raney para obtener el alcohol 19. A continuación se oxida el alcohol al aldehído, 11a, haciendo uso de perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP) en presencia de N-óxido de 4-metilmorfolina (NMO).

Los fosfonatos de la fórmula III en la cual W es arilo o R^{21} -arilo se pueden preparar mediante un proceso similar al descrito inmediatamente a continuación para la preparación del compuesto sustituido con trifluorometil-fenilo, 111a.



Se convierte el derivado hidroxipiridina existente en el mercado al correspondiente triflato utilizando anhídrido triflico, que luego es acoplado al ácido bórico comercialmente disponible en presencia de $\text{Pd}(0)$ en condiciones de Suzuki. Se convierte el producto así obtenido al fosfonato mediante tratamiento con n-butilitio seguido por inactivación con dietilclorofosfonato.

Por otro lado, se pueden preparar compuestos de la fórmula I en los cuales W es arilo optativamente sustituido a partir de los compuestos de la fórmula I en los cuales W es $-\text{OH}$ utilizando un intermediario triflato. Por

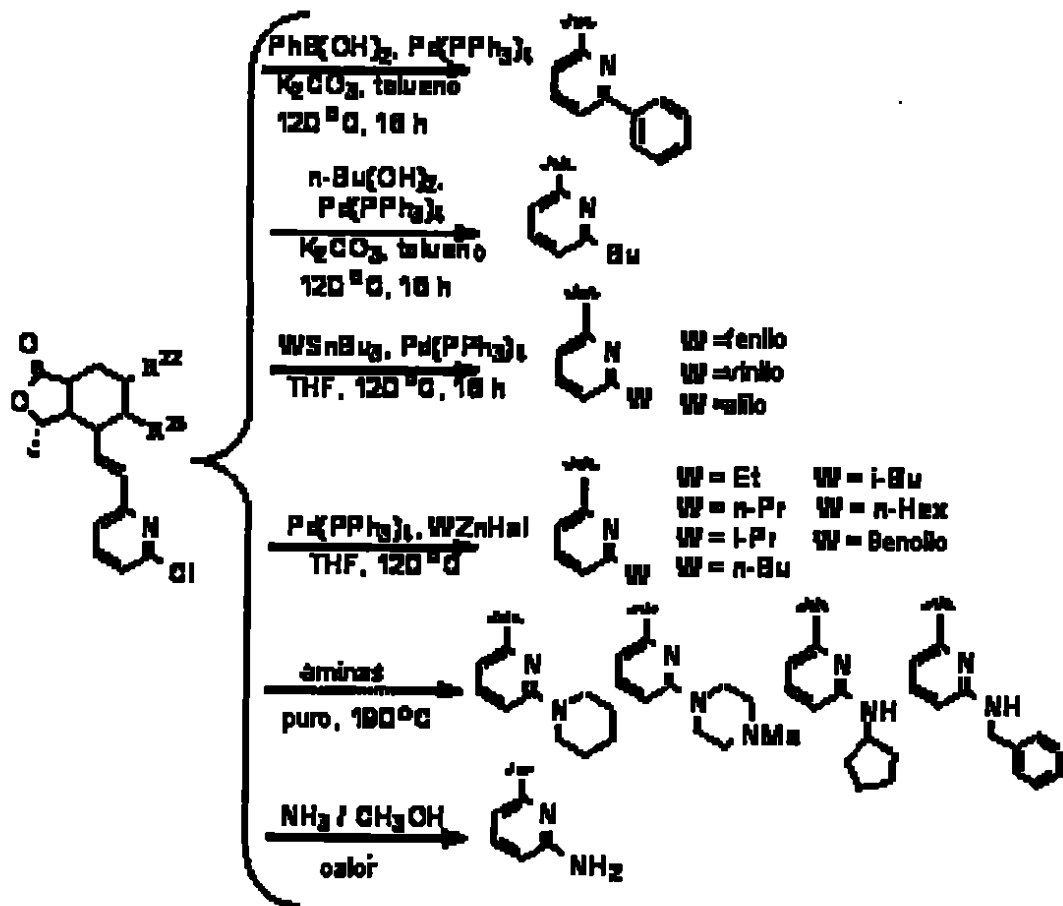
ejemplo, se trata la 3-hidroxi-6-metilpiridina con cloruro de triisopropilsililo y se convierte el compuesto hidroxi-protégido así obtenido al fosfonato de acuerdo con lo descrito anteriormente para la preparación del intermediario IIIa. A continuación se hace reaccionar el intermediario protegido con triisopropilsililo con el intermediario II y se retira el grupo protector en condiciones normales. Seguidamente se trata al compuesto obtenido, de la fórmula I, en la cual W es OH, con anhídrido trifílico a temperatura ambiente en un solvente tal como CH_2Cl_2 ; luego se hace reaccionar el triflato con un ácido arilbórico optativamente sustituido, por ejemplo ácido fenilbórico optativamente sustituido, en un solvente tal como tolueno, por espacio 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) se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula I en los cuales W es hidroxi, mediante reflujo en un solvente adecuado tal como acetona con un compuesto sustituido con halógeno tal como bromuro de bencilo optativamente 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 W es alquilo, alquenilo o arilalquilo) o un átomo de nitrógeno (es decir, NR^4R^5) se pueden preparar de acuerdo con lo demostrado en el Esquema 3 empleando un compuesto de la fórmula I en la cual W es cloroalquilo, como intermediario. Los compuestos de la fórmula I en los cuales W es un grupo polar tal como hidroxialquilo, dihidroxialquilo, $-\text{COOH}$, dimetilamino y $-\text{COH}$, se pueden preparar de acuerdo con lo ilustrado en el Esquema 4, en el cual el material de partida es un compuesto de la fórmula I en el cual W es alquenilo. Los siguientes Esquemas 3 y 4 ilustran condiciones de reacción muy conocidas para la preparación de diversos compuestos sustituidos

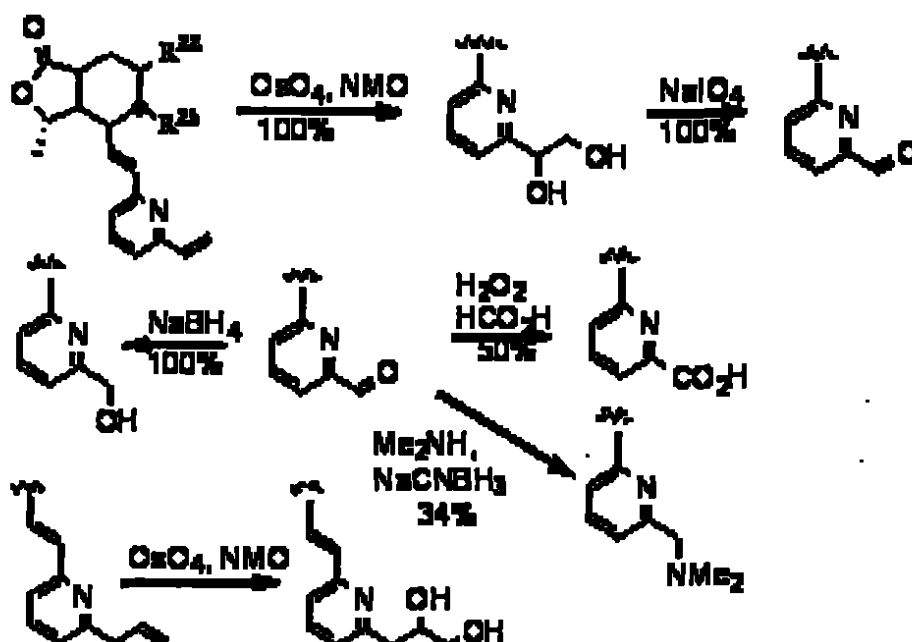
con W en los cuales X es $-O-$, Y es $=O$, R^{15} está ausente, R^1 es metilo, cada uno de R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} y R^{11} es H, B es $-CH=CH-$ y Het es 2-pirídilo.

Esquema 3



Esquema 4

~~83~~
83



Los expertos en la técnica sabrán apreciar que se pueden llevar a cabo reacciones similares a las descritas en los esquemas anteriores en otros compuestos de la fórmula I, siempre que los sustituyentes presentes no sean susceptibles a las condiciones de reacción descritas.

Los compuestos de la fórmula I en los cuales el enlace simple optativo (representado por la línea doble de guiones) está ausente, X es OH, Y es OH, R¹⁶ es H y el resto de las variables es como se las definiera anteriormente, se pueden preparar mediante el tratamiento de los compuestos correspondientes en los cuales está presente el enlace simple optativo, X es -O-, Y es =O y R¹⁶ está ausente, con un agente reductor tal como LAH.

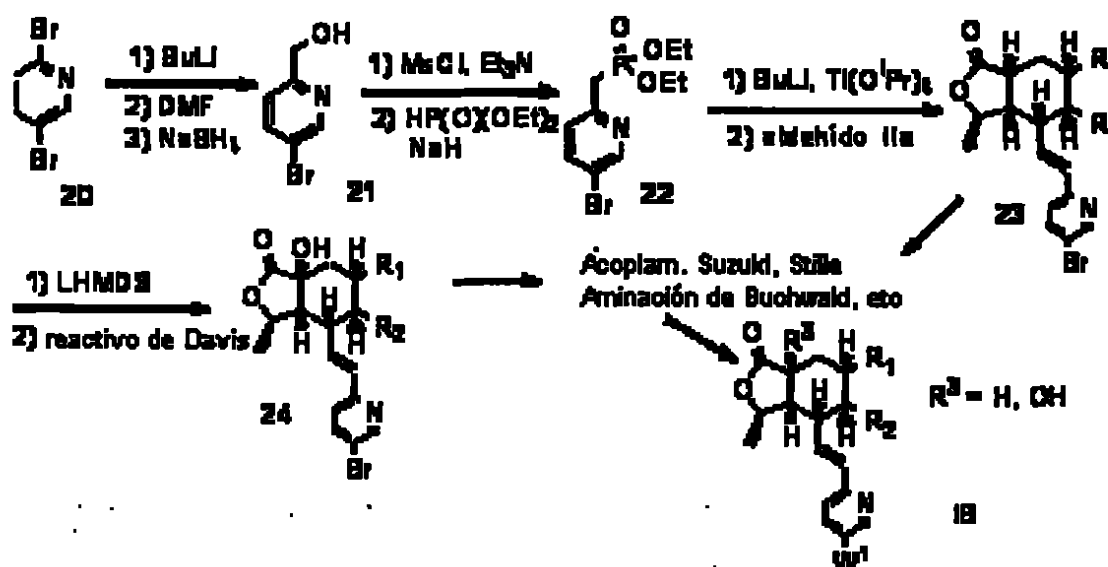
Los compuestos de la fórmula I en los cuales está presente el enlace simple optativo, X es -O-, Y es (H, OH), R¹⁶ está ausente y el resto de las variables es como se las definiera anteriormente, se pueden preparar mediante el tratamiento de los compuestos correspondientes en los cuales está presente el enlace simple optativo, X es -O-, Y es =O y R¹⁶ está ausente, con un reactivo tal como DIBAL. Los compuestos obtenidos, en los cuales Y es (H, OH) se pueden convertir a los compuestos correspondientes en los cuales Y es (H, alcoxi) mediante la reacción del compuesto hidroxí con un alcohol apropiado en

presencia de un reactivo tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. También se puede convertir un compuesto en el cual Y es (H, OH) al correspondiente compuesto en el cual Y es (H, H) mediante el tratamiento del compuesto hidroxilado 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 los cuales R^9 es hidrógeno se pueden convertir al correspondiente compuesto en el cual R^9 es hidroxilado mediante 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 representa derivados R^{21} -arilo, R^{41} -heteroarilo, amino o hidroxilamino, se preparan a partir de los compuestos de la fórmula IA en los cuales W es 5-bromo (compuestos de la fórmula 23 o 24) utilizando una variedad de transformaciones químicas standard, por ejemplo reacción de Suzuki, acoplamiento de Stille y aminación de Buchwald. El Esquema de Reacción 5 ilustra el proceso a partir de la 2,5-dibromopiridina:

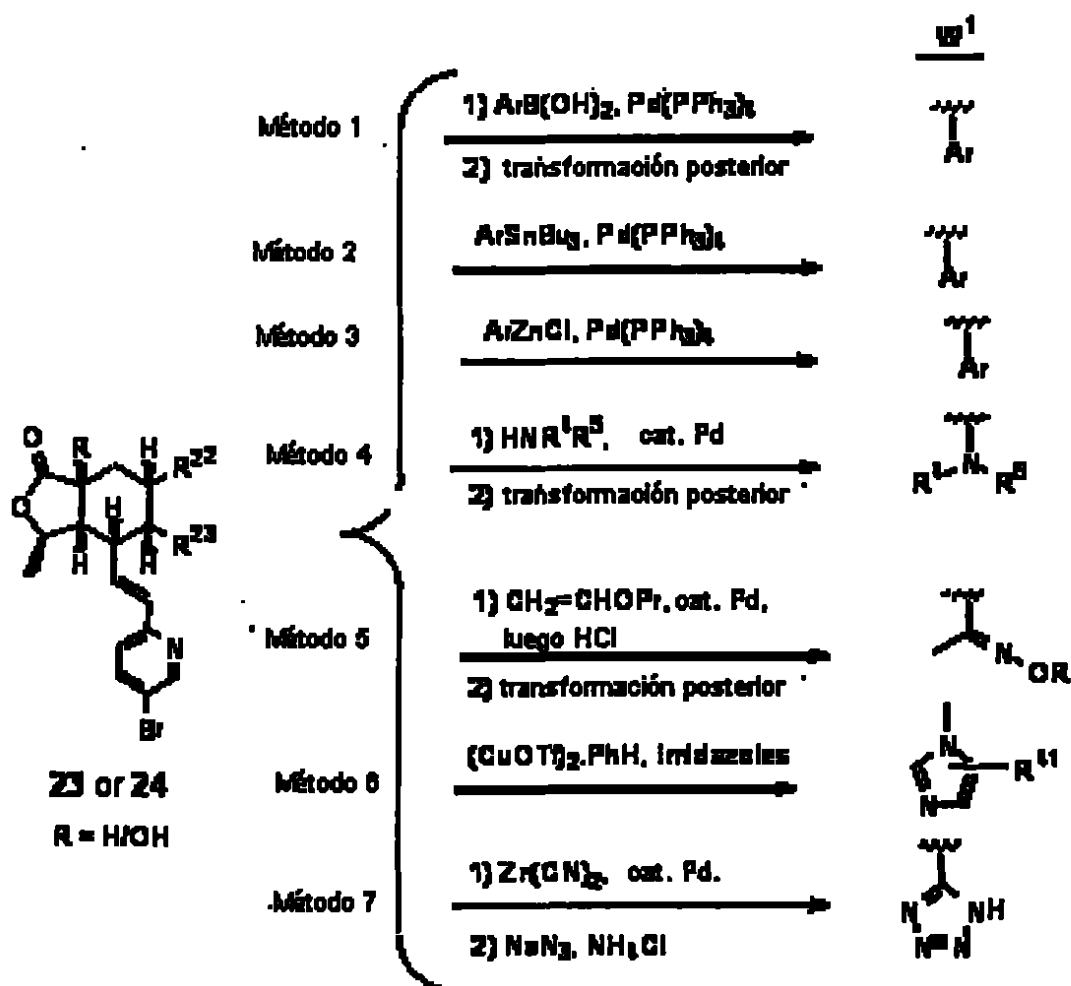
Esquema 5



Se prepara el fosfonato 22 a partir del alcohol conocido 21 por medio de una transformación en dos pasos: se trata al alcohol con $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ para producir el mesilato, que luego es desplazado con dietilfosfito de sodio para

producir 22. También se puede α -hidroxilar el intermediario 23 utilizando un reactivo de Davis para producir el alcohol 24. Tanto 23 como 24 se pueden convertir a diversos análogos, como se demuestra en el Esquema 6:

Esquema 6:

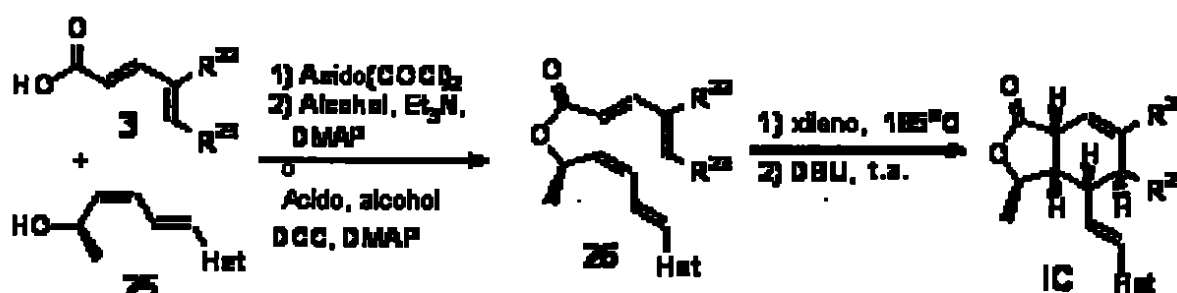


Como se ilustra en el Esquema 6, se puede acoplar el bromuro (23 o 24) con ácidos bóricos en condiciones de catálisis con paladio (método 1). Si el ácido bórico posee un grupo funcional, posteriormente se lo puede transformar. Del mismo modo, se pueden acoplar compuestos de aril-estaño (método 2), compuestos de aril-zinc (método 3) y aminas (método 4). La reacción de Heck con éteres vinílicos puede introducir un grupo ceto, que seguidamente puede ser

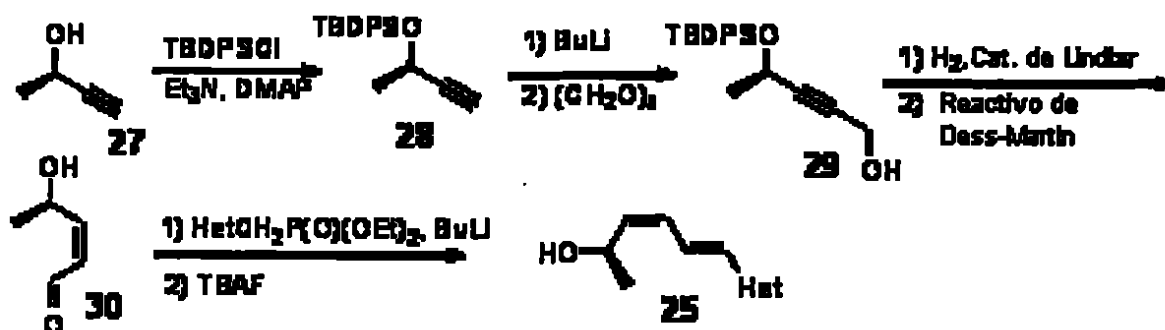
funcionarizado (método 5). Los imidazoles pueden ser acoplados utilizando triflato de cobre (I) como catalizador (método 6). El bromuro también puede ser convertido a un cianuro, al que seguidamente se puede transformar, por ejemplo en un tetrazol (método 7).

