

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 993**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.01.2011 PCT/CN2011/000138**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2011 WO11095049**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2011 E 11739328 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.05.2017 EP 2532668**

54 Título: **Derivados de 2-hidroxi-tetrahidrotienopiridina ópticamente activos, procedimiento de preparación y utilización en la elaboración de un medicamento de los mismos**

30 Prioridad:

30.12.2010 CN 201010624329
02.02.2010 CN 201010104091

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.10.2017

73 Titular/es:

JIANGSU VCARE PHARMATECH CO., LTD
(100.0%)
No. 15 Wanshou Road Pukou Hi-Tech Industrial
Development Zone
Nanjing, Jiangsu 210061, CN

72 Inventor/es:

SUN, HONGBIN;
SHAN, JIAQI;
ZHANG, BOYU y
YUAN, FANG

74 Agente/Representante:

FORTEA LAGUNA, Juan José

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes

ES 2 637 993 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-hidroxi-tetrahidrotienopiridina ópticamente activos, procedimiento de preparación y utilización en la elaboración de un medicamento de los mismos

Solicitud relacionada

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente China nº 201010104091.5, presentada el 2 de febrero de 2010 y titulada DERIVADOS DE 2-HIDROXITENOPIRIDINA, PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y UTILIZACIÓN MÉDICA DE LOS MISMOS.

10 Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente China nº 201010624329.7, presentada el 30 de diciembre de 2010, y titulada DERIVADOS ÓPTICAMENTE ACTIVOS DE 2-HIDROXITETRAHIDROTENOPIRIDINA, PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y UTILIZACIÓN EN LA ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS DE LOS MISMOS.

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

15 La presente invención se refiere al campo de la farmacoquímica, y más particularmente a los derivados ópticamente activos de 2-hidroxitetrahidrotienopiridina, al procedimiento de preparación y a su uso en la elaboración de un medicamento, especialmente para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con la trombosis y la embolia.

2. Descripción de la técnica relacionada

20 El clopidogrel es un agente contra la aglutinación plaquetaria que es el más utilizado actualmente en todo el mundo y que se utiliza para tratar la aterosclerosis, el síndrome coronario agudo (SCA), las complicaciones trombóticas y otras enfermedades en la clínica. Las pruebas clínicas en muchos años han demostrado la eficacia y la seguridad del clopidogrel para las enfermedades cardiocerebrovasculares trombóticas (*Lancet*, 1996, 348: 1329). El clopidogrel es un fármaco precursor, que es metabolizado *in vivo* a lo largo de dos etapas oxidativas por el sistema enzimático P450 del hígado para generar un metabolito activo, que está unido por enlace covalente al receptor P2Y₁₂ sobre la superficie plaquetaria para inhibir la aglutinación plaquetaria mediante el antagonismo del receptor P2Y₁₂ (*Thromb. Haemost.*, 2000, 84: 891). Sin embargo, las investigaciones sobre el metabolismo *in vivo* de clopidogrel ponen de manifiesto que el 85% del fármaco prototipo es hidrolizado por la carboxilesterasa 1 humana (hCE1) en el hígado en un derivado carboxílico inactivo de clopidogrel (*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2006, 319: 1467), que reduce en gran medida la biodisponibilidad oral del clopidogrel, lo que da lugar a los inconvenientes del clopidogrel, tales como la alta dosis en el uso clínico (dosis de carga: 300 mg de clopidogrel), el lento comienzo de actuación y la inhibición retardada de las plaquetas (*Cardiovascular Drug Reviews*, 1993, 11: 180). Además, debido a la expresión diferencial del sistema enzimático P450 en el hígado entre diferentes individuos, el clopidogrel que funciona por metabolismo por el sistema enzimático P450 tiene diferencias individuales significativas en la eficacia clínica, incluidas, por ejemplo, la presencia de "resistencia al clopidogrel" y la aparición de episodios cardiovasculares incluida la trombosis de la endoprótesis vascular (ST) (*Circulation*, 2004, 109: 166).

35 Prasugrel, un nuevo agente antiplaquetario, es desarrollado por Sankyo Pharmaceuticals Co., Ltd. y Eli Lilly Company. En comparación con el clopidogrel, el prasugrel puede inhibir de manera más rápida y eficaz la aglutinación plaquetaria, pero tiene un mayor riesgo de hemorragia. En la intervención coronaria percutánea (ICP) electiva para el tratamiento del síndrome coronario agudo, en comparación con el clopidogrel, el prasugrel puede reducir significativamente la incidencia de episodios isquémicos (incluida la trombosis de la endoprótesis vascular), pero el riesgo de hemorragia aumenta (*N. Engl. J. Med.*, 2007, 357: 2001). Otros efectos adversos de prasugrel incluyen, por ejemplo, trombocitopenia y neutropenia.

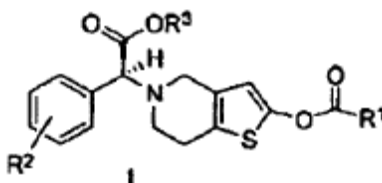
45 Determinados derivados de 2-hidroxitetrahidrotienopiridina que tienen efecto antiaglutinante de plaquetas se describen en las Pat. de EE.UU. nº 5.190.938, nº 5.874.581, WO9749397 y EP0421861A1. Estos compuestos son, sin embargo, mezclas racémicas, y hasta la fecha, no ha habido estudios que demuestren si sus racematos y enantiómeros son diferentes en eficacia y seguridad. En la Solicitud de Patente China nº 200810097756.7, se describen determinados derivados del éster de carboxilato heterocíclico aromático de prasugrel y clopidogrel, especialmente determinados derivados racémicos de prasugrel, pero no están implicados derivados ópticamente activos de carboxilato de alquilo y otros derivados relacionados de 2-hidroxitetrahidrotienopiridina.

50 Por lo tanto, hay necesidad en la clínica de desarrollo de un nuevo agente antiaglutinante plaquetario que tiene un rápido comienzo de acción y alta eficacia y puede evitar el efecto secundario de la hemorragia.

Compendio de la invención

Por lo tanto, con el fin de superar los inconvenientes anteriores, un objetivo de la presente invención es diseñar y sintetizar nuevos derivados de ésteres de 2-hidroxitetrahidrotienopiridina, con el fin de desarrollar agentes antiaglutinantes plaquetarios que tengan buena eficacia y bajos efectos secundarios.