Utilizando una estrategia de Diels-Alder ilustrada en el Esquema 7, se puede acoplar una variedad de ácidos dienoicos con el alcohol 25 y se puede someter al éster 26 a ciclación térmica para producir el producto IC de Diels-Alder:

Esquema 7



Se prepara el alcohol 25 de la siguiente manera:

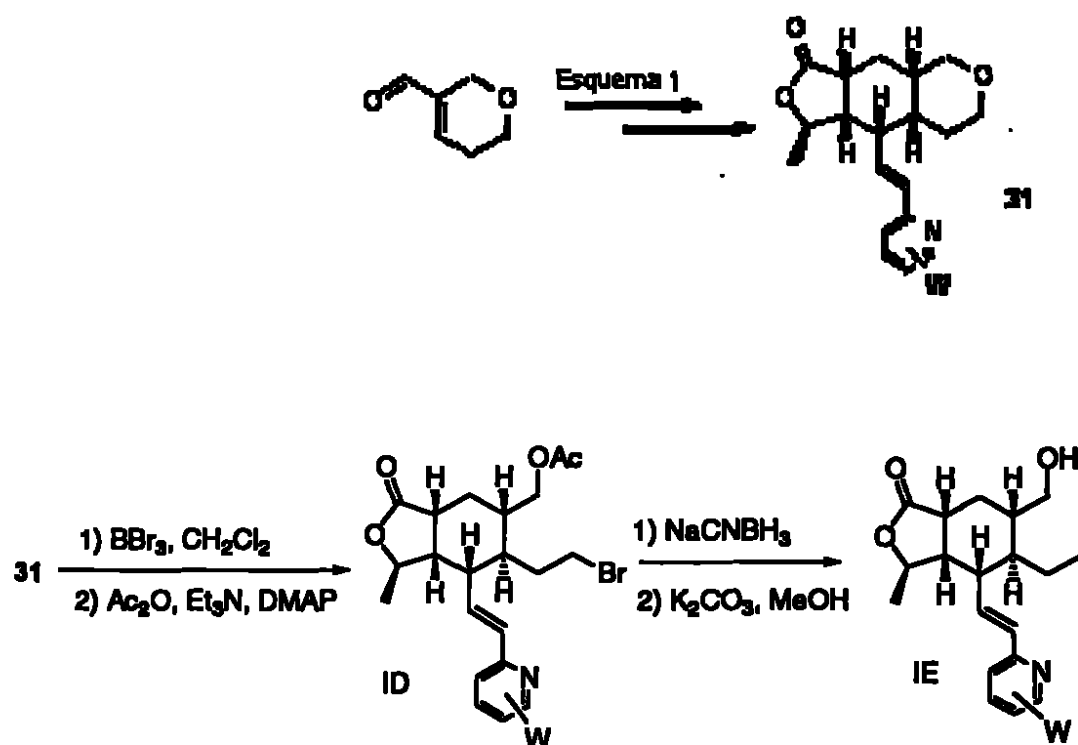


Se prepara el alcohol 25 a partir del (R)-(+)-3-butin-2-ol 27 de fácil obtención. Se protege al alcohol como su éter de TBDPS, se desprotona el alquino y se inactiva con paraformaldehído para dar el alcohol 29. Se reduce el alquino a *cis*-alqueno utilizando catalizador de Lindlar en presencia de quinolina

y se oxida el alcohol alílico para producir el aldehído 30, que se convierte al alcohol 25.

Los compuestos de la fórmula ID en los cuales R^{22} es $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ o un derivado del mismo, R^{23} es etilo, R^2 es H y el resto de las variables es como se las define en el caso de IA, se pueden preparar a partir del análogo de tetrahidropirano correspondiente mediante apertura del anillo. Los compuestos de la fórmula ID se pueden convertir en otros compuestos de la fórmula I, por ejemplo los compuestos de la fórmula IE en los cuales R^{22} es $-\text{CH}_2\text{OH}$, por métodos muy conocidos. La reacción está expuesta en el Esquema 8:

Esquema 8:



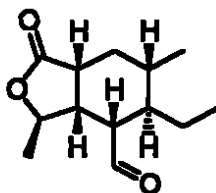
Se puede preparar el análogo de tetrahidropirano 31 a partir de 3-formil-5,6-dihidro-2H-pirano (compuesto conocido) y utilizando el procedimiento similar empleado en el Esquema 1. Se puede abrir el anillo en forma regioselectiva empleando BBr_3 y se puede proteger al alcohol para dar el acetato ID. La

como por ejemplo en cápsulas, comprimidos, polvos, sellos, suspensiones o soluciones. Las formulaciones y composiciones farmacéuticas se pueden preparar empleando excipientes y aditivos convencionales farmacéuticamente aceptables y técnicas convencionales. Entre dichos excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables reincluyen cargas, aglutinantes, desintegrantes, buffers, conservantes, antioxidantes, lubricantes, saborizantes, espesantes, agentes colorantes, emulsionantes no tóxicos compatibles y demás.

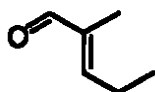
La dosis diaria de un compuesto de la fórmula I para el tratamiento de una enfermedad o trastorno antes citado es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg. En el caso de un peso corporal promedio de 70 kg, el nivel de dosificación ha de ser, entonces, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 700 mg de fármaco por día, administrado en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas. La dosis exacta, sin embargo, debe ser determinada por el médico a cargo y depende de la potencia del compuesto administrado, así como de la edad, peso, estado y respuesta del paciente.

A continuación se presentan ejemplos de preparación de los materiales de partida y los compuestos de la fórmula I. En los procedimientos, se utilizan las siguientes abreviaturas: temperatura ambiente (ta), tetrahydrofurano (THF), éter etílico (Et₂O), metilo (Me), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), dimetilformamida (DMF), 4-dimetilaminopiridina (DMAP), 1,8-diazabicyclo[5.4.1]undec-7-eno (DBU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida.

Preparación 1

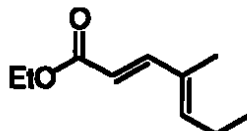


Paso 1:



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

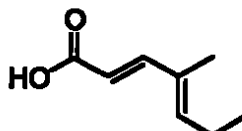
Paso 2:



A una suspensión de NaH al 60 % (7,42 g, 185,5 mmol, 1,3 eq) en 300 ml de THF a 0°C se agregó por goteo trietilfosfonoacetato (37 ml, 186,5 mmol, 1,3 eq) y se agitó la mezcla a 0°C por espacio de 30 min. Se agregó el producto del paso 1 (14,0 g, 142,7 mmol) y se agitó la mezcla a 0°C durante 30 min. La reacción fue desactivada mediante la 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 solución salina (300 ml), se la secó sobre MgSO₄, filtró y evaporó para dar la mezcla cruda que fue cromatografiada (Et₂O al 5 % hexano) para dar 18,38 g (77 % de rendimiento) de líquido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7,29 (d, 1H, J = 15,4), 5,86 (t, 1H, J = 7,4), 5,76 (d, 1H, J = 15,4), 4,18 (q, 2H, J = 7,2), 2,22-2,15 (m, 2H), 1,74 (d, 3H, J = 0,7), 1,27 (t, 3H, J = 7,2), 1,00 (t, 3H, J = 7,7), RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 167,29, 149,38, 143,45, 132,04, 115,39, 60,08, 22,14, 14,42, 13,58, 12,05, MS: 169 (MH⁺).

Paso 3:

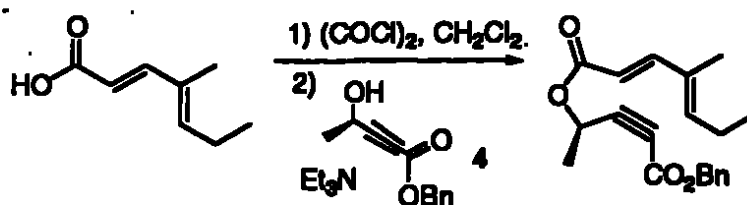


A una solución del producto del Paso 2 (6,4 g, 38 mmol) en THF y MeOH (40 ml de cada uno) se agregó una solución de KOH (6,4 g, 11,4 mmol, 3 eq.) en H₂O (40 ml). La mezcla fue agitada a ta por espacio de 2 h, enfriada a 0°C y se agregó H₂O (100 ml) y HCl 1 N (150 ml). La mezcla fue extraída con EtOAc

(3x100 ml), la capa orgánica combinada fue lavada con H₂O (150 ml) y salina (150 ml), secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada par dar 5,26 g (99 % de rendimiento) de un sólido cristalino.

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

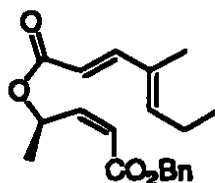
Paso 4:



A una solución del producto del Paso 3 (2,0 g, 14,3 mmol) en CH₂Cl₂ (70 ml) se agregó cloruro de oxalilo (2,5 ml, 28,7 mmol, 2 eq.) seguido por DMF (33 µl, 3 % en moles). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por espacio de 1 h, luego se evaporó el solvente para dar el cloruro de ácido crudo que fue disuelto en CH₂Cl₂ (70 ml) y enfriado a 0°C. A esto se agregó DMAP (175 mg, 1,43 mmol, 0,1 eq) y una solución del alcohol 4 (2,62 g, 12,8 mmol, 0,9 eq.) en CH₂Cl₂ (5 ml) seguida por Et₃N (4 ml, 28,7 mmol, 2 eq.). La mezcla fue agitada a 0°C por espacio de 2 h, diluida con Et₂O (200 ml), lavada con NaHCO₃ ac. concentrado y salina (200 ml de cada uno) y secada sobre MgSO₄. La solución fue filtrada, concentrada y el residuo obtenido fue sometido a cromatografía co EtOAc al 5 %-hexano para dar 3,56 g (85 %) de la resina amarillo pálido.

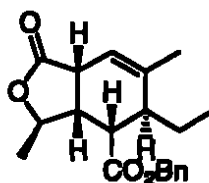
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7,38-7,33 (m, 6H), 5,93 (t, 1H, J = 7,4), 5,77 (d, 1H, J = 15,6), 5,62 (q, 1H, J = 6,2), 5,20 (s, 2H), 2,25-2,18 (m, 2H), 1,76 (d, 3H, J = 0,4), 1,58 (d, 3H, J = 6,2), 1,03 (t, 3H, J = 7,4).

Paso 5:



A una solución del producto del paso 4 (3,19 g, 9,8 mmol) en THF (50 ml) se agregó catalizador de Lindlar (320 mg, 10 % en peso) y quinolina (230 μ l, 2,0 mmol, 0,2 eq.). Se agitó la suspensión bajo 1 atm. de H_2 hasta que el material de partida se hubo consumido. Se filtró la solución a través de celite™ y se la evaporó. Se disolvió la resina en EtOAc (250 ml) y se la lavó con HCl 1 N (3x100 ml) y salina (100 ml). La solución fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada y evaporada para dar 3,17 g del alqueno crudo que fue utilizado directamente en el siguiente paso.

Paso 6:

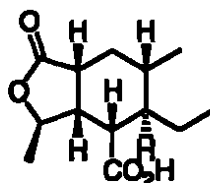


Se calentó a 185°C una solución del producto del Paso 5 (3,15 g, 9,6 mmol) en m-xileno (100 ml), por espacio de 10 h. Se enfrió la solución a t.a. y se la agitó durante 1 hora con DBU (290 μ l, 1,94 mmol, 0,2 eq.). Se evaporó el solvente y se sometió al crudo a cromatografía con EtOAc al 10 %-hexano para dar 1,1 g (35 %) del producto *exo*.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) 7,38-7,34 (m, 5H), 5,45 (s amp, 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 (s amp, 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),

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) 175,25, 173,04, 137,86, 135,00, 128,38, 128,34, 128,30, 116,54, 76,64, 66,70, 42,85, 42,14, 41,40, 37,27, 22,52, 21,65, 20,44, 8,98 $[\alpha]^{22}_D = -64,4$ (c 1, CH_2Cl_2), HRMS: 329,1754, calculado 329,1753.

Paso 7:



A una solución del producto del Paso 6 (1,35 g, 4,1 mmol) en EtOAc (30 ml) se agregó Pd al 10 %-C (140 mg, 10 % en peso) y se agitó la suspensión bajo un balón de H₂ por espacio de 5 h. La mezcla fue filtrada a través de celite™ y concentrada. Se disolvió el material crudo en MeOH (30 ml), se agregó PtO₂ (100 mg) y se agitó la mezcla en un recipiente de Parr a 50 psi (344,74 kPa) de H₂ por espacio de 2 días. Se filtró la mezcla a través de celite™ y se la evaporó para dar 980 mg (99 %) del ácido en forma de espuma.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 4,73-4,66 (m, 1H), 2,71 (dd, J = 11,8, 5,4, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,53 (dt, J = 10,0, 6,4, 1H), 1,92, (ddd, J = 13,4, 6,0, 2,6, 1H), 1,63-1,57 (m, 1H), 1,52-1,20 (m sin resolver, 3H), 1,30(d, J = 5,9, 3H), 0,96 (d, J = 6,6, 3H), 0,93-0,89 (m, 1H), 0,80 (t, J = 7,5, 3H).

MS: 319,1 (MH⁺, DMSO).

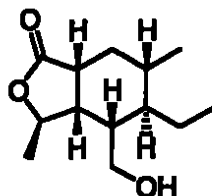
Paso 8:

A una solución del producto del Paso 7 (490 mg, 2,04 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml), se agregó cloruro de oxalilo (360 μl, 4,13 mmol, 2 eq.) seguido por 1 gota de DMF. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 hora y se separó el solvente para producir el cloruro de ácido crudo, que fue disuelto en tolueno (20 ml) y enfriado a 0°C. A esto se agregó Pd(PPh₃)₄ (236 mg, 0,20 mmol, 0,1 eq.) seguido por Bu₃SnH (825 μl, 3,07 mmol, 1,5 eq.). La mezcla fue agitada durante 3 horas a 0°C, concentrada y cromatografiada con EtOAc 25 %-hexano para producir el compuesto del título, 220 mg (48 %), en forma de resina.

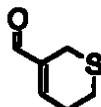
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 9,72 (d, J = 3,6, 1H), 4,70 (dq, J = 5,7, 9,5, 1H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,56-2,51 (m, 1H), 1,98 (ddd, J = 13,5, 6,1, 2,9, 1H),

1,68-1,59 (m, 3H), 1,52-1,37 (m, 1H), 1,36 (d, $J = 5,9$, 3H), 1,32-1,20 (m, 1H), 1,00 (d, $J = 6,2$, 3H), 0,80 (d, $J = 7,3$, 3H).

Preparación 2

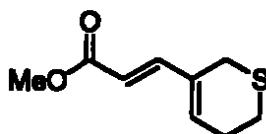


Paso 1:



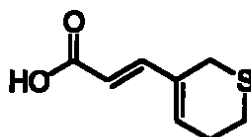
Se preparó el enal de tiopirano de acuerdo con el procedimiento de McGinnis y Robinson, *J. Chem. Soc.*, 404 (1941), 407.

Paso 2:



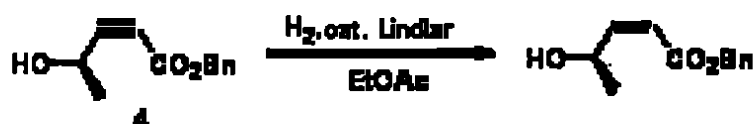
A una suspensión de NaH al 60 % (6,3 g, 158 mmol, 1,3 eq.) en THF (200 ml) a 0°C, se agregó dietilfosfonoacetato de metilo (29 ml, 158 mmol, 1,3 eq.) y la mezcla fue agitada a 0°C durante 30 min. Luego se transfirió la solución a una solución del producto del Paso 1 (15,6 g, 122 mmol) en THF (100 ml) y se la agitó a 0°C por espacio de 1 h. La reacción fue inactivada mediante la adición de NH₄Cl ac. (500 ml) y se evaporó el THF. Se extrajo la fase acuosa con Et₂O (3x 200 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con H₂O y solución salina (200 ml de cada una). Se secó la solución sobre MgSO₄, se la concentró y se sometió al residuo obtenido a cromatografía con EtOAc 5 %-hexano para producir 13,0 g (58 %) de aceite. RMN ¹H (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).

Paso 3:



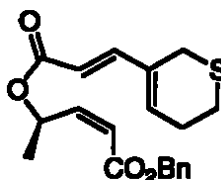
A una solución del producto del Paso 2 (13,0 g, 70,6 mmol) en THF y MeOH (50 ml de cada uno) se agregó una solución de KOH (11,9 g, 212 mmol, 3,0 eq.) en H₂O (50 ml). La mezcla fue agitada a t.a. por espacio de 1 h, diluida con H₂O (100 ml) y acidificada con HCl 1 N. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x 200 ml) y se lavó la capa orgánica combinada con H₂O y salina (300 ml de cada una). Se secó la solución sobre MgSO₄, se la filtró y evaporó para dar 11,66 g (97 %) de un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (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).

Paso 4:



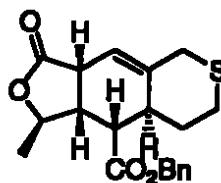
A una solución de 4 (5,2 g) en EtOAc (120 ml) se agregó catalizador de Lindlar (520 mg) y se agitó la suspensión bajo 1 atm. de H₂. Se agregó otra porción de catalizador (500 mg) después de 45 min, y se agitó la mezcla durante 30 min más. La mezcla fue filtrada a través de una plancha de celite™ y evaporada para producir 5,2 g (99 % del alqueno buscado). RMN ¹H (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 (s amp, 1H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Paso 5:



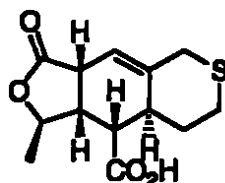
A una solución del producto del Paso 3 (2,45 g, 14,39 mmol) en CH_2Cl_2 (60 ml) a 0°C , se agregó DCC (3,27 g, 15,85 mmol, 1,1 eq.) seguido por DMAP (352 mg, 2,88 mmol, 0,2 eq.) y se agitó la mezcla a 0°C durante 30 min. A esto se agregó una solución de 3,27 g (15,85 mmol, 1,1 eq.) del alcohol del Paso 4 en 10 ml de CH_2Cl_2 y se agitó la mezcla a 0°C por espacio de 5 h y a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó la solución con 350 ml de Et_2O y se la lavó con 2x200 ml de ácido cítrico ac., 200 ml de NaHCO_3 ac. y 200 ml de salina. La solución fue secada sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada y el residuo así obtenido fue sometido a cromatografía con EtOAc 6 %-hex para producir 2,1 g (41 %) de resina. RMN ^1H (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).

Paso 6:



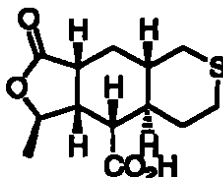
Una solución del producto del Paso 5 (2,1 g, 5,85 mmol) en *m*-xileno (50 ml) fue calentada a 200°C por espacio de 6 horas en un tubo herméticamente cerrado. La solución fue enfriada a t.a. y agitada con DBU (178 μl , 1,19 mmol, 0,2 eq.) durante 1 h, concentrada y cromatografiada con EtOAc al 15 %-hexano para producir 1,44 g (69 %) del producto *exo* deseado. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,39-7,35 (m, 5H), 5,46 (s amp, 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).

Paso 7:



A una solución del producto del Paso 6 (750 mg, 2,09 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a -78°C , se agregó BBr_3 en CH_2Cl_2 (4,2 ml de una solución 1 M). La solución fue agitada a -78°C durante 30 min, y a 0°C durante 30 min, luego se la vertió en K_2CO_3 ac. (100 ml). Se lavó la fase acuosa con Et_2O (2x50 ml) y se retroextrajo la capa orgánica con K_2CO_3 ac. (50 ml). La fase acuosa combinada fue acidificada con HCl 1 N y extraída con EtOAc (3 x50 ml). Se lavó la capa de EtOAc con salina (50 ml), se la secó sobre MgSO_4 , filtró y evaporó para dar 500 mg (89 %) de ácido. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 5,50 (s amp, 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).

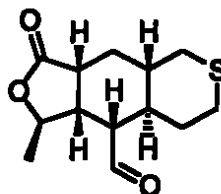
Paso 8:



A una solución del producto del Paso 7 (500 mg, 1,86 mmol) en MeOH (30 ml) se agregó AcOH (3 ml) y PtO_2 y se agitó la solución bajo 40 psi (275,8 kPa) de H_2 en un recipiente Parr por espacio de 1,5 día. El catalizador fue separado por filtración con una plancha de Celite™, la solución fue concentrada y el residuo así obtenido fue disuelto en una mezcla de $\text{AcOH-MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,5:2:97,5 v/v/v) y filtrada a través de una columna corta de SiO_2 para producir 400 mg (79 %) del producto reducido en forma de resina que solidificó al reposar. RMN ^1H (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 (s amp, 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).

Paso 9:



A una solución del producto del Paso 8 (97 mg, 0,36 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se agregó cloruro de oxalilo (94 μl) seguido por una gota de DMF. La solución fue agitada durante 1 hora a t.a. y concentrada para dar el cloruro de ácido crudo, que fue disuelto en tolueno (3 ml) y enfriado a 0°C . Se agregó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (42 mg, 0,04 mmol), 0,1 eq.) seguido por Bu_3SnH (94 μl). La mezcla fue agitada a 0°C durante 3 h, concentrada y cromatografiada con EtOAc al 25 %-hexano para producir 73 mg (80 %) de aldehído en forma de sólido blanco. RMN ^1H (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).

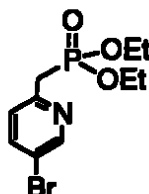
Paso 10:

A una solución del producto del Paso 9 (90 mg, 0,35 mmol) en MeOH (10 ml) (4:1 v/v) a 0°C , se agregó un exceso de NaBH_4 y se agitó la mezcla durante 15 min a 0°C . La reacción fue inactivada con NH_4Cl ac. (50 ml) y extraída con EtOAc (3x20 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salina (50 ml), se la secó sobre MgSO_4 y concentró para producir un alcohol crudo. Se agregó una solución del alcohol en MeOH-THF (6 ml, 1:1 v/v) al matraz que contenía un exceso de níquel Raney, que fue lavado con dioxano y THF. Se calentó la suspensión a reflujo por espacio de 3 h, se la enfrió, filtró y concentró y se la cromatografía con EtOAc al 25 %-hex para producir 54 mg (67 %) del

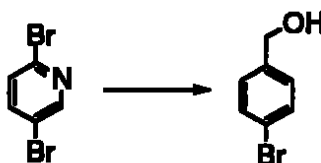
compuesto del título en forma de resina. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 4,70 (dq, $J = 9,7, 5,9$ Hz, 1H), 3,73 (dd, $J = 10,5, 3,4$ Hz, 1H), 3,62 (dd, $J = 10,5, 7,6$ Hz, 1H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,46 (ddd, $J = 9,6, 7,2, 5,2$ Hz, 1H), 1,90 (ddd, $J = 13,5, 6,1, 3,1$ Hz, 1H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,77 (s amp, 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),

RMN ^{13}C (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



Paso 1:



Se la preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por Wang y otros, *Tet. Lett.* 41, (2000), p. 4335-4338.

Paso 2:

A una solución del producto del Paso 1 (20 mg, 106 mmol) y Et_3N (17,8 ml, 128 mmol, 1,2 eq.) en CH_2Cl_2 (300 ml) mantenida a -30°C , se agregó lentamente $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (9,1 ml, 118 mmol, 1,1 eq.). La suspensión fue agitada durante 1 hora mientras se la calentaba a 0°C . La mezcla de reacción fue diluida con NaHCO_3 acuoso (500 ml) y se separó la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa con Et_2O (2 x 200 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con NaHCO_3 ac (2x 300 ml) y salina (400 ml). La solución fue secada sobre MgSO_4 , filtrada y evaporada para dar el mesilato crudo, que fue utilizado como tal para el

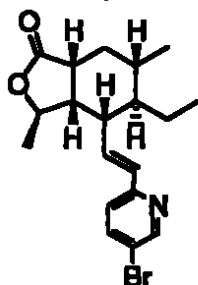
paso siguiente. RMN ^1H : 8,67 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,10 (s, 3H).

Paso 3:

A una suspensión de NaH al 60 % (8,5 g, 212 mmol, 2,0 eq.) en THF (500 ml) a t.a., se agregó dietilfosfito (27,4 ml, 213 mmol, 2 eq.) gota a gota y se agitó la mezcla durante 1 h. A esta solución turbia se agregó una solución del producto del Paso 2 en THF (125 ml) y se agitó la mezcla a t.a. por espacio de 1 h. Se inactivó la reacción mediante la adición de H_2O (500 ml), se evaporó el THF y se extrajo la capa ac. con EtOAc (4x 150 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con K_2CO_3 ac. (2x 300 ml), salina (300 ml), se las secó sobre MgSO_4 , filtró, evaporó y se sometió al producto crudo a cromatografía con $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 5:95 para dar 31,7 g (97 %) de aceite.

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

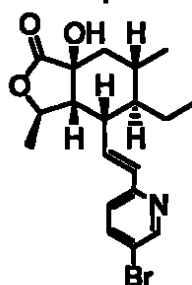
Preparación 4



A una solución del producto de la Preparación 3 (15 g, 49 mmol, 1,5 eq.) en THF (100 ml) a 0°C , se agregó LHMDs 1 M en THF (49 ml, 49 mmol, 1,5 eq.) y se agitó la solución durante 30 min. A esto se agregó $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (14,4 ml, 49 mmol, 1,5 eq.) seguido por una solución del producto de la Preparación 1 (7,3 g, 32 mmol) en THF (30 ml) y la mezcla fue agitada a t.a. 45 min. Se diluyó la solución con tartrato de sodio y potasio ac. (300 ml) y se evaporó el THF. Se extrajo la suspensión con EtOAc (4x 100 ml) y se lavó la capa orgánica

combinada con salina (100 ml), se la secó sobre MgSO_4 , filtró y concentró y se sometió al producto crudo obtenido a cromatografía con EtOAc-hexano 15:85 para producir 11,8 g (96 %) de espuma. RMN ^1H : 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 mmol), en THF (100 ml) a -78°C , se agregó LHMDs 1 M en THF (23 ml, 23 mmol, 1,2 eq.). Se agitó la solución durante 30 min a -78°C , 30 min a 0°C y se la volvió a enfriar a -78°C . A esto se agregó una solución de (1S)-(+)-(10-canforsulfonil)oxaziridina (6,0 g, 26 mmol, 1,4 eq.) en THF (50 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora a -78°C y 1,5 hora a 0°C . A la solución se agregó NH_4Cl (300 ml), se evaporó el THF y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (4x 100 ml). Se lavó la capa orgánicas combinada con salina (100 ml), se la secó sobre MgSO_4 , filtró y concentró y se sometió al producto crudo obtenido a cromatografía con EtOAc- CH_2Cl_2 -hex 15:20:65 para producir 6,4 g (85 %) de espuma. RMN ^1H : 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 (s amp, 1H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,28 (dd, $J = 9,6, 5,6$ Hz, 1H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,63-1,58

(m, 1H), 1,44-1,27 (m, 3H), 1,37 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,73 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).



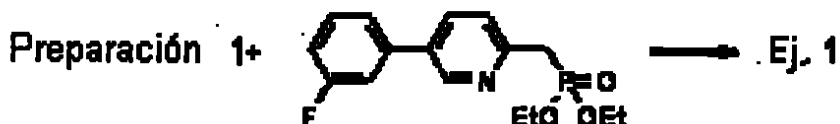
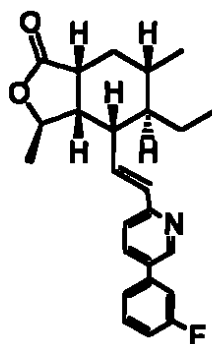
Paso 1:

A una solución de (R)-(+)-3-buten-2-ol (5 ml, 64 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a t.a. se 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 fue agitada de un día para otro, diluida con Et_2O (400 ml), lavada con HCl 1 N (2x200 ml), NaHCO_3 ac. (200 ml), salina (200 ml), secada sobre MgSO_4 , filtrada y evaporada para dar ~20 g de aceite, que fue utilizado como tal para el paso siguiente.

Paso 2:

A una solución del producto del Paso 1 en THF (200 ml) a -78°C se agregó BuLi 2,5 M en hexanos (30,4 ml, 76 mmol, 1,1 eq.) y la solución fue agitada durante 1 hora y se le agregó paraformaldehído sólido (4,15 g, 138 mmol, 2,0 eq.). Esta mezcla fue agitada durante 15 min a -78°C , 1 hora a t.a., luego inactivada con la adición de NH_4Cl ac. (500 ml). Se evaporó el THF y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3x 200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con H_2O (2x300 ml) y salina (300 ml), se las secó sobre MgSO_4 , filtró, evaporó y se sometió al producto crudo a cromatografía con EtOAc 10 %-hex para producir 16,5 g (71 %) de resina. RMN ^1H : 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



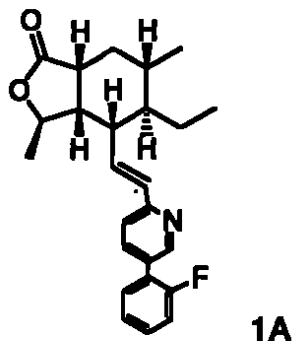
A una solución del fosfonato (650 mg, 2,01 mmol, 2 eq.) en THF (8 ml) a 0°C se agregó BuLi en hexanos (790 µl de una solución 2,5 M, 2,0 mmol, 2 eq.). Se agitó la mezcla durante 10 min, luego se le agregó $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (590 µl, 2,0 mmol, 2 eq.) y se agitó la solución a t.a. durante 10 min. A esto se agregó una solución del producto de la Preparación 1 (220 mg, 0,98 mmol) en THF (3 ml) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1,5 h. A la solución se agregó sal de Rochelles ac. (100 ml) y se evaporó el THF. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x 30 ml) y se lavó la capa orgánica combinada con salina (50 ml). La solución fue secada sobre MgSO_4 , concentrada y el residuo obtenido fue sometido a cromatografía con EtOAc 20 %-hexano para producir el compuesto del título (240 mg, 62 %) en forma de resina.

RMN ^1H (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.

Anal, calc. para $C_{25}H_{23}FNO_2 \cdot HCl$: C, 69,84; H, 6,80; N, 3,26, Encontrado: C, 71,00, H, 6,96; N, 3,19.

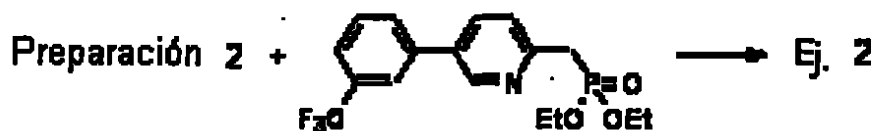
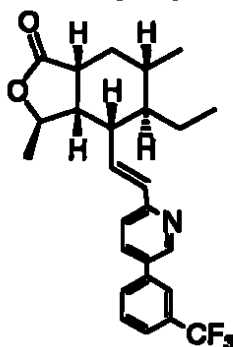
Utilizando un procedimiento similar con el fosfonato apropiado, se preparó el siguiente compuesto 1A:



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

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

Ejemplo 2



A una solución del producto de la Preparación 2 (50 mg, 22 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se agregó NMO (78 mg, 0,67 mmol, e eq.) y tamices moleculares

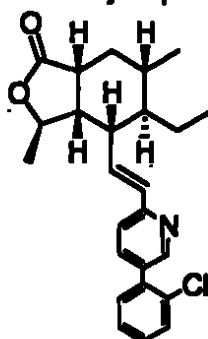
de 4 Å (aproximadamente 50 mg). Después de agitar durante 10 min, se agregó TPAP (8 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq.) y se continuó agitando durante 40 min. más. Se diluyó la mezcla con Et₂O (20 ml), se la filtró a través de celite™ y se la concentró para producir un residuo. El residuo fue filtrado a través de un cilindro corto de SiO₂, eluyendo con EtOAc 30 %-hexano para dar 38 mg de aldehído.

En otro matraz que contenía el fosfonato (210 mg, 0,56 mmol, 3,3 eq.) en THF (1,5 ml) a 0°C, se agregó una solución de BuLi 2 M en hexanos (224 µl, 0,56 mmol, 3,3 eq.) y se agitó la mezcla durante 20 min. Se agregó una solución del aldehído anterior en 1,5 ml de THF y se agitó la mezcla a 0°C por espacio de 1 h. La solución fue diluida con EtOAc (20 ml), lavada con H₂O (2x20 ml) y salina (20 ml); secada sobre MgSO₄, filtrada, concentrada y purificada por TLC de preparación empleando EtOAc 25 %-hexano para producir 9 mg del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 8,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,81 (s amp, 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).

FABHRMS: 446,2306 (MH⁺), Calculado 446,2280.

Empleando procedimientos similares, también se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 3

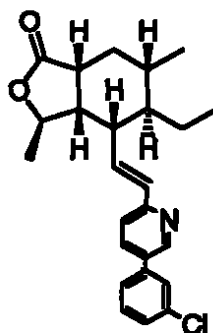


RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 8,62 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,37-7,26 (m, 4H), 6,65-6,55 (m, 2H), 4,78-4,71 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 2H), 2,36 (dt, $J = 10,0, 6,4$ Hz, 1H), 1,99 (ddd, $J = 13,7, 6,3, 2,9$ Hz, 1H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,43 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 1,33-1,25 (m, 2H), 0,99 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,76 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +13,2$ °(c 0,5, MeOH),

FAB HRMS: 410,1891 (MH^+), Calculado 410,1887.

Ejemplo 4

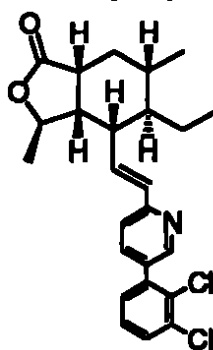


RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 8,75 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,54 (s amp, 1H), 7,46-7,34 (m, 3H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,61 (dd, $J = 15,3, 9,0$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,31 (dt, $J = 10,1, 6,5$ Hz, 1H), 1,98 (ddd, $J = 13,5, 6,4, 2,9$ 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).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +23,1$ °(c 0,5, MeOH).

FAB HRMS: 410,1887 (MH^+), Calculado 410,1887.

Ejemplo 5

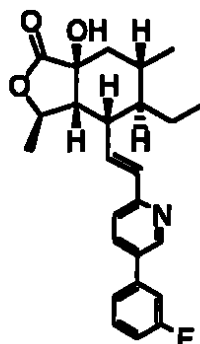


RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 8,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,31-7,21 (m, 3H), 6,63 (dd, $J = 15,5, 8,8$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 2H), 2,36 (dt, $J = 10,0, 6,4$ Hz, 1H), 1,99 (ddd, $J = 13,6, 6,4, 2,8$ Hz, 1H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,43 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,35-1,22 (m, 2H), 0,99 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,76 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +5,8$ (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 agregó una solución de LHMDs 1 M en THF (1,65 ml, 1,65 mmol, 1,2 eq.). La solución fue agitada a -78°C por espacio de 15 min y a 0°C durante 30 min. Se la volvió a enfriar a -78°C y se agregó una solución de (1S)-(+)-(10-canforsulfonyl)oxaziridina (475 mg, 2,10 mmol, 1,5 eq.) en THF (4 ml). La mezcla fue agitada a -78°C durante 15 min, luego se la dejó calentar lentamente a t.a. A la mezcla se agregó NH_4Cl acuoso (100 ml) y luego se la extrajo con EtOAc (3x 30 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con 30 ml de salina, se la secó sobre MgSO_4 , concentró y sometió a cromatografía con EtOAc- CH_2Cl_2 -hexanos 15:20:65 para producir 390 mg (69 %) de resina.

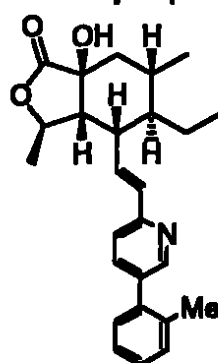
RMN ^1H : 8,78 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1H), 7,44 (dt, $J = 6,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,09 (ddt, $J = 1,0, 2,4, 8,3$ Hz, 1H), 6,67-6,58 (m, 2H), 4,67-4,60 (m, 1H), 2,85-2,79 (m, 2H), 2,32 (dq, J

= 1,5, 5,7 Hz, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,45 (d, J=6,0 Hz, 3H), 1,43-1,32 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,78 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

El procedimiento de acoplamiento de Suzuki se ejemplifica por el calentamiento de una solución de un bromuro de la Preparación 4 o 5 con ácido bórico (1,0 a 2,0 eq.), K_2CO_3 (4 eq.) y $Pd(PPh_3)_4$ (5 a 10 % en moles) en tolueno:EtOH:H₂O (4:2:1, v/v/v) a 100°C hasta completarse la reacción. Se diluye la mezcla de reacción con H₂O, se la extrae con EtOAc y se lava la capa orgánica con salina, se la seca sobre $MgSO_4$, filtra, concentra y purifica por cromatografía para producir los compuestos buscados.

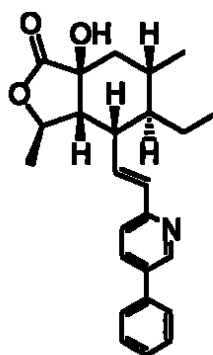
Empleando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki antes descripto, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 7



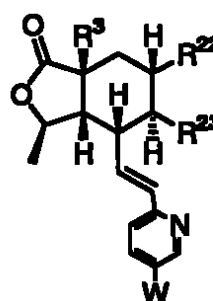
RMN ¹H: 8,54 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 4H), 7,22-7,20 (m, 1H), 6,65-6,56 (m, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 3,20 (s amp, 1H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,34 (ddd, J = 10,1, 5,7, 1,5 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,45 (d,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



RMN ^1H : 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 (s amp, 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).