La invención se define en las reivindicaciones 1 a 5 adjuntas. La presente invención describe un derivado ópticamente activo de 2-hidrotetrahidropiridina, por ejemplo, un compuesto de fórmula general I, o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables:



5 donde R¹ es un alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado no sustituido o sustituido en X, OR⁴, NR⁵R⁶, fenilo, un fenilo sustituido en Y, estirilo, 4-hidroxiestirilo, 4-hidroxi-3-metoxiestirilo, 3-piridinilo, alqueno o alquinilo, en que X es flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, amino, amido, sulfonamido, trifluorometilo, mercapto, hidroxilo, acetoxi, metoxi, etoxi, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, ariloxi, fenilo o un

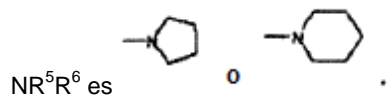
10 fenilo sustituido con Y; Y es flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, amino, amido, sulfonamido, trifluorometilo, mercapto, hidroxilo, acetoxi, metoxi, etoxi, carboxilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, y el grupo Y está en las posiciones 2, 3 o 4 del anillo de fenilo;

R² es H, fluoro, cloro, bromo, iodo, ciano, nitro, amino, amido, sulfonamido, trifluorometilo, mercapto, hidroxilo, acetoxi, metoxi, etoxi, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, un alquilo, alqueno o alquinilo C₁₋₆ lineal o ramificado, y está en posición 2, 3 o 4 del anillo fenilo, y cuando R² es 2-cloro, R¹ no es fenilo, y cuando R₂ es

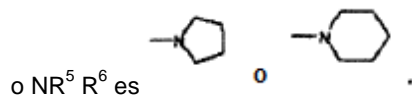
2-halo, R¹ no es 3-piridinilo;

15 R³ es un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado o un cicloalquilo C₁₋₆;

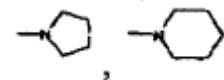
R⁴ es un alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, o bencilo; y R⁵ y R⁶ son cada uno un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, o



20 En el presente compuesto de fórmula I, R¹ es preferiblemente un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado no sustituido o sustituido en X, OR⁴, NR⁵R⁶, fenilo, un fenilo sustituido en Y, estirilo, 4-hidroxiestirilo, 4-hidroxi-3-metoxiestirilo o 3-piridinilo, en los que X es amino, amido, sulfonamido, hidroxilo, acetoxi, metoxi, etoxi, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, ariloxi, fenilo o un fenilo sustituido en Y; Y es flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, amino, amido, sulfonamido, hidroxilo, acetoxi, metoxi, etoxi, carboxilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo y está en la posición 2, 3 o 4 del anillo de fenilo; R⁴ es un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, o bencilo; y R⁵ y R⁶ es un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,



25 En el presente compuesto de fórmula I, R¹ es más preferiblemente metilo, etilo, propilo, t-butilo, terc-pentilo, fenoximetilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, isobutoxi, benciloxi, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₃),



fenilo, 2-hidroxifenilo, 2-acetoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-nitrofenilo, estirilo, 4-hidroxiestirilo, 4-hidroxi-3-metoxiestirilo o 3-piridinilo.

30 En el presente compuesto de fórmula I, R² es preferiblemente 2-fluoro, 2-cloro, 2-bromo, 2-ciano o 2-trifluorometilo, y cuando R² es 2-cloro, R¹ no es fenilo y cuando R² es 2-halo, R¹ no es 3-piridinilo.

En el presente compuesto de fórmula I, R² es preferiblemente 2-fluoro o 2-cloro.

En el presente compuesto de fórmula I, R³ es más preferiblemente metilo o etilo.

La patente reivindica procedimientos para preparar el compuesto siguiente:

2-(2-acetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo I-2.

35 En la patente, también se hace referencia, sin embargo, a los siguientes compuestos:

2-(2-propanoiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo I-3;

2-(2-butoiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo I-4;

ES 2 637 993 T3

- 2-(2-(2-acetoxibenzoiloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo I-5;
2-(2-pivaloiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo I-7;
2-(2,2-dimetilbutanoiloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo I-8;
2-(2-cinamoiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo I-9;
- 5 2-(2-(4-metoxibenzoiloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo I-11 ;
2-(2-fenilacetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo I-12;
2-(2-(fenoxiacetoxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo I-13;
2-(2-(etoxicarboniloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo I-14;
2-(2-(isobutoxicarboniloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo I-15;
- 10 2-(2-(isopropoxicarboniloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo I-16;
2-(2-(benciloxicarboniloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo I-17;
2-(2-(N,N-dimetilcarbamoiloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de metilo I-18;
2-(2-acetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-fluorofenil)-acetato de (S)-metilo I-19;
2-(2-acetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(4-clorofenil)-acetato de (S)-metilo I-20;
- 15 2-(2-acetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-fenil-acetato de (S)-metilo I-21;
2-(2-(pirrolidina-1-carboniloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo I-22;
2-(2-(metoxicarboniloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo I-23;
2-(2-acetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-bromofenil)-acetato de (S)-metilo I-24;
2-(2-acetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-fluorofenil)-acetato de (S)-etilo I-25;
- 20 2-(2-acetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-etilo I-26;
2-(2-acetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-bromofenil)-acetato de (S)-etilo I-27;
2-(2-propanoiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-fluorofenil)-acetato de (S)-metilo I-28;
2-(2-propanoiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-bromofenil)-acetato de (S)-metilo I-29;
2-(2-propanoiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-fluorofenil)-acetato de (S)-etilo I-30;
- 25 2-(2-propanoiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-etilo I-31;
2-(2-propanoiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-bromofenil)-acetato de (S)-etilo I-32;
2-(2-butanoiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-fluorofenil)-acetato de (S)-metilo I-33;
2-(2-butanoiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-bromofenil)-acetato de (S)-metilo I-34;
2-(2-butanoiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-fluorofenil)-acetato de (S)-etilo I-35;
- 30 2-(2-butanoiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-etilo I-36;
2-(2-butanoiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-bromofenil)-acetato de (S)-etilo I-37;
2-(2-pivaloiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-etilo I-38;
2-(2-(2,2-dimetilbutanoiloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-etilo I-39;
- 35 2-(2-feruloiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo I-40;
2-(2-benzoiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-fluorofenil)-acetato de (S)-metilo I-41;
2-(2-nicotinoiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(4-clorofenil)-acetato de (S)-metilo I-42;
2-(2-(2-hidroxibenzoiloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo I-43;

2-(2-(*t*-butoxicarboniloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo I-44;

2-(2-(*N,N*-dietilcarbamoiloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo I-45; y

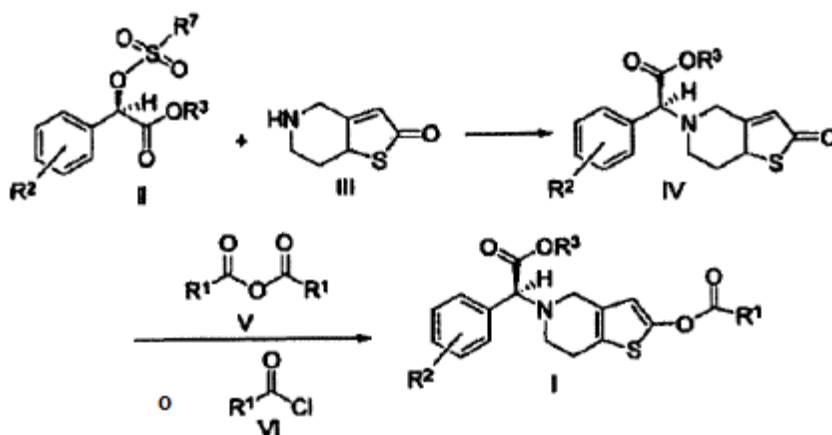
2-(2-(piperidin-1-carboniloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo I-46.

5 El compuesto de fórmula I preparado según los procedimientos de la invención tiene una pureza óptica de 70-100%, preferiblemente 90-100%, más preferiblemente 95-100% y aún más preferiblemente 98-100%.