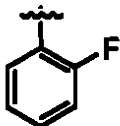
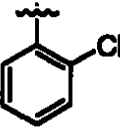
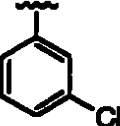
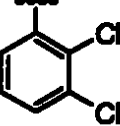
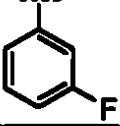
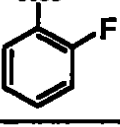
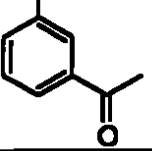
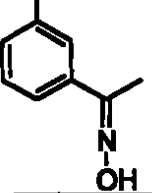
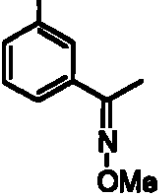
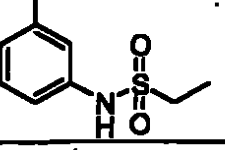
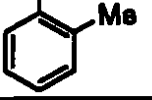
Utilizando también el procedimiento de acoplamiento de Suzuki con los reactivos apropiados, se prepararon los compuestos de las siguientes estructuras:

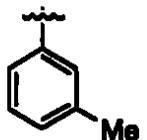
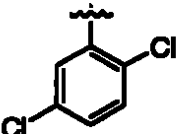
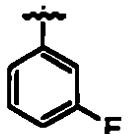
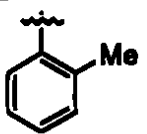
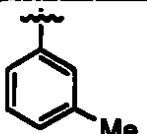
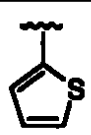
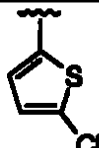
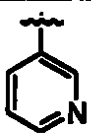
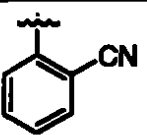
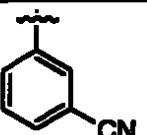
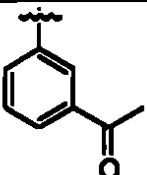


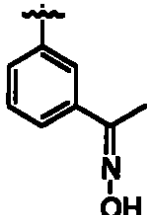
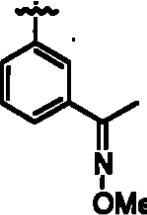
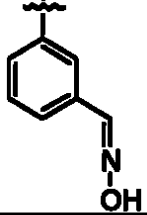
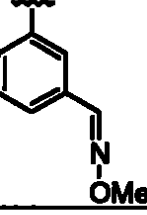
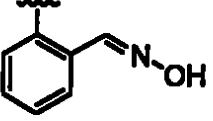
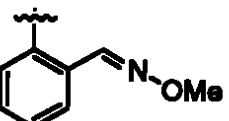
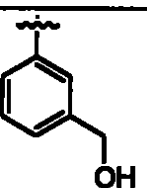
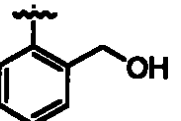
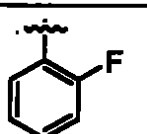
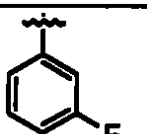
en las cuales R^3 , R^{22} , R^{23} y W son como se los define en la siguiente tabla

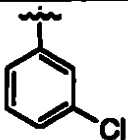
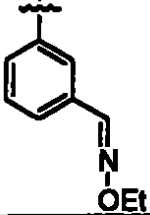
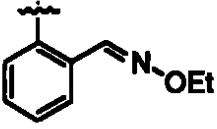
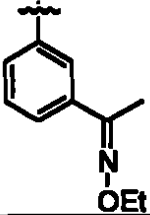
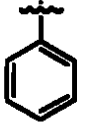
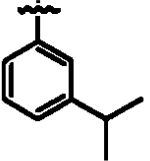
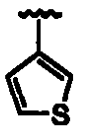
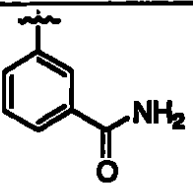
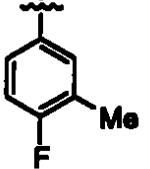
(Me es metilo, Et es etilo y Ph es fenilo):

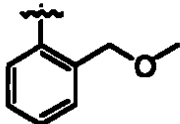
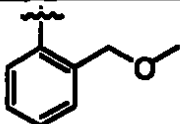
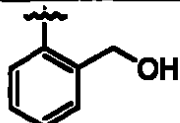
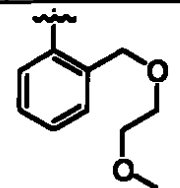
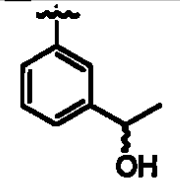
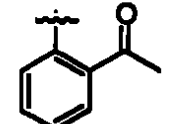
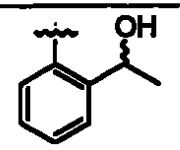
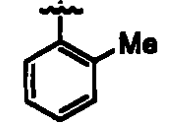
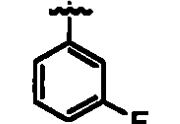
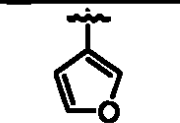
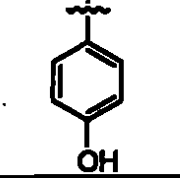
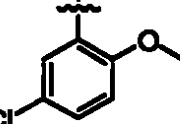
Ej.	R^3	R^{22}	R^{23}	W	Datos analíticos
8A	H	Me	Et		HRMS (MH^+) 444,2165
8B	H	Me	Et		HRMS (MH^+) 394,2184

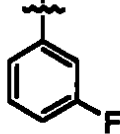
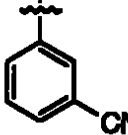
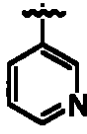
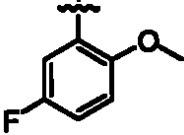
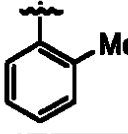
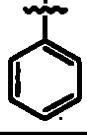
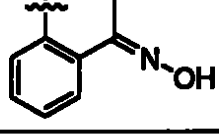
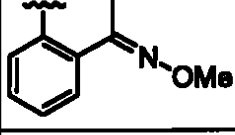
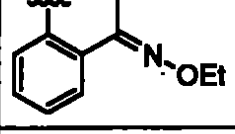
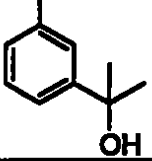
8C	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 394,2184
8D	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 410,1891
8E	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 410,1887
8F	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 444,1491
8G	H	H	Ph		HRMS (MH ⁺) 428,2026
8H	H	H	Ph		HRMS (MH ⁺) 428,2027
8I	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 418,2381
8J	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 433,2490
8K	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 447,2648
8L	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 483,2319
8M	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 390,2441

					390,2441
8N	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 390,2437
8O	H	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 444,1490
8P	Me	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 408,2346
8Q	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 406,2380
8R	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 406,2376
8S	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 398,1788
8T	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 432,1392
8U	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 393,2181
8V	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 417,2178
8W	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 417,2178
8X	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 434,2330

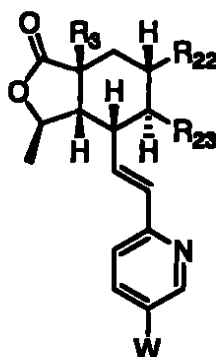
8Y	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 449,2440
8ZA	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 463,2599
8AA	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 435,2275
8AB	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 449,2446
8AC	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 435,2279
8AD	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 449,2442
8AE	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 422,2332
8AF	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 422,2332
8AG	H	H	Et		HRMS (MH ⁺) 380,2028
8AH	H	Ph	Me		MS (MH ⁺) 442,1

8AI	H	Ph	Me		MS (MH ⁺) 458,1
8AJ	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 463,2589
8AK	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 463,2593
8AL	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 477,2750
8AM	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 392,2227
8AN	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 434,2695
8AO	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 398,1788
8AP	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 382,2020
8AQ	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 435,2282
8AR	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 424,0945

8AS	OMe	Me	Et		MS (MH ⁺) 450,1
8AT	OH	Me	Et		MS (MH ⁺) 436,1
8AU	OMe	Me	Et		MS (MH ⁺) 436,1
8AV	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 480,2752
8AW	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 436,2489
8AX	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 434,2325
8AY	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 436,2489
8AZ	OH	H	Et		MS (MH ⁺) 392,2
8BA	OH	H	Et		MS (MH ⁺) 396,3
8BB	OH	H	Et		MS (MH ⁺) 368,4
8BC	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 408,2169
8BD	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 456,1941

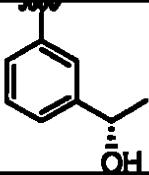
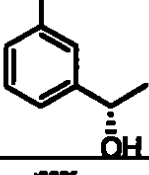
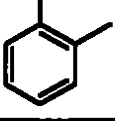
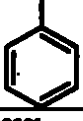
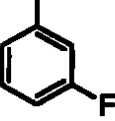
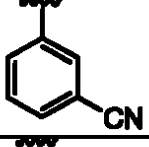
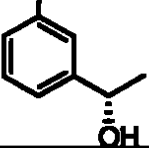
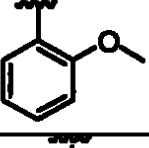
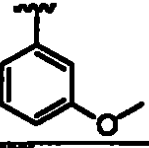
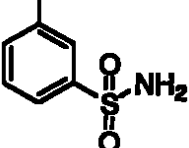
8BE	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 382,1813
8BF	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 389,1863
8BG	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 365,1871
8BH	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 440,2243
8BI	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 378,2084
8BJ	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 364,1919
8BK	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 449,2435
8BL	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 463,2604
8BM	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 477,2751
8BN	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 450,2640

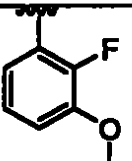
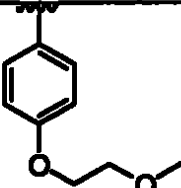
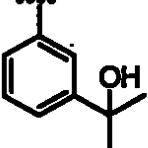
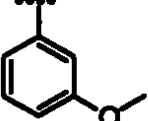
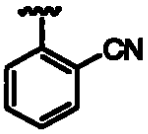
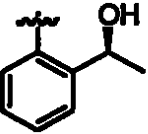
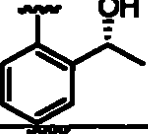
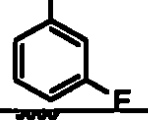
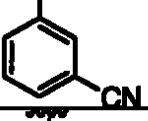
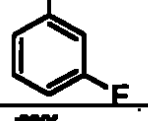
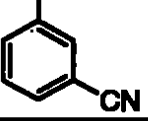
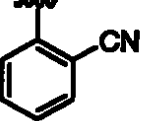
Más compuestos del Ejemplo 8

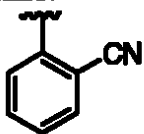
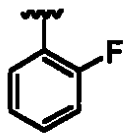
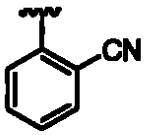
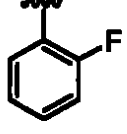


Se prepararon los siguientes compuestos empleando procedimientos de acoplamiento del tipo Suzuki utilizando los reactivos apropiados.

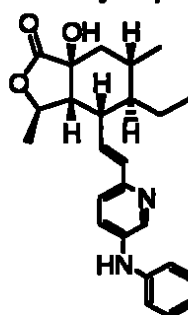
Ej.	R ₃	R ₂₂	R ₂₃	W	Datos analíticos
8BP	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 408,2181
8BQ	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 408,2181
8BR	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 417,2182
8BS	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 366,1867
8BT	OH	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 436,2493
8BU	OH	Me	Me		HRMS (MH ⁺) 378,2075
8BV	OH	H	Me		HRMS (MH ⁺) 408,2173

8BW	OH	H	Me		HRMS (MH+) 408,2169
8BX	OH	Me	Et		HRMS (MH+) 436,2492
8BY	OH	Me	Me		HRMS (MH+) 392,2231
8BZ	H	Me	Et		MS (MH+) 376,1
8CA	OH	Me	Me		HRMS (MH+) 396,1969
8CB	OH	Me	Me		MS (MH+) 403,1
8CC	OH	Me	Me		HRMS (MH+) 422,2337
8CD	OH	Me	Et		HRMS (MH+) 422,2336
8CE	OH	Me	Et		HRMS (MH+) 422,2331
8CF	OH	Me	Et		HRMS (MH+) 422,2336
8CG	OH	Me	Et		HRMS (MH+) 471,1961

8CH	OH	Me	Et		HRMS (MH+) 440,2234
8CI	OH	Me	Et		HRMS (MH+) 466,2600
8CJ	OH	Me	Me		MS(MH+) 436,1
8CK	OH	Me	Me		MS (MH+) 409,1
8CL	OH	Me	Me		HRMS (MH+) 403,2027
8CM	OH	Me	Me		HRMS (MH+) 422,2336
8CN	OH	Me	Me		MS (MH+) 422,1
8CO	H	Et	Et		MS (MH+) 408,1
8CP	H	Me	Et		MS (MH+) 401,1
8CQ	OH	Et	Et		MS (MH+) 424,1
8CR	H	Me	Me		MS (MH+) 387,1
8CS	H	Me	Me		MS (MH+) 387,1

8CT	H	Et	Et		MS (MH ⁺) 415,1
2864 8 CU	OH	Me	Me		MS(MH ⁺) 396,2
8CT	H	Et	Et		MS (MH ⁺) 415,1
8CU	OH	Me	Me		MS(MH ⁺) 396,2

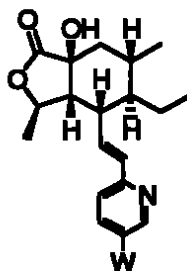
Ejemplo 9



Al producto de la Preparación 5 (0,127 mmol) en tolueno seco (5 ml) se agregó anilina (0,254 mmol, 2 eq.), fosfato de potasio (0,380 mmol; 3 eq.), acetato de paladio (6,5 % en moles) y 2-(dicrohexilfosfino)bifenilo (13 % en moles). Se hizo burbujear la mezcla con N₂ durante 2 min, luego se la calentó a 120°C en un tubo herméticamente cerrado. Al cabo de 16 h, la reacción fue enfriada a t.a., vertida en agua y extraída con Et₂O (3x). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salina, se los secó con MgSO₄, filtró y evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía instantánea (CH₃OH al 2-5% en CH₂Cl₂) dio el producto buscado con un rendimiento de 66 %.

RMN ^1H : 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 (s amp, 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).

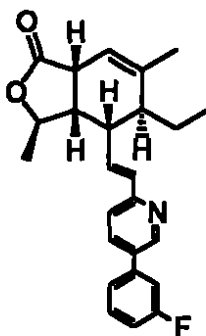
Empleando un procedimiento similar, se prepararon los compuestos de la fórmula



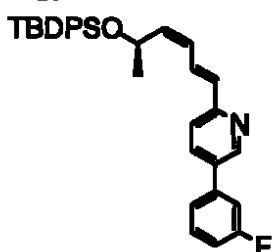
en la cual W es como se lo define en la tabla:

Ej.	W	Datos Analíticos
9A		HRMS (MH^+) 385,2490
9B		HRMS (MH^+) 415,2601
9C		HRMS (MH^+) 414,2593
9D		HRMS (MH^+) 399,2278

Ejemplo 10



Pasos 1-3:

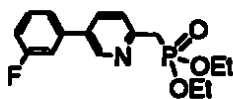


Paso 1:

Se agitó bajo una atm. de H_2 (balón) 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 de Lindlar (310 mg, 10 % en peso) en EtOAc (50 ml) y se monitoreó la reacción por RMN. Una vez completada la reacción, se la filtró a través de una plancha de celite™, se la lavó con HCl 1 N y salina, se la secó sobre $MgSO_4$, filtró y evaporó para dar ~3,4 g de resina, que fue utilizada así en el paso siguiente.

Paso 2: Se agregó reactivo de Dess-Martin (4,28 g, 10,1 mmol, 1,1 eq.) a una mezcla del producto del Paso 1 y $NaHCO_3$ (1,54 g, 18,3 mmol, 2 eq.) en CH_2Cl_2 (30 ml) a t.a. y se lo agitó durante 1 h. La mezcla fue diluida con Et_2 (60 ml) y una solución de $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ (4,55 g, 18,3 mmol, 2 eq.) y $NaHCO_3$ (1,54 g, 18,3 mmol, 2 eq.) en H_2O (100 ml) y se la agitó vigorosamente hasta que las dos capas quedaran transparentes. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con Et_2O (2x50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con una solución ac. de $Na_2S_2O_3/NaHCO_3$ (100 ml), salina (100 ml), se las secó sobre $MgSO_4$, filtró y evaporó para dar ~3,5 g de aldehído, que fue utilizado así para el paso siguiente.

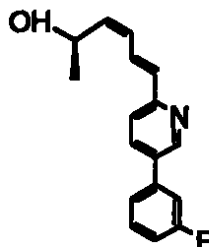
Paso 3:



A una solución de la fórmula (3,9 g, 12,1 mmol, 1,3 eq.)

en THF (30 ml) a 0°C, se agregó NaH al 60 % en aceite mineral (480 mg, 12,0 mmol, 1,3 eq.) y la mezcla fue agitada durante 20 min. A esto se agregó una solución del producto del Paso 2 en THF (15 ml) y al cabo de 1 h de agitación a 0°C, se lo diluyó con NH₄Cl ac. (200 ml). Se evaporó el THF y se extrajo la capa ac. con EtOAc (3x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salina (100 ml), secadas sobre MgSO₄, filtradas, evaporadas y el residuo fue cromatografiado con EtOAc 5 %-hex para dar 4,0 g (87 %) de resina. RMN ¹H: 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).

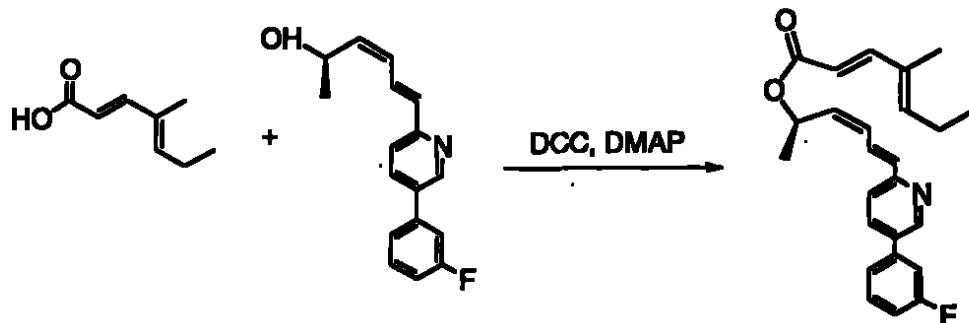
Paso 4:



A una solución de éter silícico (4,0 g, 7,88 mmol) en THF (30 ml) a 0°C se agregó TBAF 1 M en TF (11,8 ml, 11,8 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla fue agitada a t.a. por espacio de 6 h. Se la diluyó con NH₄Cl ac. (150 ml), se evaporó el THF y se extrajo la capa ac. con EtOAc (3x 60 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con H₂O (50 ml), salina (50 ml), se las secó sobre MgSO₄, filtró, evaporó y sometió al residuo a cromatografía con EtOAc 30 %-hex para dar 2,0 g (94 %) de resina. RMN ¹H: 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).

Paso 5:



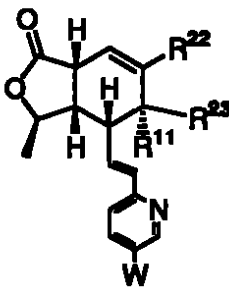
A una solución del alcohol del Paso 4 (110 mg, 0,41 mmol) y el ácido (85 mg, 0,61 mmol, 1,5 eq.) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agregó DC (130 mg, 0,63 mmol, 1,5 eq.) y DMAP (10 mg, 0,08 mmol, 0,2 eq.) y se la agitó a 0°C hasta que la reacción se hubo completado. Se diluyó la mezcla con Et_2O (50 ml), se la lavó con NaHCO_3 acuoso (2x 20 ml) y salina (20 ml), se la secó sobre MgSO_4 , filtró y concentró y se sometió al residuo a cromatografía con EtOAc 10 %-hex para dar 135 mg (84 %) de resina. RMN ^1H : 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).

Paso 6:

Se agitó a 185°C por espacio de 7 horas una solución del tetraeno del Paso 5 (130 mg) en tolueno (10 ml) en un tubo herméticamente cerrado, se la enfrió a t.a. y se la agitó con 10 μl de DBU durante 3 h. La solución fue concentrada y purificada por cromatografía de preparación para dar 63 mg (49 %) de resina. RMN ^1H : 8,72 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,41 (dt, $J = 6,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,06 (ddt, $J =$

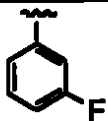
1,0, 2,7, 8,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 15,8, 9,8 Hz, 1H), 5,62-5,61 (m, 1H), 4,55 (dq, J = 4,0, 6,4 Hz, 1H), 3,27-3,24 (m, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,78 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,50-1,45 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,92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

Empleando un procedimiento similar, se prepararon los compuestos de la siguiente estructura:

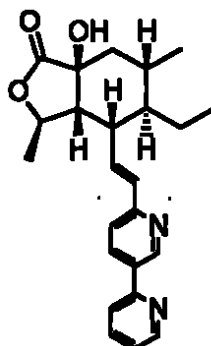


en la cual R¹¹, R²², R²³ y W son como se los define en la tabla (Me es metilo, Et es etilo, Bn es bencilo):

Ej.	R ²²	R ²³	R ¹¹	W	HRMS (MH ⁺)
10A	H	H	H		350,1565
10B	Me	-CH ₂ OBn	H		484,2299
10C	Me	H	-CH ₂ OBn		484,2294
10D	Me	H	Et		392,2021
10E	Me	Me	H		378,1870
10F	Me	H	Me		378,1870
10G	Me	H	H		364,1714

10H	Me	-CH ₂ OH	H		394,1821
-----	----	---------------------	---	--	----------

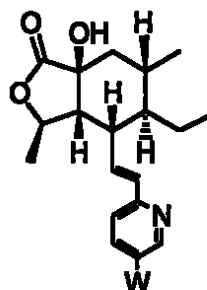
Ejemplo 11



Se hizo burbujear con N₂ una solución de la Preparación 4 (100 mg), 2(tri-n-butilestannil)piridina (292 mg y Pd(PPh₃)₄ (31 mg) en tolueno (5 ml) en un tubo herméticamente cerrado y se la calentó a 120°C durante la noche. Se diluyó la mezcla con NH₄Cl ac. se la extrajo con EtOAc, se la secó sobre MgSO₄, filtró y concentró y se sometió al residuo a cromatografía con CH₃OH al 2 %-CH₂Cl₂ para producir 83 mg de resina.

Se disolvió la resina en THF (5 ml), se la enfrió a -78°C, se agregó una solución de LHMS 1M en THF (290 µl), se la agitó a 0°C durante 1 h, luego se la enfrió a -78°C. A esto se agregó una solución de (1S)-(+)-(10-cantorsulfonil)oxaziridina (76 mg.) en THF (50 ml). Después de agitar durante aproximadamente 1,5 h, se la inactivo mediante la adición de NH₄Cl y se la extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica combinada con salina, se la secó sobre MgSO₄, filtró y concentró y se purificó el residuo por TLC de preparación para producir 20 mg del compuesto del título, HRMS: 393,2185 (MH⁺), calculado 393,2178.

Utilizando un procedimiento similar, también se preparan los siguientes compuestos:



en los cuales W es como se define en la tabla:

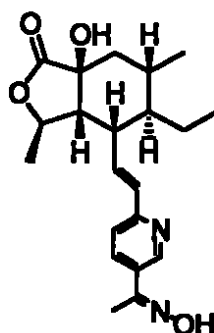
Ej.	W	HRMS (MH ⁺)..
11A		394,2127
11B		399,1750

Ejemplo 12

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

Paso 2: 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 , se agregó BuLi en hexanos 2,5 M (43 μ l, 0,11 mmol) y la suspensión fue agitada durante 20 min. Se agregó esta solución al zincato del paso 1, seguida por el producto de la Preparación 4 (200 mg, 0,5 mmol) y la mezcla fue mantenida a reflujo durante la noche. Se la enfrió, diluyó con NH_4Cl acuoso (60 ml) y se la extrajo con EtOAc (3x 20 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salina (20 ml), se la secó sobre MgSO_4 , filtró, evaporó y purificó por TLC de preparación para producir 29 mg de resina. HRMS: 367,2025 (MH^+), calculado 367,2022.

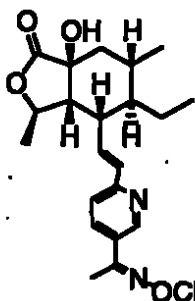
Ejemplo 13



Paso 1: Se calentó una solución de la Preparación 5 (60 mg, 0,15 mmol), Et_3 (26 μl , 0,19 mmol, 1,2 eq.), bis(difenilfosfino)propano (3 mg, 7 μmol , 5 % en moles), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,7 mg, 7,6 μmol , 5 % en moles) y vinil n-propil éter (85 μl , 0,76 mmol, 5 eq.) en DMF (1,5 ml) en un tubo herméticamente cerrado a 100°C durante 2 h, se la enfrió a t.a. y se la agitó con HCl 2N (2 ml) por espacio de 2 h. Se diluyó la mezcla con NaHCO_3 acuoso, se la extrajo con EtOAc, se la secó sobre MgSO_4 , filtró, concentró, y se purificó el residuo por TLC de preparación para dar 25 mg de cetona.

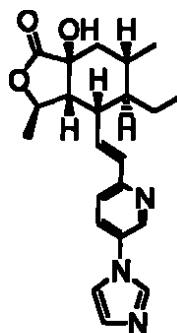
Paso 2: Se agitó durante la noche a t.a. una solución del producto del Paso 1 (13 mg, 36 μmol) y clorhidrato de hidroxilamina (8 mg, 0,12 mmol) en piridina (0,5 ml). Se diluyó la mezcla con NH_4Cl acuoso, se la extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), se lavó la capa orgánica combinada con salina (10 ml), se la secó sobre MgSO_4 , filtró, concentró, y se purificó el residuo por TLC de preparación para dar 13 mg del compuesto del título en forma de resina. HRMS: 373,2113 (MH^+), calculado 373,2127.

Utilizando un procedimiento similar, se prepara el siguiente compuesto:



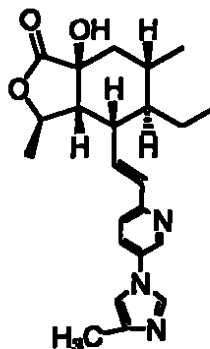
Ej. 13-2: HRMS: 387,2300 (MH^+).

Ejemplo 14



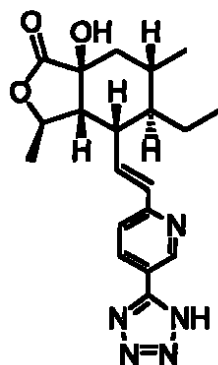
Se hizo burbujear con argón una mezcla de la Preparación 5 (100 mg, 0,25 mmol), imidazol (35 mg, 0,51 mmol, 2,0 eq.), complejo trifluormetansulfonato de cobre(I) y benceno (13 mg, 0,026 mmol, 0,1 eq.), 1,10-fenantrolina (46 mg, 0,26 mmol, 1 eq.), dibencilidenoacetona (6 mg, 0,026 mmol, 0,1 eq.) y Cs_2CO_3 (125 mg, 0,38 mmol, 1,5 eq.) en *m*-xileno (3 ml) en un tubo herméticamente cerrado, se la diluyó con NH_4Cl ac. (40 ml) y se la extrajo con CH_2Cl_2 (3x10 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salina (10 ml), se la secó sobre MgSO_4 , filtró, concentró y se purificó el residuo por TLC de preparación para producir 43 mg (44 %) del compuesto del título. HRMS: 382,2133 (MH^+), calculado 382,2131.

Utilizando un procedimiento similar, se preparó el siguiente compuesto:



Ej. 14-2: HRMS: 396,2286 (MH^+)

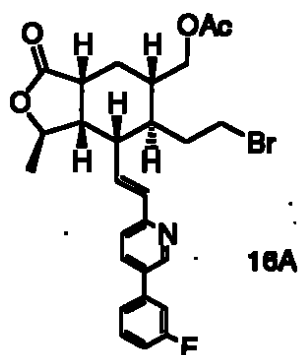
Ejemplo 15



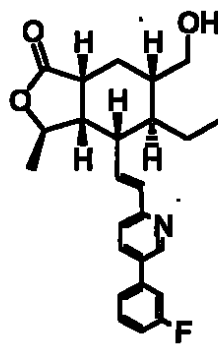
Se hizo burbujear con argón una mezcla de la Preparación 5 (1,0 g, 2,54 mmol), Zn(CN)₂ (300 mg, 2,56 mmol, 1,0 eq.), Pd₂(dba)₃ (116 mg, 0,13 mmol, 5 % en moles) y difenilfosfinoferrocina (170 mg, 0,31 mmol, 12 % en moles) en DMF (10 ml) y H₂O (100 µl, 1 % en vol) en un tubo herméticamente cerrado a 120°C por espacio de 5 h. La mezcla fu enfriada a t.a., diluida con EtOAc (150 ml) y lavada con H₂O (3x50 ml), salina (50 ml), secada sobre MgSO₄, filtrada, evaporada y el producto crudo fue sometido a cromatografía con EtOAc 30 %-hex para producir 800 mg (93 %) de arilcianuro.

Se calentó durante la noche a 120°C una mezcla del arilcianuro (100 mg, 0,29 mmol), NaN₃ (115 mg, 1,77 mmol, 6 eq.) y NH₄Cl (95 mg, 1,78 mmol, 6 eq.) en DMF (2 ml) en un tubo herméticamente cerrado. Se la enfrió a t.a., se la diluyó con H₂O (10 ml), se la extrajo con CH₂Cl₂, se la concentró y se purificó el producto crudo por TLC de preparación para dar 50 mg del compuesto del título en forma de sólido. HRMS: 384,2033 (MH⁺), calculado 384,2036.

Ejemplo 16



16A



16B

Paso 1:

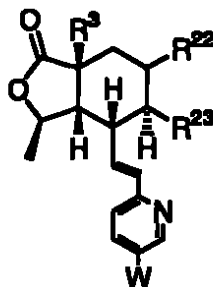
A una solución del compuesto 31a (en el cual W es 3-fluorfenilo) (480 mg, 1,2 mmol) en CH_2Cl_2 , se agregó una solución de BBr_3 1 M en CH_2Cl_2 (11,7 ml, 11,7 mmol, 10 eq.) y se mantuvo la mezcla a reflujo durante 2,5 h, luego se la diluyó con NaHCO_3 ac. (100 ml). Después de agitar durante aproximadamente 30 min, se aisló la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 (2x40 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con NaHCO_3 ac. (100 ml), salina (100 ml), se la secó sobre MgSO_4 , filtró y evaporó para dar el alcohol crudo.

Se disolvió el alcohol crudo en CH_2Cl_2 (12 ml), se lo enfrió a 0°C y se agregó Ac_2O (225 μl , 2,4 mmol, 2 eq.) seguido por 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 h, se diluyó la mezcla con EtOAc (80 ml), se la lavó con NaHCO_3 ac. (2x50 ml) y salina. Se secó la solución sobre MgSO_4 , se la filtró, evaporó y se sometió al residuo a cromatografía con EtOAc-40%-hex para dar 350 mg (56 %) del Ejemplo 16-A en forma de espuma blanca. HRMS: 530,1336, calculado 530,1342.

Paso 2:

Se agitó una mezcla del Ejemplo 16-A (53 mg, 0,1 eq.), NaCNBH_3 (32 mg, 0,5 mmol, 5 eq.) en HMPA (1 ml) a 80°C por espacio de 4 h, se la enfrió a t.a., diluyó con H_2O (30 ml) y se la extrajo con EtOAc (3x15 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salina (20 ml), se la secó sobre MgSO_4 , filtró, concentró y purificó por TLC de preparación para producir 27 mg de resina. A esto se agregó K_2CO_3 (32 mg) en una mezcla de $\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$ (2 ml de 9:1, v/v) y se agitó la solución a t.a. durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con H_2O (30 ml), se la extrajo con EtOAc (3x10 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salina (10 ml), se las secó sobre MgSO_4 , filtró y concentró y se las filtró a través de un cilindro corto de SiO_2 para producir 17 mg (72 %) del Ejemplo 16-B en forma de resina. HRMS: 410,2126, calculado 410,2131.

Empleando un procedimiento similar, se prepararon los compuestos de la siguiente estructura:

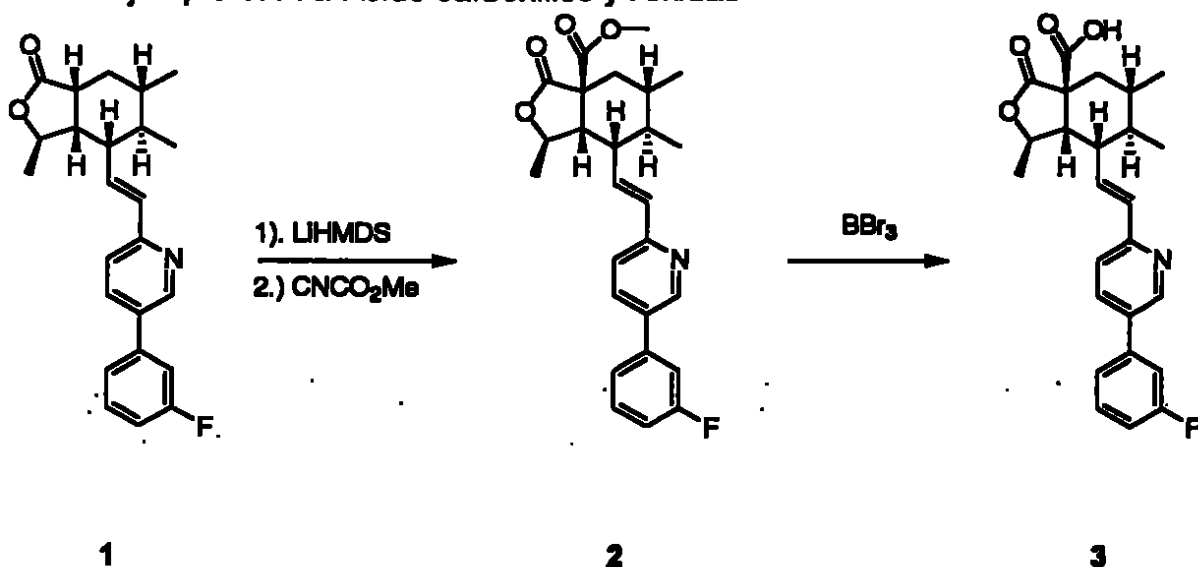


en la cual R^3 , R^{22} , R^{23} y W son como se define en la tabla (Me es metilo,

Et es etilo):

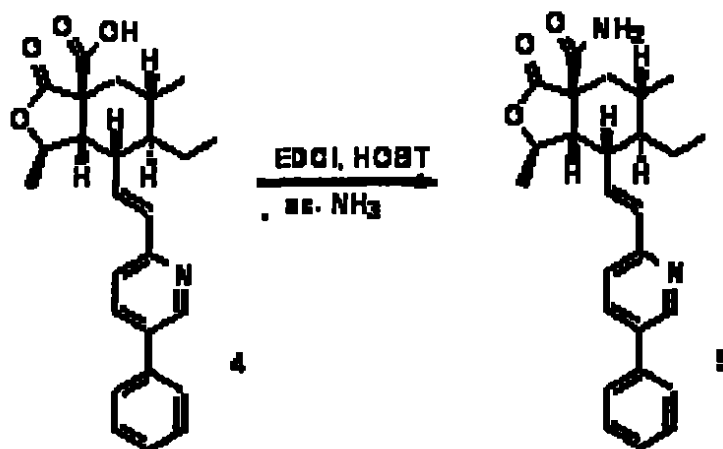
Ej.	R^3	R^{22}	R^{23}	W	HRMS (MH^+)
16C	H	$-CH_2OH$	Et		410,2138
16D	H	$-CH=N-OH$	Et		423,2090
16E	H	$-CH=N-OMe$	Et		437,2235
16F	H	$-CH=N-OEt$	Et		451,2396
16G	OH	$-CH_2OH$	Et		426,2075

Ejemplo 17: 7a-Ácido carboxílico y Amidas



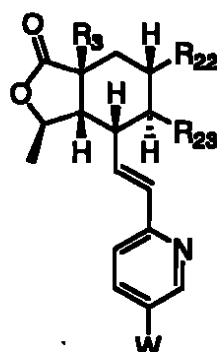
A una solución agitada de 2,5 g del compuesto 1 (6,59 mmol) en 50 ml de THF seco a 0°C bajo argón, se agregó LHMDs (9,88 mmol, 9,9 ml de una solución 1,0 M en THF) y se dejó agitar la mezcla durante 30 minutos. Se redujo la temperatura a -78°C y se agregaron 785 μ l (9,88 mmol) de metilcianoformiato. Al cabo de 2 horas, se agregaron aproximadamente 75 ml de una solución acuosa de sulfato de amonio y hierro (II) hexahidrato (10 % p/v) y luego se extrajo la mezcla con tres porciones de acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salina, se los secó sobre sulfato de magnesio, se los filtró y evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía instantánea empleando acetato de etilo al 15 % en hexanos produjo 2,47 g del compuesto 2. MS (ESI) m/z 424 (MH^+).

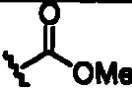
A una solución agitada de 2,47 g del compuesto 2 (5,65 mmol) en 50 ml de THF seco a 0°C bajo N_2 , se agregó tribromuro de boro (11,3 mmol) y se dejó agitar la mezcla durante aproximadamente 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con aproximadamente 50 ml de diclorometano y se ajustó el pH con bicarbonato de sodio acuoso a aproximadamente pH= 4 y se extrajo la mezcla con tres porciones de diclorometano. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salina, se los secó sobre sulfato de magnesio, filtró y evaporó para dar 2,32 g del compuesto 3. MS (ESI) m/z 424,1(MH^+).

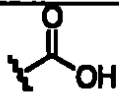
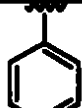
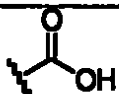
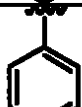
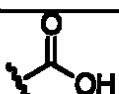
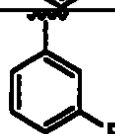
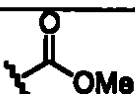
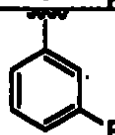
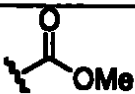
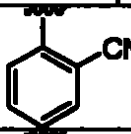
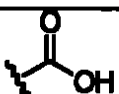
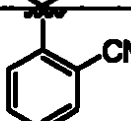


Ej. 17H. Se agitó a temperatura ambiente, por espacio de 16 horas, una mezcla de 4 (68 mg), EDCI (2 eq.), HOBT (2 eq.) y NH_3 ac. (3 eq.) en 2 ml de DMF. Se la diluyó con EtOAc, se la lavó con NaHCO_3 ac., se la secó sobre MgSO_4 , filtró, concentró y purificó por TLC de preparación para dar 18 mg de 5, Ej. 17H. MS: 419,1 (MH^+).