10 El derivado preparado según los procedimientos de la presente invención también incluye una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, incluida, pero sin limitación, una sal de adición de ácido formada por el compuesto de la presente invención con un ácido a continuación: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido pamoico, ácido oxálico o ácido succínico.

El objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar un derivado ópticamente activo de 2-hidroxitetrahidropiridina representado por la fórmula I, como se muestra en los esquemas de reacción a continuación.

15 Procedimiento (1)



En el esquema de reacción anterior, R¹ es metilo, R² es cloro y R³ es metilo; R⁷ es un alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, fenilo, o un fenilo sustituido en Z, en el que Z es un alquilo C₁₋₃, halo, ciano, nitro o trifluorometilo y está en la posición 2, 3 o 4 del anillo de fenilo.

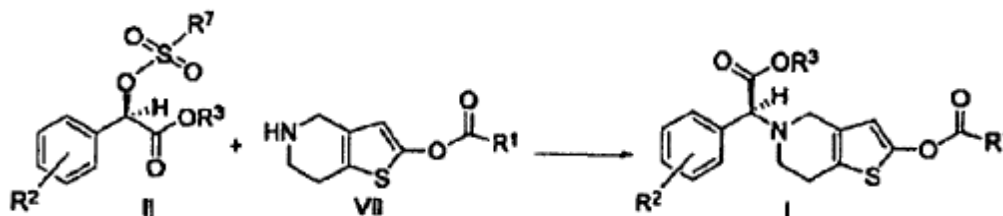
El procedimiento comprende específicamente las siguientes etapas:

20 (1) Se hace reaccionar un compuesto de fórmula II ((*R*)-2-(R⁷-sulfoniloxi)-2-(fenil sustituido en R²)acetato) con un compuesto de fórmula III (5,6,7,7a-tetrahidrotieno[3,2-*c*]piridin-2(4H)-ona) o una de sus sales (en una relación molar de 1:2-2:1) en presencia de una base (en una cantidad de 1-10 eq. del compuesto de fórmula II), para obtener un compuesto de fórmula IV ((2*S*)-2-(2-oxo-7,7a-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-5(2H,4H,6H)-il)-2-(fenil sustituido en R²)acetato) o una de sus sales, donde el disolvente empleado es uno o más seleccionados entre benceno, tolueno, cloroformo, *n*-hexano, ciclohexano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, éter metil *t*-butílico, tetracloruro de carbono, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, metanol, etanol, acetona, tetrahydrofurano, éter dietílico, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo y preferiblemente *N,N*-dimetilformamida, tetrahydrofurano, acetonitrilo o diclorometano; la base utilizada puede ser trietilamina, diisopropiltilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato potásico o bicarbonato sódico; la temperatura de reacción va de -20°C a 100°C, y preferiblemente de 10°C a 60°C; y la sal del compuesto de fórmula III se selecciona entre hidrocloreto, *p*-toluensulfonato, acetato, sulfato, fosfato, trifluorometansulfonato, oxalato, metansulfonato, bencensulfonato o hidrobromuro; y

35 (2) El compuesto de fórmula IV o una de sus sales se hace reaccionar con un compuesto de fórmula V (un anhídrido) o un compuesto de fórmula VI (cloruro de R¹-carbonilo) (en una relación molar de 1:1-1:10) en presencia de una base (en una cantidad de 1-10 eq. del compuesto de fórmula IV), para obtener el compuesto de fórmula I ((*S*)-2-(2-R¹-carboniloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-5(4H)-il)-2-(fenil sustituido en R²)acetato); donde el disolvente de reacción empleado es uno o más seleccionados de benceno, tolueno, cloroformo, *n*-hexano, ciclohexano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, éter metil *t*-butílico, tetracloruro de carbono, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, metanol, etanol, acetona, tetrahydrofurano, éter dietílico, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, o sulfóxido de dimetilo, y preferiblemente tetrahydrofurano, acetonitrilo, o *N,N*-dimetilformamida; la base utilizada se

selecciona de trietilamina, hidruro sódico, hidruro potásico, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, diisopropiletilamina, diisopropilamida de litio, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato sódico, t-butóxido potásico o t-butóxido sódico; y la temperatura de reacción va de -20°C a 100°C, y preferiblemente de 0°C a 50°C.

5 Procedimiento (2)



En el esquema de reacción, R¹, R², R³ y R⁷ son como se han definido anteriormente en los compuestos de fórmulas I y II.

El procedimiento comprende específicamente la etapa siguiente:

- 10 el compuesto de fórmula II se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VII (4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-ilcarboxilato) o una de sus sales en presencia de una base, para obtener el compuesto de fórmula I; en donde el disolvente empleado es uno o más seleccionados de benceno, tolueno, cloroformo, n-hexano, ciclohexano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, éter metil t-butílico, tetracloruro de carbono, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, metanol, etanol, acetona, tetrahidrofurano, éter dietílico, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, y preferiblemente N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo o diclorometano; la base utilizada se selecciona de trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio o bicarbonato de sodio; la temperatura de reacción va de -20°C a 100°C, y preferiblemente de 10°C a 60°C; y la sal del compuesto de fórmula VII se selecciona entre hidrocloreuro, p-toluensulfonato, acetato, sulfato, fosfato, trifluorometansulfonato, oxalato, metansulfonato, bencensulfonato o hidrobromuro.
- 15
- 20

El compuesto de fórmula VII o una de sus sales puede prepararse siguiendo el procedimiento descrito en la patente de EE.UU. nº 5.190.938.

El enantiómero del presente compuesto de fórmula general I se puede preparar siguiendo los procedimientos (1) y (2) anteriores, excepto que se emplea un enantiómero del compuesto de fórmula II como material de partida.

- 25 La presente invención también describe el empleo de un derivado ópticamente activo de 2-hidroxitetrahidrotienopiridina representado por la fórmula I en la preparación de un medicamento.

Los resultados de experimentos farmacodinámicos demuestran que los presentes compuestos de fórmula general I tienen efectos de inhibición significativos de aglutinación plaquetaria, y el efecto contra la aglutinación plaquetaria de algunos compuestos es obviamente superior al del clopidogrel. Además, el compuesto de fórmula I (configuración S) presenta generalmente una inhibición más potente de la aglutinación plaquetaria que el correspondiente enantiómero (configuración R) y una de sus mezclas racémicas. Los resultados del experimento farmacocinético demuestran que el presente compuesto de fórmula I puede convertirse eficazmente *in vivo* en un metabolito farmacológicamente activo, para ejercer la inhibición de la aglutinación plaquetaria, y la biodisponibilidad de un metabolito intermedio a partir del cual se forma el metabolito activo es obviamente mayor que la del clopidogrel. Los resultados del experimento anterior sugieren que el compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es útil en la preparación de un medicamento para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con la trombosis y la embolia, especialmente la aterosclerosis, el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular, la trombosis cerebral isquémica, la arteriopatía periférica, el síndrome coronario agudo o la trombosis después de una intervención coronaria percutánea (ICP).

30

35

La presente invención también describe una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con la trombosis y la embolia, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede estar en cualquiera de las formas farmacéuticas convencionales tales como comprimidos o cápsulas ordinarias, comprimidos o cápsulas de liberación lenta, comprimidos o cápsulas de liberación controlada, gránulos, polvos, jarabes, soluciones orales e inyecciones.

40

45

La dosis del compuesto de fórmula I en la composición farmacéutica de la presente invención varía dependiendo de factores tales como los síntomas y la edad. Para un adulto, se administra por vía oral por dosis a un límite inferior de 0,1 mg (preferiblemente 1 mg) y un límite superior de 1.000 mg (preferiblemente 500 mg), o se administra por vía

intravenosa por dosis a un límite inferior de 0,01 mg (preferiblemente 0,1 mg) y un límite superior de 500 mg (preferiblemente 250 mg). La dosis puede caer fuera de los intervalos anteriores según la gravedad de la enfermedad y la forma farmacéutica.

Breve descripción de los dibujos

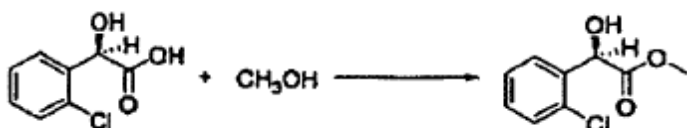
- 5 La Fig. 1 muestra los espectros de ^1H RMN del compuesto I-2.
 La Fig. 2 muestra el análisis HPLC quiral del compuesto I-2.
 La Fig. 3 muestra el análisis HPLC quiral del compuesto I-2' (un enantiómero de I-2).
 La Fig. 4 muestra el análisis HPLC quiral del compuesto I-2'' (una mezcla racémica de I-2).

Descripción detallada de la invención

- 10 El contenido de la presente invención se describirá en detalle mediante ejemplos. Los ejemplos se proporcionan aquí sólo con fines ilustrativos.

Ejemplo 1

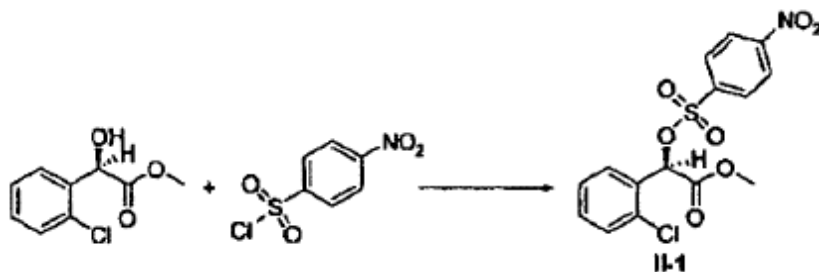
o-cloromandelato de (R)-metilo



- 15 Se disolvió ácido (R)-o-cloromandélico (5,6 g) en 23,1 ml de metanol y después se añadió una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado (0,12 ml) y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, se evaporó metanol a presión reducida, y el residuo se disolvió en diclorometano, y se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato de potasio al 10% y agua. La disolución de diclorometano se secó y se evaporó hasta sequedad, para dar 5,79 g de o-cloromandelato de (R)-metilo en forma de un aceite incoloro transparente. Rendimiento 96%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3,52 (d, 1 H, $J = 4,8$ Hz), 3,78 (s, 3 H), 5,57 (d, 1 H, $J = 4,5$ Hz), 7,26-7,31 (m, 2 H) 7,37-7,41 (m, 2 H); ESI-MS m/z 222,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.
- 20

Ejemplo 2

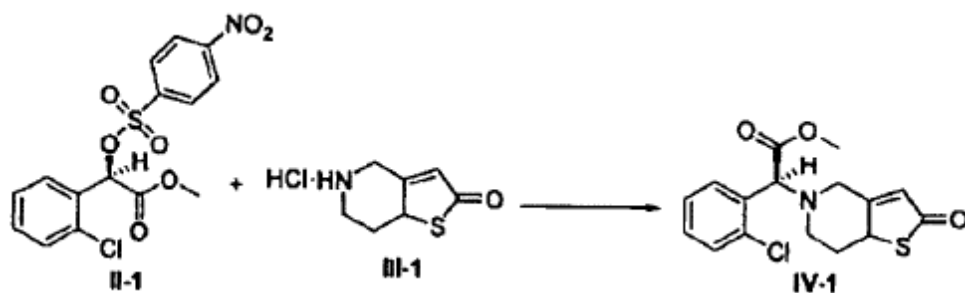
2-(2-clorofenil)-2-(4-nitrofenilsulfonilo)-acetato de (R)-metilo (II-1)



- 25 Se disolvió o-cloromandéato de (R)-metilo (98,4 g, 0,49 mol, ee = 99%) en 500 ml de diclorometano anhidro y a continuación se añadieron 91 ml de trietilamina (0,65 mol) y una cantidad catalítica de DMAP. Se disolvieron 120 g (0,54 moles) de cloruro de p-nitrofenilsulfonilo en 500 ml de diclorometano anhidro, que se añadió gota a gota a la solución de reacción a 0°C y se hizo reaccionar durante 4 a 5 horas a 0°C . Se añadió agua (500 ml) a la solución de reacción y se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (150 ml x 3), se combinaron las fases orgánicas y se secaron, y se evaporó diclorometano a presión reducida para dar 206,5 g de un producto en bruto como un aceite rojo oscuro, que se recristalizó en metanol para obtener 154,5 g de un producto sólido (II-1). Rendimiento 82%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3,57 (s, 3 H), 6,39 (s, 1 H), 7,21-7,39 (m, 4 H), 8,07 (d, 2 H, $J = 8,9$ Hz), 8,30 (d, 2 H, $J = 8,9$ Hz); ESI-MS m/z 408,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.
- 30

Ejemplo 3

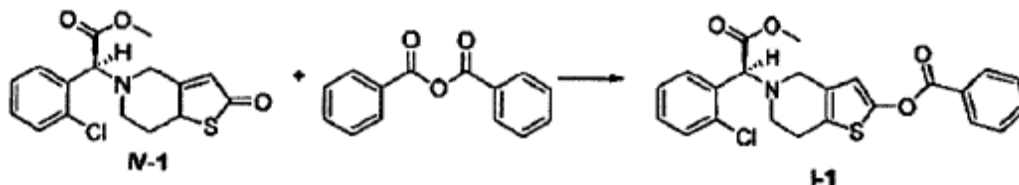
2-(2-oxo-7,7a-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(2H,4H,6H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (2S)-metilo (IV-1)



58,1 g (0,15 moles) de 2-(2-clorofenil)-2-(4-nitrofenilsulfoniloxi)-acetato de (R)-metilo (**II-1**), 32,3 g (0,17 moles) de hidrocloreuro de 5,6,7,7a-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2(4H)-ona (**III-1**) y 37,8 g (0,38 mol) de bicarbonato potásico se añadieron a 500 ml de acetonitrilo. La reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 26 horas. La solución de reacción se dejó reposar y el material insoluble se separó por filtración para obtener una solución madre de color rojo oscuro. El disolvente se evaporó a presión reducida y se obtuvieron 35,4 g de un producto oleoso después de purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo:acetato de etilo = 4:1). Rendimiento 70%. La recrystalización en etanol proporcionó 18,1 g de un producto puro (**IV-1**) en forma de un sólido blanco. P_f: 146-148°C, ee = 97,5%, [α]_D²⁰ = +114,0° (c 0,5, MeOH) ¹H; RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,79-1,93 (m, 1 H), 2,30-2,40 (m, 1 H), 2,56-2,70 (m, 1 H), 3,00-3,27 (m, 2 H) (M, 1 H), 4,89 (d, 1 H, J = 5,6 Hz), 6,00 (d, 1 H, J = 5,2 Hz), 7,26-7,50 (m, 4H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 33,9, 34,0, 49,0, 49,7, 51,1, 51,6, 52,2, 52,4, 67,3, 76,6, 77,0, 77,4, 126,6, 126,8, 127,2, 129,8, 130,1, 132,7, 167,4, 170,8, 198,6; ESI-MS *m/z* 338,1 [M+H]⁺; HRMS Calc. para C₁₆H₁₇NO₃SCl [M+H]⁺ *m/z* 338,0618, encontrado 338,0626.