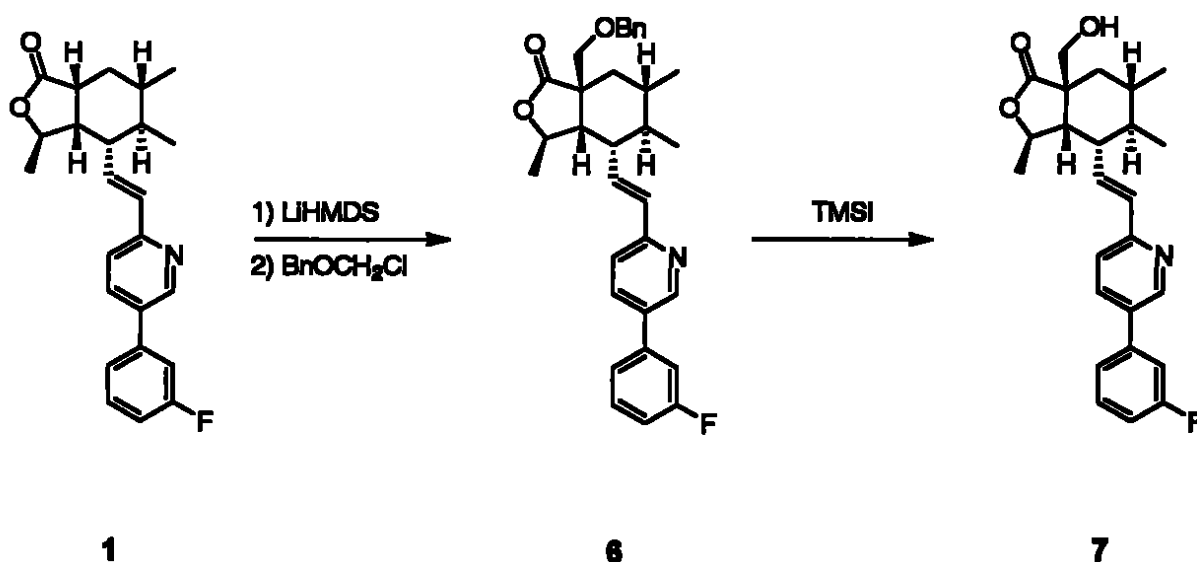
Se prepararon los siguientes compuestos empleando un procedimiento análogo:



Ej.	R ₃	R ₂₂	R ₂₃	W	Datos Analíticos
17A		H	Et		MS (MH^+) 420,3

17B		H	Et		MS (MH ⁺) 406,1
17C		Me	Et		MS (MH ⁺) 420,1
17D		Me	Me		MS (MH ⁺) 424,1
17E		Me	Me		MS (MH ⁺) 438,1
17F		Me	Me		MS (MH ⁺) 445,1
17G		Me	Me		MS (MH ⁺) 431,1

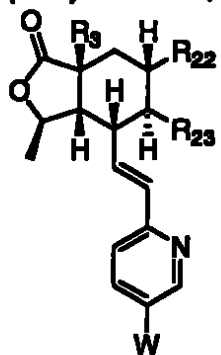
Ejemplo 18: 7a hidroximetilo



A 0,65 g (1,71 mmol) del compuesto 1 en THF seco a -10°C bajo argón, se agregó LHMDS (2,06 mmol) y se dejó agitar la mezcla durante 30 min. Seguidamente se agregó bencilclorometiléter (2,57 mmol) y al cabo de 60 min se vertió la mezcla sobre cloruro de amonio acuoso. Se lavaron los extractos

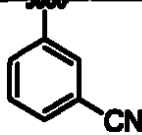
orgánicos combinados con salina, se los secó con sulfato de magnesio, filtró y evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía instantánea dio 0,69 g del compuesto 6. MS (ESI) m/z 500 (MH^+).

A 2,19 g (4,38 mmol) del compuesto 6 en diclorometano seco se agregó iodotrimetilsilano (87,6 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo bajo un balón de argón por espacio de 2,5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, vertida sobre una solución acuosa de bicarbonato de sodio y extraída con tres porciones de diclorometano. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con sulfito de sodio acuoso, se los secó sobre sulfato de magnesio, filtró y evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía instantánea dio el compuesto 7. MS (ESI) m/z 410,1 (MH^+).

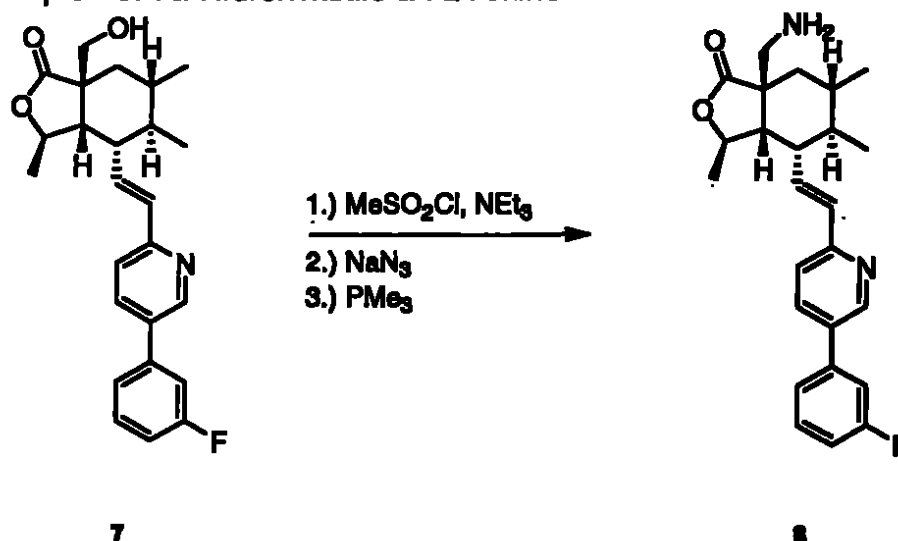


Se prepararon los siguientes compuestos empleando un procedimiento similar:

EJ.	R ₃	R ₂₂	R ₂₃	W	Datos analíticos
18A	CH ₂ OH	H	Et		MS (MH^+) 392,2
18B	CH ₂ OH	Me	Et		MS (MH^+) 406,1
18C	CH ₂ OH	Me	Me		MS (MH^+) 392,1
18D	CH ₂ OH	Me	Me		HRMS (MH^+) 410,2126

18E	CH ₂ OH	Me	Me		HRMS (MH ⁺) 417,2174
-----	--------------------	----	----	--	--

Ejemplo 19: 7a-Hidroximetilo a 7a-Aminometilo



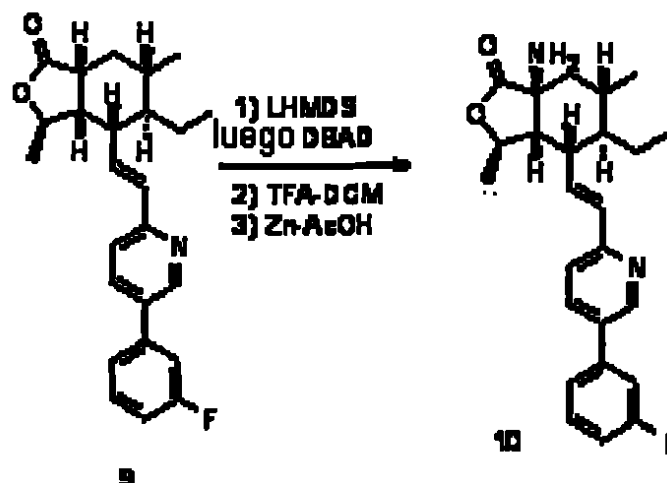
A 0,15 g del compuesto 7 en 10 ml de diclorometano seco a 0°C se agregaron 77 μl de trietilamina (1,5 eq.) y 34 μl de cloruro de metansulfonilo (1,2 eq.). La mezcla fue agitada bajo N₂ durante una hora, diluida con diclorometano, lavada dos veces con NaHCO₃ acuoso y una vez con salina. La fase orgánica fue secada con MgSO₄, filtrada y evaporada a sequedad para dar 0,145 g de mesilato.

A este producto, en 10 ml de DMSO, se agregó 0,290 g de azida sódica (15 eq.) y se calentó la mezcla a 65°C agitando bajo N₂ por espacio de 3 días. Se vertió la mezcla de reacción en H₂O y se la extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con salina, se los secó con MgSO₄, filtró y evaporó a sequedad para dar 65 mg de azida.

A una solución de esta azida en 5 ml de acetato de etilo y 50 μl de H₂O a 0°C se agregaron 300 ml de una solución de trimetilfosfina en THF 1 M (2 eq.) y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente con agitación bajo argón. Al cabo de 24 horas, la reacción se evaporó a sequedad y se la purificó por cromatografía instantánea para dar 0,053 g de la amina 8.

MS (ESI) m/z 409 (MH^+).

Ejemplo 20: Química de 7a-aminación



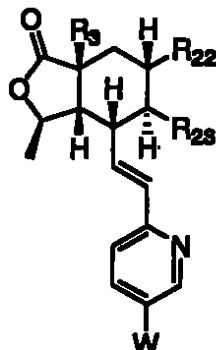
A una solución de 9 (1,01 g, 2,57 mmol) en 20 ml de THF a 0°C se agregó una solución de LHMDS 1 M en THF (3,34 ml) y se la agitó durante 20 min. Se la enfrió a -78°C y se agregó una solución de di-terc-butilazodicarboxilato (890 mg, 3,87 mmol) en 2,5 ml de THF. Se la agitó a -78°C por espacio de 2 horas y a 0°C durante 1 hora y se la inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc y se la secó sobre $MgSO_4$ y concentró.

Se agitó el producto crudo con 5 ml de DCM y 10 ml de ácido trifluoracético a 0°C durante 1 hora. Se lo concentró y suspendió en 100 ml de K_2CO_3 ac. Se extrajo la fase acuosa con DCM para producir la hidrazida cruda.

SE disolvió este material crudo en 10 ml de ácido acético glacial y 2 ml de acetona. A esto se agregaron 2 g de polvo de Zn en porciones. La suspensión fue vigorosamente agitada durante 2 horas y filtrada a través de una plancha de celite™ y lavada con abundante DCM. Se lavó la capa de DCM con agua y

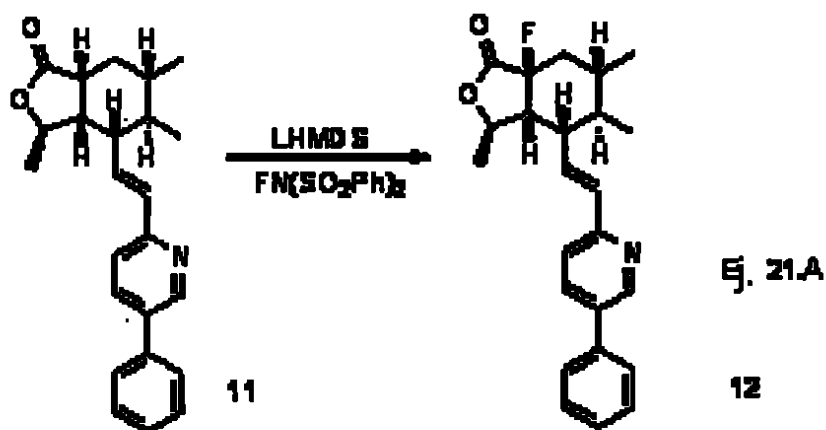
luego con NaHCO₃ ac. y salina. Se la secó sobre MgSO₄, concentró y purificó por cromatografía para dar 500 mg de 10. MS: 409,2 (MH⁺).

Se prepararon los siguientes compuestos utilizando un procedimiento similar:



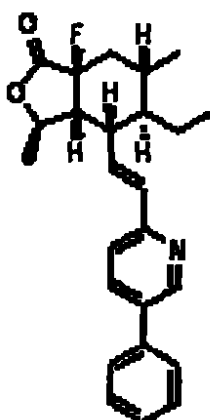
Ej.	R ₃	R ₂₂	R ₂₃	W	Datos Analíticos
20A	NH ₂	H	Et		MS (MH ⁺) 377,1
20B	NH ₂	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 391,2384
20C	NH ₂	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 409,2297
20D	NH ₂	Me	Et		HRMS (MH ⁺) 416,2345
20E	NH ₂	Me	Me		HRMS (MH ⁺) 377,2227
20F	NH ₂	Me	Me		HRMS (MH ⁺) 395,1296
20G	NH ₂	Me	Me		HRMS (MH ⁺) 402,2186
20H	NH ₂	Me	Me		HRMS (MH ⁺) 402,2186

Ejemplo 21: Análogos 7a-flúor



A una solución de 11 (300 mg, 0,83 mmol) en 5 ml de THF y 2 ml de DMF a 0°C se agregó una solución de LHMDS 1 M en THF (1,1 ml, 1,3 eq.). La solución fue agitada durante 20 min a 0°C, enfriada a -78°C y se agregó una solución de N-fluorbencensulfonamida (400 mg, 1,27 mmol, 1,5 eq.) en THF. La mezcla fue agitada durante la noche y se la dejó calentar a t.a. Se la diluyó con EtOAc, se la lavó dos veces con K₂CO₃ ac. y dos veces con H₂O y salina. Se la secó sobre MgSO₄, filtró y concentró y cromatografió con EtOAc al 20 % en hexanos para producir 260 mg de 12. HRMS: 380,2032 (MH⁺), calculado 380,2026.

Utilizando un procedimiento similar, se preparó el siguiente compuesto:



Ej. 21B

HRMS: 394,2188 (MH⁺), calculado 394,218.

Otras realizaciones de la presente invención abarcan la administración de los compuestos de la fórmula I junto con por lo menos un agente cardiovascular más. El agente cardiovascular adicional que se contempla es uno diferente, ya sea en su constitución atómica o en la disposición, de los compuestos de la fórmula I. Otros agentes cardiovasculares que se pueden emplear en combinación con los novedosos compuestos de la presente invención incluyen fármacos que tienen actividad antitrombótica, anti-agregación plaquetaria, antiaterosclerótica, antirestenótica y/o anticoagulante. Dichos fármacos son de utilidad en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la trombosis, incluyendo trombosis, aterosclerosis, restenosis, hipertensión, angina de pecho, arritmia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, glomerulonefritis, apoplejía trombótica y tromboembólica, enfermedades vasculares periféricas, otras enfermedades cardiovasculares, isquemia cerebral, trastornos inflamatorios y cáncer, así como otros trastornos en los cuales la trombina y su receptor desempeñan una función patológica. Los agentes cardiovasculares adecuados son seleccionados del grupo formado por los inhibidores de la biosíntesis de

tromboxano A₂ tales como la aspirina; antagonistas del tromboxano tales como seratrodist, picotamida y ramatroban; inhibidores de la adenosin difosfato (ADP) tales como clopidogrel, inhibidores de la ciclooxigenasa tales como aspirina, meloxicam, rofecoxib y celecoxib; antagonistas de la angiotensina tales como valsartán, telmisartán, candesartán, irbesartán, losartán y eprosartán; antagonistas de la endotelina tales como tezocentan, inhibidores de la fosfodiesterasa tales como milrinona y enoximona; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tales como captopril, enalapril, enalaprilat, spirapril, quinapril, perindopril, ramipril, fosinopril,trandolapril, lisinopril, moexipril y benazapril; inhibidores de la endopeptidasa neutra tales como candoxatril y ecadotril; anticoagulantes tales como ximelagatran, fondaparina y enoxaparina; diuréticos tales como clorotiazida, hidroclorotiazida, ácido etacrínico, furosemida y amilorida; inhibidores de la agregación plaquetaria tales como abciximab y eptifibatida y antagonistas de GP IIb/IIIa.

Los tipos de fármacos preferidos para usar en combinación con los novedosos compuestos de la presente invención son los inhibidores de la biosíntesis del tromboxano A₂, los inhibidores de la ciclooxigenasa y los antagonistas de la ADP. Son especialmente preferidos para usar en las combinaciones la aspirina y el clopidogrel bisulfato.

Cuando la invención comprende una combinación de un compuesto de la fórmula I y otro agente cardiovascular, los dos componentes activos pueden ser coadministrados en forma simultánea o consecutiva, o bien se puede administrar una sola composición farmacéutica que comprenda un compuesto de la fórmula I y otro agente cardiovascular en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los componentes de la combinación pueden ser administrados individualmente o juntos en cualquier forma de dosificación convencional tal como cápsula, comprimido, polvo, sello suspensión, solución, supositorio, rocío

nasal, etc. La dosis del agente cardiovascular puede ser determinada según el material publicado y puede oscilar entre 1 y 1000 mg por dosis.

En esta memoria descriptiva, la expresión "por lo menos un compuesto de la fórmula I" significa que se pueden emplear de uno a tres compuestos diferentes de la fórmula I en una composición farmacéutica o método de tratamiento. De preferencia, se utiliza un compuesto de la fórmula I. Del mismo modo, el término "uno o más agentes cardiovasculares adicionales" se refiere a que se puede administrar de uno a tres fármacos adicionales en combinación con un compuesto de la fórmula I; preferentemente se administra un compuesto adicional en combinación con un compuesto de la fórmula I. Los agentes cardiovasculares adicionales se pueden administrar en forma sucesiva o simultánea con referencia al compuesto de la fórmula I.

Cuando se han de administrar compuestos separados de la fórmula y los otros agentes cardiovasculares, se los puede presentar en un kit que comprenda, en un solo envase, un recipiente que contenga un compuesto de la fórmula I en un vehículo farmacéuticamente aceptable y un recipiente separado que comprenda otro agente cardiovascular en un vehículo farmacéuticamente aceptable, donde el compuesto de la fórmula I y el otro agente cardiovascular estén presentes en cantidades tales que hagan que la combinación sea terapéuticamente efectiva. Un kit es ventajoso para la administración de una combinación cuando, por ejemplo, los componentes deben ser administrados a diferentes intervalos de tiempo o cuando se presentan en diferentes formas de dosificación.

Las siguientes formulaciones ejemplifican algunas de las formas de dosificación de la presente invención. En cada una de ellas, el término "compuesto activo" designa un compuesto de la fórmula I.

EJEMPLO A - Comprimidos

<u>No.</u>	<u>Ingrediente</u>	<u>mg/compr.</u>	<u>mg/compr.</u>
1	Compuesto Activo	100	500
2	Lactosa USP	122	113
3	Almidón de maíz, en forma de pasta al 10% en Agua Purificada	30	40
4	Almidón de maíz, grado alimentario	45	40
5	Estearato de magnesio	3	7
	Total	300	700

Método de Elaboración

Se mezclan los ítems No. 1 y 2 en una mezcladora adecuada durante 10-15 minutos. Se granula la mezcla con el ítem 3. Se muelen los gránulos húmedos a través de una criba gruesa (por ejemplo, de ¼", 0,63 cm en caso de ser necesario. Se secan los gránulos húmedos. Se tamizan los gránulos secos, si es necesario y se mezclan con el ítem No. 4 y se mezcla durante 10-15 minutos. Se agrega el ítem No. 5 y se mezcla durante 1-3 minutos. Se comprime la mezcla a un tamaño apropiado y se la pesa en una máquina de comprimidos adecuada.

EJEMPLO B – cápsulas

<u>No.</u>	<u>Ingrediente</u>	<u>mg/compr</u>	<u>mg/compr.</u>
1	Compuesto Activo	100	500
2	Lactosa USP	122	113
3	Almidón de maíz, en forma de pasta al 10% en Agua Purificada	30	40
4	Almidón de maíz, grado alimentario	45	40
5	Estearato de magnesio	3	7
	Total	300	700

Método de elaboración

Se mezclan los ítems 1, 2 y 3 en una mezcladora adecuada por espacio de 10-15 minutos. Se agrega el ítem NO. 4 y se mezcla durante 1-3 minutos. Se introduce la mezcla en cápsulas de gelatina dura de dos piezas en una máquina encapsuladora adecuada.

Se puede determinar la actividad de los compuestos de la fórmula I mediante los siguientes procedimientos..