Ejemplo de referencia 4

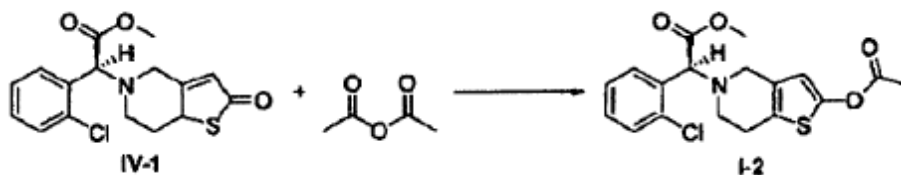
2-(2-benzoiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-1**)



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-2-(2-oxo-5,6,7,7a-tetrahidrotieno[3,2-c]piridinil)acetato de (2S)-metilo (**IV-1**) (113 mg) en acetonitrilo (10 ml), se añadieron gota a gota 0,10 ml de trietilamina y 151 mg de anhídrido benzoico a 0°C y luego la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en agua (30 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3), y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó para obtener un producto en bruto que se sometió a cromatografía ultrarrápida en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 40 : 3), para obtener 2-(2-benzoiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato (**I-1**) (77 mg). Rendimiento 52%, p_f: 84-86°C, ee = 93,5% (condiciones de análisis HPLC quiral: Chiralpak IC 4,6 mm x 250 mm, temperatura de la columna: 25°C, fase móvil 90% de n-hexano/10% de isopropanol/0,1% de dietilamina, caudal: 0,5 ml/min y longitud de onda de detección: UV 254 nm), [α]_D²⁰ = +34,00° (c 0,50, MeOH); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,82-2,93 (m, 4 H), 3,57-3,68 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 4,95 (s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 7,26-8,17 (m, 9 H); ¹³C-RMN (75 MHz CDCl₃) δ 25,0, 48,2, 50,4, 52,2, 67,8, 112,1, 125,9, 127,2, 128,5, 128,6, 129,5, 129,8, 130,0, 130,2, 133,9, 134,7, 149,9, 163,5; ESI-MS *m/z* 442,1 [M+H]⁺; HRMS Calc. para C₂₃H₂₁NO₄SCl [M+H]⁺ *m/z* 442,0891, encontrado 442,0880.

Ejemplo 5

2-(2-acetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-2**)

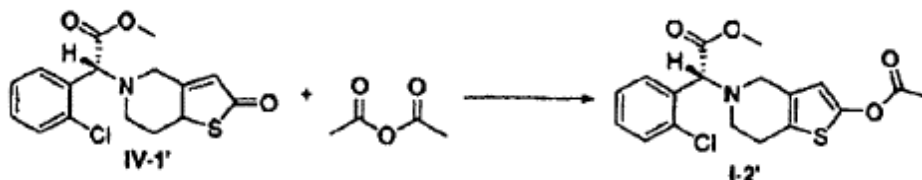


Si siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4, se añadió 2-(2-clorofenil)-2-(2-oxo-5,6,7,7a-tetrahidrotieno[3,2-c]piridinil) acetato de (2S)-metilo (**IV-1**) (6,5 g) se hizo reaccionar con anhídrido acético (3,6 ml), para preparar 2-(2-acetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-2**) (6,8 g). Rendimiento 93%. La recrystalización en etanol proporcionó un sólido blanco, p_f 73-75°C, ee = 98,9% (condiciones del análisis HPLC

quiral: Chiralpak IC 4,6 mm x 250 mm, temperatura de la columna: 25°C, fase móvil: 92% n-hexano/8% tetrahidrofurano/0,1% dietilamina; caudal: 0,5 ml/min; y longitud de onda de detección: UV 254 nm), $[\alpha]_D^{23} = +45,00^\circ$ (c = 1,0, CH₃OH); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,26 (s, 3 H), 2,65-2,90 (m, 4 H), 3,47-3,69 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 4,92 (s, 1 H) (s, 1 H), 7,24-7,70 (m, 4 H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 20,2, 24,5, 47,6, 49,8, 51,6, 67,3, 111,5, 125,3, 126,6, 128,8, 128,9, 129,3, 129,4, 133,3, 134,2, 149,1, 167,2, 170,7; ESI-MS *m/z* 380,0 [M+H]⁺; HRMS Calc. para C₁₈H₃₉NO₄SCI [M+H]⁺ *m/z* 380,0723, encontrado 380,0737.

Ejemplo de referencia 6

2-(2-acetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (R)-metilo (**I-2'**)



10 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4, 2-(2-clorofenil)-2-(2-oxo-7,7a-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(2H,4H,6H)-il)-acetato de (2R)-metilo (**IV-1'**) (preparado después de los Ejemplos 1-3) se hizo reaccionar con anhídrido acético, para preparar 2-(2-acetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin(2H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (2R)-metilo (**I-2'**), ee = 98,2% (las condiciones de análisis HPLC quiral eran las mismas que las del ejemplo 5), $[\alpha]_D^{23} = -44,00^\circ$ (c = 1,0, CH₃OH).

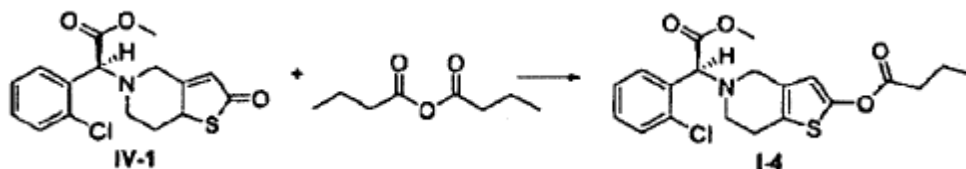
Ejemplo de referencia 7

15 2-(2-propanoiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-3**)

20 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4, 2-(2-clorofenil)-2-(2-oxo-7,7a-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(2H,4H,6H)-il)-acetato de (2S)-metilo (**IV-1**) (338 mg) se hizo reaccionar con anhídrido propiónico (0,27 ml), para preparar 2-(2-propanoiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-3**) (267 mg). Rendimiento 66%, ee = 96,5% (las condiciones de análisis HPLC quiral eran las mismas que las del ejemplo 4), $[\alpha]_D^{20} = +36,00^\circ$ (c 0,50, MeOH); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (t, 3 H, *J* = 7,4 Hz), 2,55 (q, 2 H, *J* = 7,7 Hz), 2,76-2,78 (m, 2 H), 2,87-2,88 (m, 2 H), 3,53 (d, 1 H, *J* = 14,2 Hz), 3,65 (d, 1 H, *J* = 13,6 Hz), 3,72 (s, 3 H), 4,91 (s, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 7,26-7,69 (M, 4 H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 8,8, 21,1, 25,0, 27,4, 48,2, 50,3, 52,2, 67,8, 106,2, 111,7, 125,6, 127,2, 129,1, 129,5, 129,8, 130,0, 123,7, 149,8, 171,2; ESI-MS *m/z* 394,1 [M+H]⁺; HRMS Calc. para C₁₉H₂₁NO₄SCI [M+H]⁺ *m/z* 394,0883, encontrado 394,0880.

25 Ejemplo de referencia 8

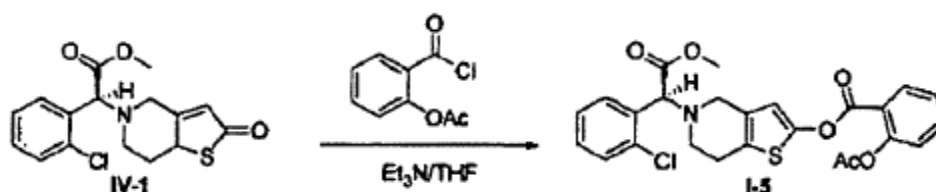
2-(2-butanoiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-4**)



30 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4, se hizo reaccionar 2-(2-clorofenil)-2-(2-oxo-7,7a-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(2H,4H,6H)-il)-acetato de (2S)-metilo (**IV-1**) (86 mg) con anhídrido butírico (90 μl), para preparar 2-(2-butanoiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-cloroacetil)-acetato de (S)-metilo (**I-4**) (51 mg). Rendimiento 49%, ee 96,3% (las condiciones de análisis HPLC quiral eran las mismas que las del ejemplo 4), $[\alpha]_D^{20} = +32,00^\circ$ (c 0,50, MeOH); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,00 (t, 3 H, *J* = 5,2 Hz), 1,74 (q, 2 H, *J* = 5,2 Hz), 2,47-2,5 (m, 2 H), 2,76-2,78 (m, 2 H), 2,86-2,89 (m, 2 H), 3,53 (d, 1 H, *J* = 14,3 Hz), 3,65 (d, 1 H, *J* = 14,2 Hz), 3,72 (s, 3 H), 4,90 (s, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 7,24-7,69 (m, 4 H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 13,5, 18,2, 25,0, 35,8, 48,2, 50,3, 52,1, 67,9, 111,8, 125,7, 127,1, 129,2, 129,4, 129,8, 130,0, 133,8, 134,7, 149,7, 170,4, 171,2, ESI-MS *m/z* 408,1 [M+H]⁺ HRMS Calc. para C₂₀H₂₃NO₄SCI [M+H]⁺ *m/z* 408,1035, encontrado 408,1036.

Ejemplo de referencia 9

2-(2-(2-acetoxibenzoi)loxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-5**)



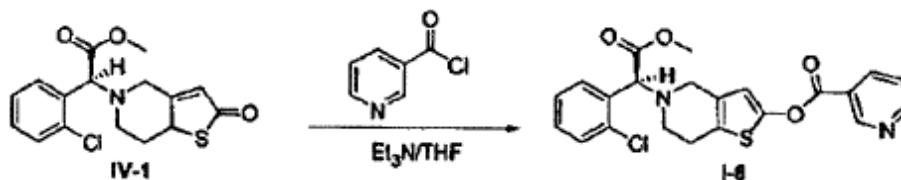
Se disolvieron 338 mg de 2-(2-clorofenil)-2-(2-oxo-7,7a-dihidro-7,7a-dihidro-7H-piridin-5(2H,4H,6H)-il)-acetato de (2S)-metilo (**IV-1**) en 15 ml de tetrahidrofurano, se añadieron gota a gota 0,83 ml de trietilamina y se agitó durante 10 minutos, y después se añadieron 600 mg de cloruro acetilsalicílico y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3), se concentró, se evaporó y se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1), para obtener 2-(2-(2-acetoxibenzoiloxi)-6,7-dihidro-7,7a-dihidro-7H-piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-5**) (280 mg). Rendimiento: 56%, ee = 96,1% (condiciones de análisis HPLC quiral: Chiralpak IC 4,6 mm x 250 mm, temperatura de la columna: 25°C; fase móvil: 85% de n-hexano/15% de tetrahidrofurano/0,1% de dietilamina; caudal: 0,5 ml/min; y longitud de onda de detección: UV 254 nm), $[\alpha]_D^{20} = +14,00^\circ$ (c 0,50, CHCl₃); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,34 (s, 3 H), 2,79-2,81 (m, 2 H), 2,90-2,93 (m, 2 H), 3,54-3,66 (m, 2 H), 4,93 (s, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 7,14-7,36 (m, 4 H), 7,39-8,15 (m, 4 H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 20,93, 24,93, 48,04, 50,12, 52,12, 67,65, 112,61, 117,34, 118,97, 121,66, 124,09, 126,14, 127,12, 129,35, 129,45, 129,79, 129,92, 130,71, 132,13; 134,71, 135,73, 149,32, 151,12, 161,32, 169,47, 171,17; ESI-MS m/z 500 [M+H]⁺, 522 [M+Na]⁺; HRMS Calc. Para C₂₅H₂₃NO₆Cl [M+H]⁺ m/z 500,0931, encontrado 500,0935.

5

10

15 Ejemplo de referencia 10

2-(2-nicotinoiloxi-6,7-dihidro-7,7a-dihidro-7H-piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-6**)



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9, 2-(2-clorofenil)-2-(2-oxo-7,7a-dihidro-7,7a-dihidro-7H-piridin-5(2H,4H,6H)-il)-acetato de (2S)-metilo (**IV-1**) (338 mg) se hizo reaccionar con cloruro de nicotinoil (512 mg), para preparar 2-(2-nicotinoiloxi-6,7-dihidro-7,7a-dihidro-7H-piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-6**) (173 mg). Rendimiento: 39%, pf 92-94°C, ee = 97,7% (condiciones de análisis HPLC quiral: Chiralpak IC 4,6 mm x 250 mm; temperatura de la columna: 25°C; fase móvil 50% de n-hexano/50% de isopropanol/0,1% de dietilamina; caudal: 0,8 ml/min y longitud de onda de detección: UV 254 nm), $[\alpha]_D^{20} = +34,00^\circ$ (c 0,50, MeOH); ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2,80-2,82 (m, 2 H), 2,91-2,93 (m, 2 H), 3,58 (d, 1 H, J = 14,3 Hz), 3,69 (d, 1 H, J = 14,3 Hz (M, 4 H), 7,69 (m, 1 H), 8,38-8,41 (m, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,84 (m, 1 H), 9,34 (m, 1 H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 24,93, 48,05, 50,24, 52,11, 67,73, 112,43, 123,47, 124,66, 126,33, 127,11, 129,32, 129,43, 129,78, 129,89, 133,59, 134,68, 137,54, 162,17, 171,16; ESI-MS m/z 443,1 [M+H]⁺, 465,1 [M+Na]⁺; HRMS Calc. Para C₂₂H₂₀N₂O₄Cl [M+H]⁺ m/z 443,0839, encontrado 443,0832.