Procedimiento de Ensayo in Vitro para los Antagonistas del receptor de Trombina:

Preparación de [^3H]haTRAP

Se suspendió A(pF-F)R(ChA)(hR)(I₂-Y)-NH₂ (1,03 mg) y Pd/C al 10 % (5,07 mg) en DMF (250 μl) y diisopropiletilamina (10 μl). Se conectó el recipiente a la línea de tritio, se congeló en nitrógeno líquido y evacuó. Luego se agregó gas tritio (342 mCi) al matraz, que fue agitado a temperatura ambiente por espacio de 2 hors. Al completarse la reacción, se eliminó el exceso de tritio y se diluyó el péptido que reaccionara con DMF (0,5 ml) y se lo filtró para eliminar el catalizador. La solución en DMF colectada del péptido crudo fue diluida con agua y secada por congelación para eliminar el tritio lábil. Se volvió a disolver en agua el péptido sólido y se repitió el proceso de secado por congelación. Se disolvió el péptido tritiado ([^3H]haTRAP) en 0,5 ml de ATF acuoso al 0,1 % y se lo purificó por HPLC utilizando las siguientes condiciones: columna, Vydac™ C18, 25 cm x 9.4 mm D.I.; fase móvil, (A) TFA en agua al 0,1%, (B) TFA en CH₃CN al 0,1%; gradiente, (A/B) de 100/0 a 40/60 en un lapso de 30 min; índice de flujo, 5 ml /min; detección, UV a 215 nm. La pureza radioquímica de [^3H]haTRAP era de 99 % según el análisis por HPLC. Se obtuvo un lote de 14,9 mCi a una actividad específica de 18,4 Ci/mmol.

Preparación de las membranas plaquetarias.

Se prepararon membranas de plaquetas utilizando una modificación del método de Natarajan y otros (Natarajan y otros, Int. J. Peptide Protein Res. **45**:145-151 (1995)) a partir de 20 unidades de concentrados de plaquetas obtenidos del North Jersey Blood Center (East Orange, NJ) dentro de las 48 horas de su recolección. Todos los pasos se llevaron a cabo a 4°C en condiciones de seguridad de riesgo biológico aprobadas. Las plaquetas fueron centrifugadas a 100 x g durante 20 minutos a 4°C para separar los glóbulos

rojos. Los sobrenadantes fueron sometidos a decantación y centrifugados a 3000 x g durante 15 minutos para reducir las plaquetas a pellets. Las plaquetas fueron resuspendidas en Tris-HCl 10 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 5 mM, a un volumen total de 200 ml y centrifugadas a 4400 x g durante 10 minutos. Se repitió este paso dos veces más. Se resuspendieron las plaquetas en Tris-HCl 5 mM, pH 7,5, EDTA 5 mM, hasta un volumen final de aproximadamente 30 ml y se las homogeneizó con 20 impactos en un homogeneizador Dounce™. Se redujeron a pellets las membranas a 41.000 x g, se las resuspendió en 40-50 ml de Tris-HCl 10 mM, pH 7,5, EDTA 1 mM, ditiotritol 0,1 mM y se congelaron alícuotas de 10 ml en N₂ líquido y se las almacenó a -80°C. Para completar la preparación de las membranas, se descongelaron las membranas, se las agrupó y homogeneizó con 5 impactos de un homogeneizador Dounce. Las membranas fueron reducidas a pellets y lavadas 3 veces con trietanolamina-HCl 10 mM, pH 7,4, EDTA 5 mM y se las resuspendió en 20-25 ml de Tris-HCl 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM y 1 % de DMSO. Se congelaron alícuotas de las membranas en N₂ y se las almacenó a -80°C. Las membranas se mantuvieron estables durante por lo menos 3 meses. 20 Unidades de concentrados de plaquetas rindieron típicamente 250 mg de proteína de membrana. La concentración de proteína se determinó por medio de un análisis de Lowry (Lowry *et al.*, J. Biol. Chem., 193:265-275 (1951)).

Ensayo de Unión de Radioligandos al Receptor de Trombina de Alto Rendimiento

Se analizaron los antagonistas del receptor de trombina empleando una modificación del ensayo de unión de radioligandos al receptor de trombina de Ahn y otros (Ahn y otros, Mol. Pharmacol., 51:350-356 (1997)). El análisis se llevó a cabo en placas Nunc de 96 pocillos (No. Cat. 269629) a un volumen de ensayo final de 200 µl. Las membranas plaquetarias y [³H]haTRAP fueron

diluidas a razón de 0,5 mg/ml y 22,2 nM, respectivamente, en buffer de unión (Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, BSA al 0,1 %). También se diluyeron soluciones base (10 mM en DMSO al 100 %) de los compuestos de ensayo en DMSO al 100 %. A menos que se indique lo contrario, se agregaron 10 µl de soluciones del compuesto diluido y 90 µl de radioligando (una concentración final de 10 nM en DMSO al 5 %) a cada pocillo y se dio comienzo a la reacción mediante la adición de 100 µl de membranas (40 µg de proteína/pocillo). La unión no fue significativamente inhibida por el DMSO al 5 %. Los compuestos fueron analizados en tres concentraciones (0,1, 1 y 10 µM). Las placas fueron cubiertas y mezcladas sometiéndolas suavemente a vórtice en un Agitador de PLacas Tituladoras Lab-Line™ durante 1 hora a temperatura ambiente. Se remojaron placas de filtro Packard UniFilter™ GF/C durante por lo menos 1 hora en polietilenimina al 0,1 %. Las membranas incubadas fueron cosechadas utilizando una Cosechadora FilterMate™ Universal y fueron lavadas rápidamente cuatro veces con 300 µl de Tris-HCl pH 7,5 50 mM, MgCl₂ mM, EGTA 1 mM helado. SE agregó un cocktail de centelleo MicroScint™ 20 (25 µl) a cada pocillo y se hizo el recuento de las placas en un Contador de Microplacas de Centelleo Packard TopCount™. Se define la unión específica como la unión total menos la unión no específica observada en presencia de un exceso (50 µM) de haTRAP sin marcar. Se calculó el % de inhibición por un compuesto de unión de [³H]haTRAP a los receptores de trombina a partir de la siguiente relación:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{\text{Unión total} - \text{Unión en presencia de un compuesto de ensayo}}{\text{Unión total} - \text{Unión no específica}} \times 100$$

Materiales

Se sintetizó especialmente A(pF-F)R(ChA)(hR)Y-NH₂ y A(pF-F)R(ChA)(hR)(I₂-Y)-NH₂ en AnaSpec Inc. (San Jose, CA). La pureza de estos

péptidos era >95 %. Se adquirió gas tritio (97 %) a EG&G Mound, Miamisburg, Ohio. Seguidamente se cargó el gas y se lo almacenó en un Trisorber IN/US Systems Inc. Se obtuvo cocktail de centelleo MicroScint™ 20 de Packard Instrument Co.

Protocolo para la Agregación de Plaquetas Ex vivo en Sangre Entera de Cynomolgus

Administración del fármaco y recolección de sangre:

Se deja equilibrar a monos cynomolgus concientes en silla por espacio de 30 min. Se inserta un catéter con aguja en una vena braquial para la infusión de los fármacos de ensayo. Se inserta otro catéter con aguja en la otra vena braquial o safena y se lo utiliza para la extracción de muestras de sangre. En los experimentos en los que se administra el compuesto por vía oral sólo se utiliza un catéter. Se colecta una muestra de sangre para línea de base (1-2 ml) en tubos vacutainer que contienen un inhibidor de la trombina CVS 2130 (100 µg/0,1 ml de salina) como anticoagulante. Luego se infunde el fármaco por vía intravenosa durante un período de 30 min. Se recogen muestras de sangre (1 ml) a los 5, 10, 20, 30 min, durante y 30, 60, 90 min después de concluir la infusión del fármaco. En los experimentos por vía PO se administra a los animales la dosis utilizando una cánula de gavage. Se recogen muestras de sangre a 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 min después de la dosificación. Se utiliza 0,5 ml de sangre para la agregación de sangre entera y el otro 0,5 ml se utiliza para determinar la concentración en plasma del fármaco o sus metabolitos. La agregación se realiza inmediatamente después de la colección de la muestra de sangre de acuerdo con lo descrito a continuación.

Agregación de Sangre Entera:

Se agrega una muestra de sangre de 0,5 ml a 0,5 ml de salina y se la calienta a 37°C en un agregómetro de sangre entera Chronolog.

Simultáneamente, se calienta el electrodo de impedancia en salina a 37°C. SE coloca la muestra de sangre con una barra agitadora en el pocillo del bloque calefactor, se coloca el electrodo de impedancia en la muestra de sangre y se inicia el software de colección. Se deja ejecutar el software hasta que la línea de base se estabilice y luego se lleva a cabo un control de calibración a 20Ω. 20 Ω es igual a 4 bloques en el gráfico producido por el software de computación. Se agregó el agonista (haTRAP) por medio de una pipeta de volumen ajustable (5-25 µl) y se registra la curva de agregación durante 10 minutos. El valor registrado es la agregación máxima en 6 minutos después del agonista.

Procedimiento de Agregación de Plaquetas in vitro:

Se llevaron a cabo estudios de agregación plaquetaria de acuerdo con el método de Bednar y otros (Bednar, B., Condra, C., Gould, R.J., y Connolly, T.M., Throm. Res., 77:453-463 (1995)). Se obtuvo sangre de sujetos humanos sanos que no habían tomado aspirina durante por lo menos 7 días por medio de venopuntura utilizando ACD como anticoagulante. Se preparó plasma rica en plaquetas mediante centrifugación a 100xg durante 15 minutos a 15 grados C. Se redujeron las plaquetas a pellets a 3000xg y se las lavó dos veces en salina con buffer que contenía EGTA 1 mM y 20 µg/ml de apirasa para inhibir la agregación. Se ejecutó la agregación a temperatura ambiente en salina con buffer suplementada con 0,2 mg/ml de fibrinógeno humano. Se preincubó el compuesto de ensayo y las plaquetas en placas de fondo plano de 96 pocillos por espacio de 60 minutos. Se dio comienzo a la agregación adicionando haTRAP 0,3 µM o 0,1 U/ml de trombina y sometiendo rápidamente a vórtice a la mezcla utilizando un Agitador de PLacas Tituladoras Lab Line™ (velocidad 7). Se monitoreó el porcentaje de agregación como transmitancia de luz en aumento a 405 nm en un Lector de PLacas Spectromax™.

Procedimiento Antitumoral In vivo:

Se llevan a cabo las pruebas en el modelo de carcinoma mamario humano en ratón desnudo de acuerdo con el procedimiento dado a conocer por S. Even-Ram y otros, Nature Medicine, 4, 8 (1988), p. 909-914.

Ensayo de Unión al Receptor Cannabinoide CB₂

Se llevó a cabo la unión al receptor cannabinoide CB₂ utilizando el procedimiento de Showalter y otros (1996, J. Pharmacol Exp Ther. 278(3), 989-99), con modificaciones menores. Todos los ensayos se llevaron a cabo en un volumen final de 100 ul. Los compuestos de ensayo fueron resuspendidos en DMSO 10 mM, luego diluidos en serie en Tris 50 mM, pH 7,1, MgCl₂ 3 mM, EDTA 1 mM, 50 % de DMSO. Luego se transfirieron alícuotas (10 ul) de cada muestra diluida a pocillos individuales de una placa microtituladora de 96 pocillos. Se resuspendieron membranas de células CHO/Ki transfectadas con CB₂ (Receptor Biology, Inc) en buffer de unión (Tris 50 mM, pH 7,1, MgCl₂ 3 mM, EDTA 1 mM, seroalbúmina bovina libre de ácidos grasos al 0,1 %), luego se las agrega a la reacción de unión (~15 ug en 50 ul por ensayo). Se dio comienzo a las reacciones mediante la adición de [³H] CP-55, 940 diluido en buffer de unión actividad específica = 180 Ci/mmol, New England Nuclear, Boston, Mass). La concentración final del ligando en la reacción de unión fue de 0,48 nM. Después de la incubación a temperatura ambiente por espacio de 2 horas, las membranas fueron cosechadas por filtración a través de placas filtro GF-C previamente tratadas (polietilénimina al 0,5 %; Sigma P-3143) (Unifilter-96, Packard) utilizando un cosechador de células TomTech™ Mach 3U (Hamden, Ct). Se lavaron las placas 10 veces en 100 ul de buffer de unión y se dejó que las membranas secaran al aire. Se cuantificó la radiactividad en las membranas después de la adición de fluido de centelleo Packard Omniscint™ utilizando un Contador de Centelleo y Luminiscencia en Microplacas TopCount™ NXT

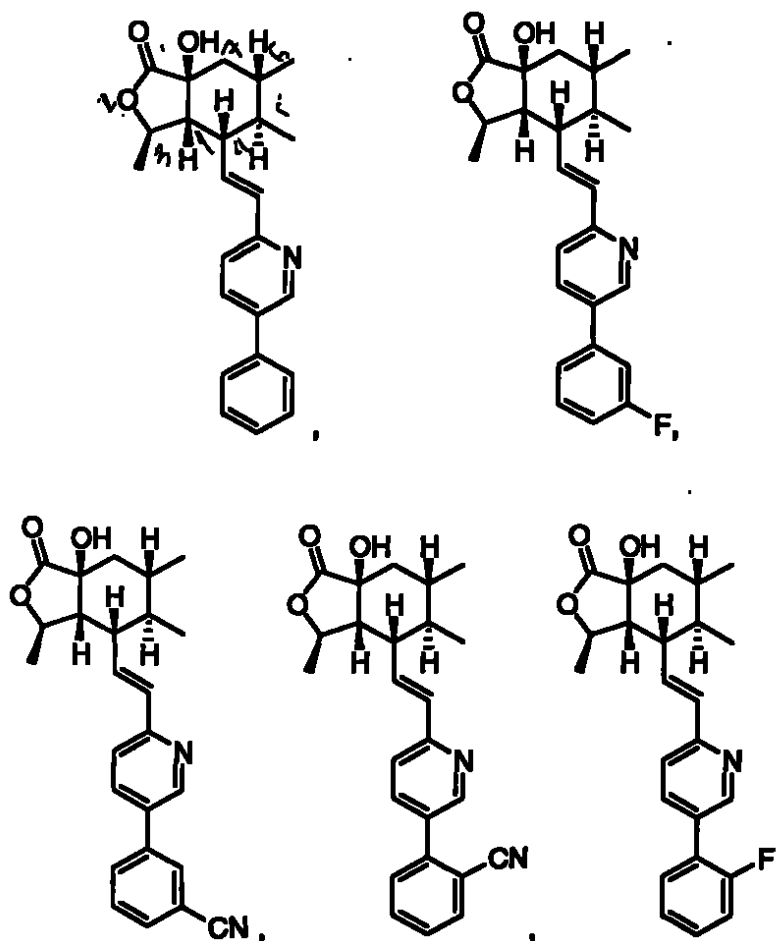
(Packard, Meriden, Ct). Se realizó el análisis de regresión no lineal utilizando Prism™ 20b (GraphPad Software, San Diego, Ca).

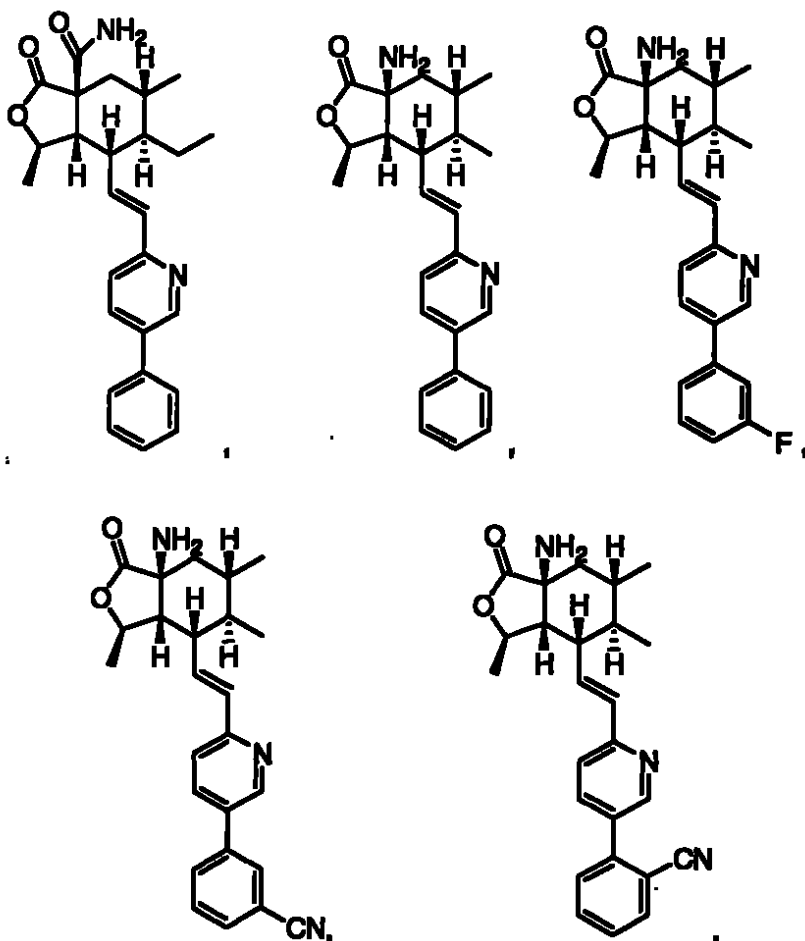
Utilizando los procedimientos de ensayo precedentemente descritos, se encontró que los compuestos representativos de la fórmula I tienen valores de CI_{50} del receptor de trombina (es decir, la concentración a la cual se observa el 50 % de inhibición de la trombina) de 1 a 1000 nM, preferentemente de 1-100 nM, más preferentemente de 1-20 nM. Los valores de KI de CB_2 oscilan entre 1 y 1000 nM, preferentemente de 1-200 nM, más preferentemente de 1-100 nM. Por ejemplo, los valores de CI_{50} de los Ejemplos Nos. 8BU, 8CA, 8CB, 8CL, 17H, 20E, 20F, 20G y 20H están en el rango de 1-100 nM.

REIVINDICACIONES

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

1. Un compuesto representado por cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales





o un isómero, sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. Un método para inhibir los receptor de tromblina, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

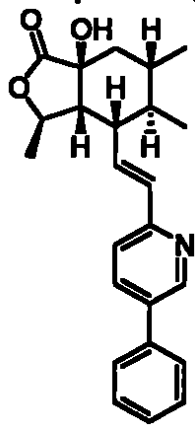
4. Un método para inhibir los receptores cannabinoides que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

5. Un método para tratar la trombosis, la agregación de plaquetas, la coagulación, el cáncer, las enfermedades inflamatorias o las enfermedades

respiratorias, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

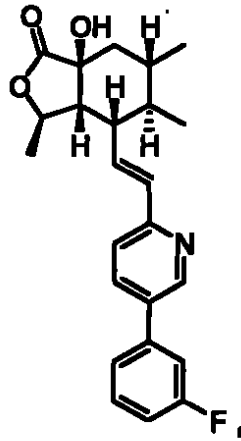
6. Un método para el tratamiento de la aterosclerosis, restenosis, hipertensión, angina de pecho, arritmia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, glomerulonefritis, apoplejía trombótica, apoplejía tromboembólica, enfermedades vasculares periféricas, isquemia cerebral, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, diabetes, osteoporosis, isquemia renal, apoplejía cerebral, isquemia cerebral, nefritis, trastornos inflamatorios de los pulmones y el tracto gastrointestinal, obstrucción reversible de las vías respiratorias, asma crónica o bronquitis, que comprende la administración a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

7. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



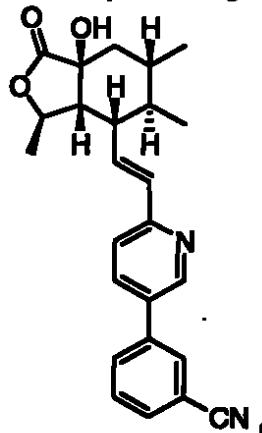
o un isómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural.