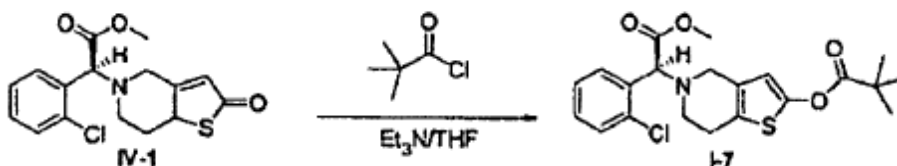
20

25

Ejemplo de referencia 11

2-(2-pivaloiloxi-6,7-dihidro-7,7a-dihidro-7H-piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-7**)

30 Procedimiento de Preparación (1)

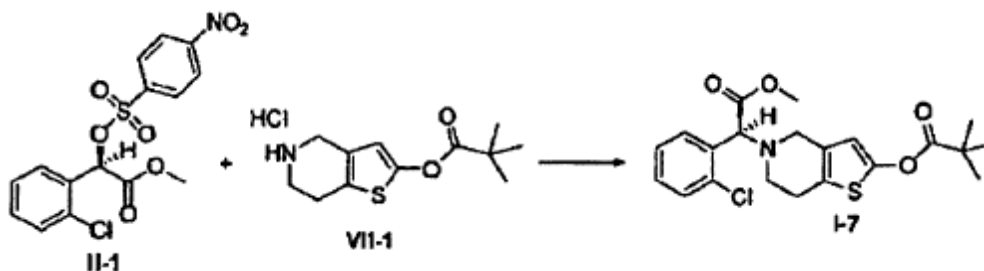


Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9, se hizo reaccionar 2-(2-clorofenil)-2-(2-oxo-7,7a-dihidro-7,7a-dihidro-7H-piridin-5(2H,4H,6H)-il)-acetato de (2S)-metilo (**IV-1**) (338 mg) con cloruro de pivaloil (738 μl), para preparar 2-(2-pivaloiloxi-6,7-dihidro-7,7a-dihidro-7H-piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-7**) (360 mg). Rendimiento: 85%, pf: 105-107°C, ee = 99,1% (las condiciones de análisis por HPLC quiral fueron las mismas que las del Ejemplo 5), $[\alpha]_D^{20} = +38,00^\circ$ (c 0,50, MeOH); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (s, 9 H), 2,77-2,79 (m, 2 H), 2,87-2,88 (m, 2 H), 3,53 (d, 1 H, J = 14,2 Hz), 3,65 (d, 1 H, J = 14,2 Hz), 3,72 (s, 3 H), 4,90 (s, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 7,23-7,69 (m, 4 H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 24,93, 26,95, 39,09, 48,12, 50,29, 52,09, 67,77, 111,39, 125,53,

35

127,10, 129,01, 129,38, 129,76, 129,92, 133,73, 134,68, 150,08, 171,20, 175,17; ESI-MS m/z 422,2 $[M+H]^+$; HRMS Calc. para $C_{21}H_{25}NO_4SCI$ $[M+H]^+$ m/z 422,1198, encontrado 422,1193.

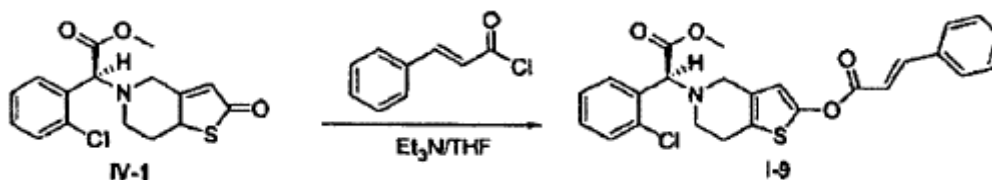
Procedimiento de preparación (2)



5 58,1 mg (0,15 mmol) de 2-(2-clorofenil)-2-(4-nitrofenilsulfonilo)-acetato de (R)-metilo (**II-1**), 47 mg (0,17 mmol) de hidrocloreto de 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il pivalato (**VII-1**) (preparado siguiendo el procedimiento descrito en la patente de EE.UU n° 5.190.938) y 38 mg (0,38 mmol) de bicarbonato de potasio a 5 ml de acetonitrilo. La reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche. Después de dejar reposar la solución de reacción, se separó por filtración el material insoluble y se evaporó el disolvente a presión reducida. Después de la cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo:acetato de etilo = 4:1), se obtuvo 2-(2-pivaloiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H-il)-2 -(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-7**) (43 mg). Rendimiento 69%.

Ejemplo de referencia 12

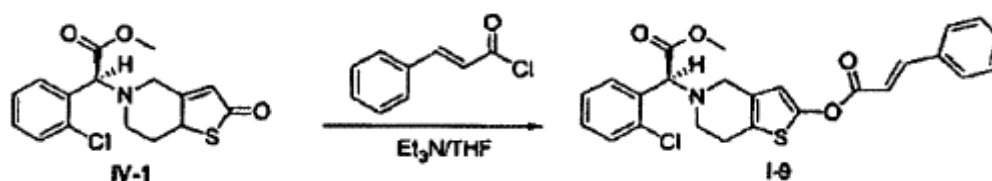
2-(2-(2,2-dimetilbutanoilo)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-8**)



15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, 2-(2-clorofenil)-2-(2-oxo-7,7a-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(2H,4H,6H-il)-il)-acetato de (S)-metilo (**IV-1**) (338 mg) se hizo reaccionar con cloruro de 2,2-dimetilbutanoilo (824 μ l), para preparar 2-(2-(2,2-dimetilbutanoilo)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-8**) (326 mg). Rendimiento: 75%, pf: 98-100°C, ee = 99,5% (las condiciones de análisis por HPLC quiral eran las mismas que las del ejemplo 5), $[\alpha]_D^{20} = +36,00^\circ$ (c 0,50, MeOH); 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,88 (t, 3 H, $J = 7,4$ Hz), 1,26 (s, 6H), 1,64 (q, 2 H, $J = 7,3$ Hz), 2,76-2,78 (m, 2 H), 2,87-2,88 (m, 2 H), 3,53 (d, 1 H, $J = 14,3$ Hz), 3,65 (d, 1 H, $J = 14,3$ Hz), 3,71 (s, 3 H), 4,90 (s, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 7,22-7,69 (m, 4 H); ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 9,2, 24,47, 24,99, 33,32, 43,11, 48,16, 50,31, 52,11, 67,82, 111,49, 125,59, 127,11, 129,10, 129,40, 129,78, 129,95, 133,78, 174,73; ESI-MS m/z 436,2 $[M+H]^+$; HRMS Calc. para $C_{22}H_{27}NO_4SCI$ $[M+H]^+$, m/z 436,1352, encontrado 436,1349.