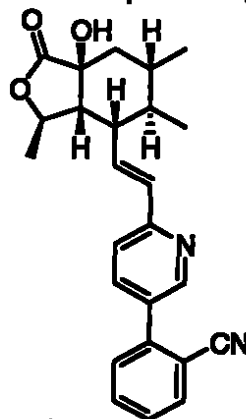
o un isómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



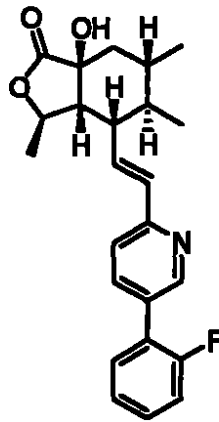
o un isómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



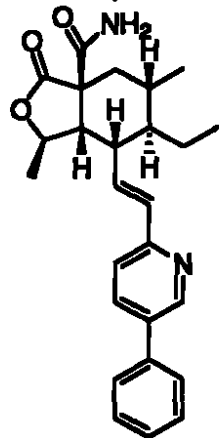
o un isómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



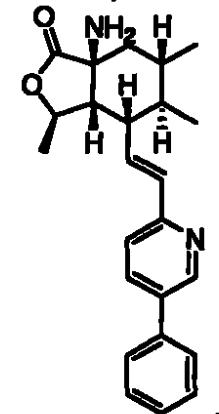
o un isómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



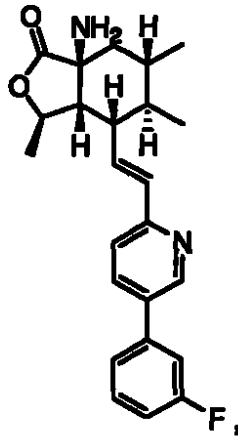
o un isómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



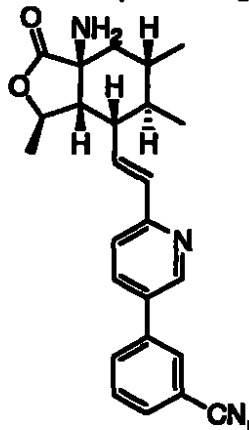
o un isómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



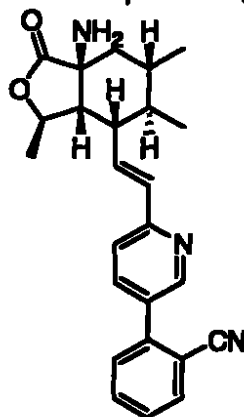
o un isómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



o un isómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:

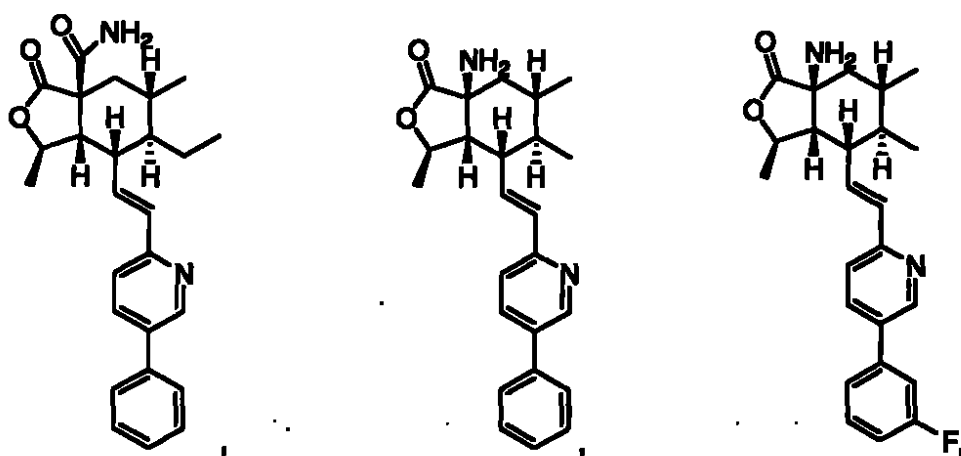
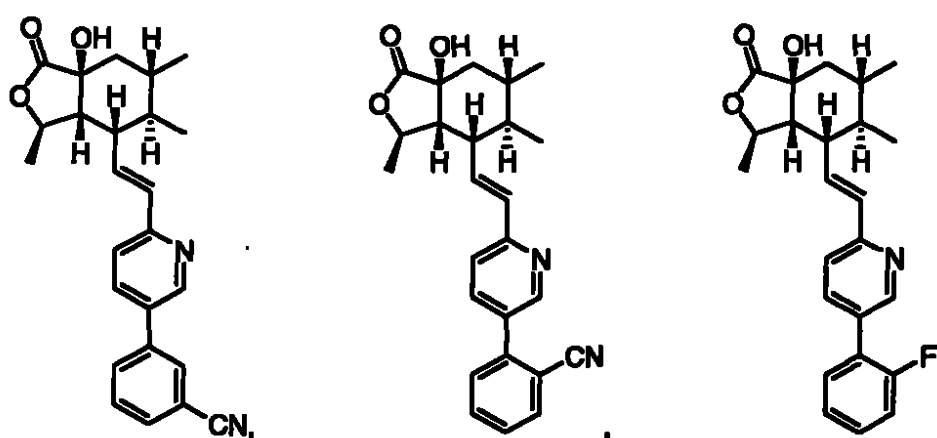
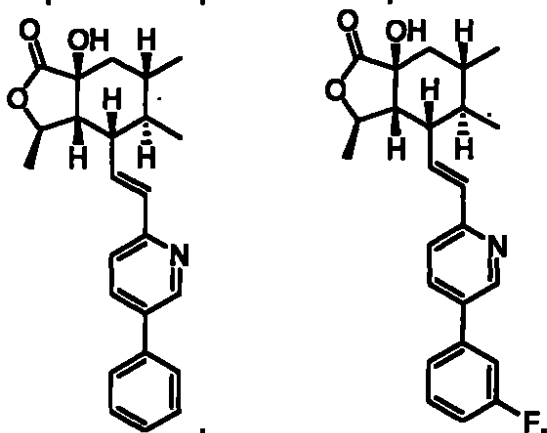


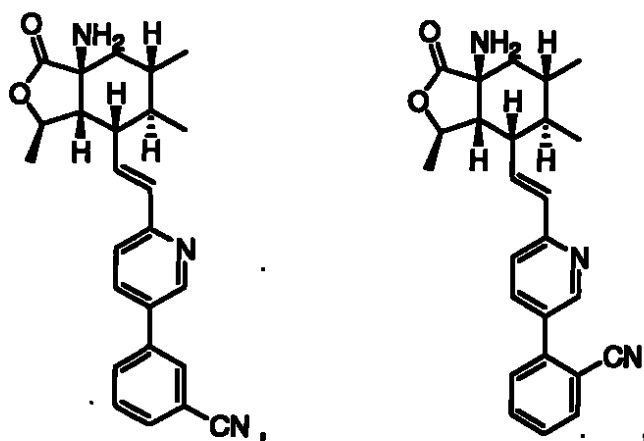
o un isómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

p. SCHERING CORPORATION

RESUMEN

Una serie de compuestos representados por las fórmulas estructurales





y los isómeros, sales, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se describen composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y su uso como antagonistas del receptor de trombina y ligantes a los receptores cannabinoides.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
REINHARDT, Gerard, E.
Schering-Plough Corporation
Patent Department, K-6-1 1990
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, NJ 07033-0530
Estados Unidos de América.

Sello de recibido Departamento de Patentes de fecha 30 de septiembre de 2005.

Fecha de expedición: 27.09.2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: CV01185K1BK
Solicitud Internacional No.: PCT/US2004/031495
Fecha de presentación internacional: 23.09.2004
Fecha de prioridad: 25.09.2003
Solicitante: SCHERING CORPORATION et. al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39.(1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 – Munich

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Brell, S

Tel: + 49 89 2399-7271

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: CV01185K1BK
Solicitud Internacional No.: PCT/US2004/031495
Fecha de presentación internacional: 23.09.2004
Fecha de prioridad: 25.09.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: C07D 405/06, A61K 31/443, A61P 7/02.
Solicitante: SCHERING CORPORATION et. al.

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme el Artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de 5 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de ___ hojas, descritas a continuación:

☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☐ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☒ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 15.04.2005

Fecha de elaboración de este reporte: 27.09.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 – Munich

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Grassi, D

Tel: + 49 89 2399-

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. IV Falta de unidad de Invención

1. ☒ En respuesta al requerimiento para limitar las reivindicaciones o pagar tasas adicionales, el solicitante:
 - ☐ ha limitado las reivindicaciones
 - ☐ ha pagado tasas adicionales
 - ☐ ha pagado tasas adicionales bajo protesta
 - ☒ no ha limitado las reivindicaciones ni pagado las tasas adicionales.

2. ☐ Esta Administración considera que no se cumple la exigencia de unidad de la invención por los motivos indicados a continuación, y con forme a la Regla 68.1, decide no requerir al solicitante para limitar las reivindicaciones o pagar tasas adicionales.

3. Esta Administración considera que el requerimiento de unidad de invención según las reglas 13.1, 13.2 y 13.3:
 - ☐ se cumple
 - ☒ no se cumple por las siguientes razones:

Ver hoja adjunta

4. En consecuencia, el presente informe se ha establecido con relación a las partes siguientes de la solicitud internacional:
 - ☐ todas las partes de la solicitud
 - ☒ las partes relativas a la reivindicaciones Nos. 1-6 (parte), 7-11, 13-16.

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. **Declaración**

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-6 (parte), 7-11, 13-16
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-6 (parte), 7-11, 13-16
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1, 2, 7-11, 13-16
	No:	Reivindicaciones

2. **Citas y explicaciones (Regla 70.7)**

ver hoja separada.

REPORTE DE EXÁMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
- HOJA SEPARADA

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/031495

Se hace referencia al siguiente documento:

D1: WO 01/96330

Re Sección III

Las Reivindicaciones 3-6 se refieren a la materia considerada por esta Autoridad que está cubierta por las provisiones de la Regla 67.1 (iv) del PCT. En consecuencia, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34 (4)(a)(I) del PCT).

La Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional. No se requirió al solicitante pagar costos adicionales por la búsqueda. En consecuencia, el Reporte de Búsqueda Internacional fue restringido por la primera invención.

Las reivindicaciones que se refieren a la invención con respecto a que no hay ningún Reporte de la Búsqueda Internacional ha establecido la necesidad de no estar sujeto a la Opinión Escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional (Regla 43bis. 1(b) del PCT en combinación con la Regla 66.1(e) del PCT).

Re Sección IV

La Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, las razones son las siguientes:

El estado más cercano del arte de la presente solicitud está representado por el documento D1 que se refiere a un antagonista del receptor de Trombina el cual también está unido al receptor cannabinoide (CB2). La reivindicación 1 del documento D1 abarca los presentes compuestos y los compuestos más relevantes del documento D1 son representados por los ejemplos 8 y 10E (cf. páginas 35 y 46).

El problema técnico fundamental de las presentes reivindicaciones es visto en la provisión de compuestos alternativos contenidos en la actividad mencionada anteriormente y que demuestra propiedades o efectos inesperados.

En vista de que el ejemplo mencionado anteriormente 10E del documento D1, la característica técnica especial compartida por los

compuestos de las reivindicaciones 7-11 y 13-16 son vistas en la combinación de dos metiles y OH/NH₂ sustituidos en el sistema bicíclico.

En vista de que el ejemplo mencionado anteriormente 8 del documento D1, la característica técnica especial compartida por los compuestos de la reivindicación 12 es el CONH₂ sustituidos en el sistema bicíclico.

En consecuencia, las reivindicaciones 7-11 y 13-16 no comparten una característica técnica especial en común con la reivindicación 12, como lo es requerido por la Regla 13.2 del PCT. Por consiguiente, la presente solicitud carece de unidad de invención (Regla 13.1 del PCT).

La siguiente invención puede ser destacada:

- I. Los compuestos referidos en las reivindicaciones 1, 7-11 y 13-16 muestran dos metiles y un OH/NH₂ sustituidos en el sistema bicíclico.
- II. Los compuestos referidos en las reivindicaciones 1 y 12 muestran un CONH₂ sustituidos en el sistema bicíclico.

Re Sección V

- 1) La materia de las presentes reivindicaciones 1-11 y 13-16 es nueva (Artículo 33(2) del PCT; ver abajo).
- 2) La materia de las presentes reivindicaciones 1-11 y 13-16 no muestra un nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT).

La materia de las presentes reivindicaciones es considerada como una nueva selección de la enseñanza del documento D1 (cf. Reivindicación 1 y ejemplo 10E) tal selección solo puede considerarse, como inventiva si ésta presenta efectos o propiedades inesperadas con relación al resto del rango (por ejemplo 10E). Sin embargo, ningún efecto o propiedad son indicados en la solicitud. Aquí, no se encuentra ningún nivel inventivo presente.

Comentario:

Hay una inconsistencia entre la descripción y las reivindicaciones (cf. páginas 2-6 y varios ejemplos; Art. 6 del PCT).

PATENT COOPERATION TREATY

168

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:	
REINHARDT, Gerard, E. Schering-Plough Corporation Patent Department, K-8-1 1980 2000 Galloping Hill Road Kenilworth, NJ 07033-0530 ETATS-UNIS D'AMERIQUE	
PATENT C REC	SEP 30 2005
Computer Review	14/05
Date Entry Date	14/05
PA	14/05
Amby	14/05

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

Applicant's or agent's file reference CV01185K1BK		☐ FILE IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/US2004/031495	International filing date (day/month/year) 23.09.2004	Priority date (day/month/year) 25.09.2003	
Applicant SCHERING CORPORATION et al.			

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the International preliminary report on patentability 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 report on patentability. 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.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of International preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523855 epmu d Fax +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Brell, S Tel. +49 89 2399-7271	
--	---	---

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference CV01185K1BK	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEAA16	
International application No. PCT/US2004/031485	International filing date (day/month/year) 23.09.2004	Priority date (day/month/year) 25.09.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D405/06, A61K31/443, A61P7/02		
Applicant SCHERING CORPORATION et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.18 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☒ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 15.04.2005	Date of completion of this report 27.09.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Grassi, D Telephone No. +49 89 2399- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**International application No.
PCT/US2004/031495**Box No. I Basis of the report**

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*.

Description, Pages

1-69 as originally filed

Claims, Numbers

1-16 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2004/031495

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has:
- ☐ restricted the claims.
 - ☐ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest.
 - ☒ neither restricted nor paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with.
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-6(part),7-11,13-16 .

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement
- | | | |
|-------------------------------|-------------|----------------------|
| Novelty (N) | Yes: Claims | 1-6(part),7-11,13-16 |
| | No: Claims | |
| Inventive step (IS) | Yes: Claims | |
| | No: Claims | 1-6(part),7-11,13-16 |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1,2,7-11,13-16 |
| | No: Claims | |
2. Citations and explanations (Rule 70.7):
- see separate sheet**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/031495

Reference is made to the following document:

D1: WO 01/96330

R Item III

Claims 3-6 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

The International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application. No required additional search fees were paid by the applicant. Consequently, the International Search Report was restricted to the first invention.

Claims relating to inventions in respect of which no International Search Report has been established need not to be subject of the Written Opinion of the International Searching Authority (Rule 43bis.1(b) PCT in combination with Rule 66.1(e) PCT).

Re Item IV

The International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, the reasons being the following:

The closest state of the art for the present application is represented by D1 relating to thrombin receptor antagonists which also bind to the cannabinoid (CB2) receptors. The claim 1 of D1 encompasses the present compounds and the most relevant compounds of D1 are represented by examples 8 and 10E (cf. pages 35 and 46).

The technical problem underlying the present claims is seen in the provision of alternative compounds having the above mentioned activity and showing unexpected effects or properties.

In view of the above mentioned example 10E of D1, the special technical feature shared by the compounds of claims 7-11 and 13-16 is seen in the combination of the two methyl and the OH/NH₂ substituents in the bicyclic system.

In view of the above mentioned example 8 of D1, the special technical feature of the compound of claim 12 is the CONH₂ substituents in the bicyclic system.

Consequently, the claims 7-11 and 13-16 do not share a common special technical

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/031495

feature with claim 12 as required by Rule 13.2 PCT. Therefore, the present application lacks unity of invention (Rule 13.1 PCT).

The following inventions can be distinguished:

- I Compounds according to claims 1, 7-11 and 13-16 exhibiting two methyl and a OH/NH₂ substituent in the bicyclic system.
- II Compound according to claims 1 and 12 exhibiting a CONH₂ substituent in the bicyclic system.

Re Item V

- 1) The subject-matter of present claims 1-11 and 13-16 is new (Article 33(2) PCT; cf. below).
- 2) The subject-matter of claims 1-11 and 13-16 does not involve an inventive step (Article 33(3) PCT).

The subject-matter of the present claims is regarded as novel selection from the teaching of D1 (cf. claim 1 and example 10E). Such a selection can only be regarded as inventive, if it presents unexpected effects or properties in relation to the rest of the range (i.e. example 10E). However, no such effects or properties are indicated in the application. Hence, no inventive step is present.

Remark

There is an inconsistency between the description and the claims (cf. pages 2-6 and many examples; Art. 6 PCT).

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference CV01185K1BK	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/031495	International filing date (day/month/year) 23/09/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 25/09/2003
Applicant SCHERING CORPORATION		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

THROMBIN RECEPTOR ANTAGONISTS

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/031495

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D405/06 A61K31/443 A61P7/02

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
------------	--	-----------------------

X	✓ WO 01/96330 A (SCHERING CORPORATION) 20 December 2001 (2001-12-20) claim 1; examples 8,10e	1-11, 13-16
---	--	----------------

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 February 2005

Date of mailing of the international search report

06. 06. 2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5018 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Grassl, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

176
International application No.
PCT/US2004/031495

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annex

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-6(part),7-11,13-16

Compounds exhibiting two methyl and a OH/NH2 substituent in the bicyclic system.

2. claims: 1-6(part),12

Compound exhibiting a CONH2 substituent in the bicyclic system.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/031495

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0196330	A	20-12-2001	AU	6690001 A		24-12-2001
			BR	0111991 A		01-04-2003
			CA	2410177 A1		20-12-2001
			CN	1436185 A		13-08-2003
			CZ	20024098 A3		14-05-2003
			EP	1294714 A2		26-03-2003
			HU	0303081 A2		29-12-2003
			JP	2004503551 T		05-02-2004
			MX	PA02012447 A		25-04-2003
			NO	20025965 A		14-02-2003
			NZ	523075 A		28-05-2004
			PL	359822 A1		06-09-2004
			SK	17552002 A3		03-06-2003
			WO	0196330 A2		20-12-2001
			US	2004006105 A1		08-01-2004
			US	2004152736 A1		05-08-2004
			US	2004192753 A1		30-09-2004
			US	2004176418 A1		09-09-2004
			US	2002026050 A1		28-02-2002
			ZA	200210099 A		12-03-2004



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (☒) MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	(☒)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(☒)
-Descripción de la invención.	()	(☒)
-Dibujos de ser estos pertinentes	()	(☒)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	(☒)
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

[Firma]
 marzo 23 de 2006

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 180

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	06 29040
	Solicitud internacional	
	Fecha inicio fase nacional	
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	901
	Folios	1

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 Única 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,

19 JUL 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

jramos