Ejemplo de referencia 13

25 2-(2-cinamoilo-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-9**)

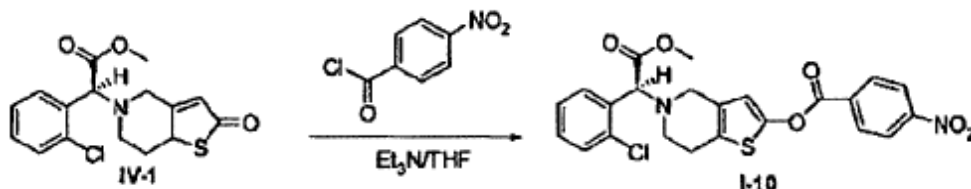


30 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9, 2-(2-clorofenil)-2-(2-oxo-7,7a-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(2H,4H,6H-il)-il)-acetato de (2S)-metilo (**IV-1**) (338 mg) se hizo reaccionar con cloruro de cinamoilo (1,0 g), para preparar 2-(2-cinamoilo-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-9**) (162 mg). Rendimiento: 35%, pf: 122-124°C, ee = 98,7% (condiciones de análisis HPLC quiral: Chiralpak IC 4,6 mm x 250 mm, temperatura de la columna: 25°C; fase móvil: 90% n-hexano/10 % tetrahydrofuran/0,1% dietilamina; caudal: 0,5 ml/min y longitud de onda de detección: UV 254 nm), $[\alpha]_D^{20} = +14,00^\circ$ (c 0,50, $CHCl_3$); 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ

2,79-2,81 (m, 2 H), 2,89-2,90 (m, 2 H), 3,51 (d, 1 H, $J = 18,3$ Hz), 3,63 (d, 1 H, $J = 20,3$ Hz), 3,72 (s, 3 H), 4,92 (4 H), 6,35 (s, 1 H), 6,56 (d, 1 H, $J = 15,9$ Hz), 7,24-7,32 (m, 2 H), 7,39-7,42 (m, 4 H), 7,55-7,58 (m, 2 H), 7,69-7,71 (m, 1 H), 7,85 (d, 1 H, $J = 15,9$ Hz); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 25,01, 48,17, 50,36, 52,15, 67,83, 111,78, 116,04, 125,84, 127,15, 128,36, 128,66, 128,99, 129,44, 129,81, 130,90, 133,98, 134,72, 147,39, 163,69, 171,20; ESI-MS m/z 468,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 490,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{SCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 468,1032, encontrado 468,1036.

Ejemplo de referencia 14

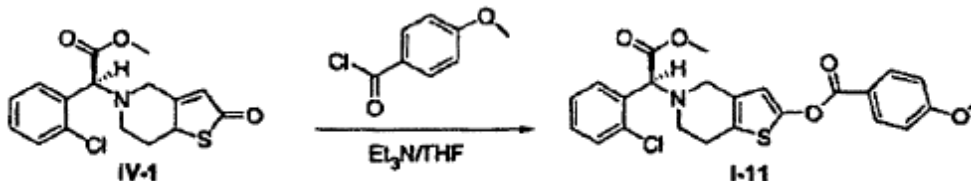
2-(2-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-10**)



10 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9, 2-(2-clorofenil)-2-(2-oxo-7,7a-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(2H,4H,6H)-il)-acetato de (2S)-metilo (**IV-1**) (338 mg) se hizo reaccionar con cloruro de p-nitrobenzoilo (1,13 g), para preparar 2-(2-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-10**) (125 mg). Rendimiento: 26%, pf: 100-102°C, ee = 100% (condiciones de análisis HPLC quiral: Chiralpak IC 4,6 mm x 250 mm; temperatura de la columna: 25°C; fase móvil 50% n-hexano/50 % isopropanol/0,1% dietilamina; caudal: 0,5 ml/min y longitud de onda de detección: UV 254 nm), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30,00^\circ$ (c 0,50, MeOH); ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,82-2,84 (m, 2 H), 2,91-2,95 (m, 2 H), 3,59 (d, 1 H, $J = 14,3$ Hz), 3,69 (d, 1 H, $J = 14,3$ Hz), 3,73 (s, 3 H), 4,95 (s, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 7,26-7,70 (m, 4 H), 8,18 (s, 4 H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 25,14, 29,76, 48,17, 49,76, 50,38, 51,15, 51,69, 52,28, 67,37, 67,86, 112,66, 123,86, 126,68, 127,26, 129,53, 129,85, 130,00, 131,39, 133,69, 133,98, 134,84, 149,27, 151,08, 161,75, 171,35; ESI-MS m/z 487,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS Calc. Para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{SCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 487,0736, encontrado 487,0731.

Ejemplo de referencia 15

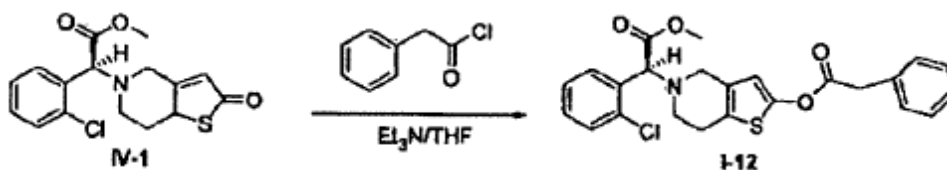
20 2-(2-(4-metoxibenzoiloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-11**)



25 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9, 2-(2-clorofenil)-2-(2-oxo-7,7a-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(2H,4H,6H)-il)-acetato de (2S)-metilo (**IV-1**) (338 mg) se hizo reaccionar con cloruro de p-metoxibenzoilo (1,02 g), para preparar 2-(2-(4-metoxibenzoiloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-11**) (142 mg). Rendimiento: 30%, ee = 96,9% (las condiciones de análisis por HPLC quiral eran las mismas que las del ejemplo 14), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26,00^\circ$ (c 0,50, MeOH); ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,79-2,90 (m, 4 H), 3,59-3,66 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,92 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 6,92-6,95 (m, 2 H), 7,26-7,68 (m, 4 H), 8,06-8,09 (m, 2 H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 25,05, 48,15, 50,36, 52,09, 55,49, 67,85, 111,86, 113,62, 114,14, 120,66, 121,24, 125,79, 127,13, 129,43, 129,79, 129,95, 132,31, 132,77, 133,78, 134,69, 149,95, 163,17, 164,58, 171,22; ESI-MS m/z 472,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 494,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{SCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 472,0993, encontrado 472,0985.

30 Ejemplo de referencia 16

2-(2-fenilacetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-12**)

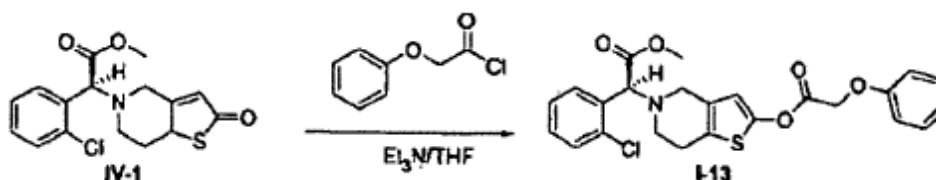


35 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9, 2-(2-clorofenil)-2-(2-oxo-7,7a-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(2H,4H,6H)-il)-acetato de (2S)-metilo (**IV-1**) (338 mg) se hizo reaccionar con cloruro de fenilacetilo (796 μl), para preparar 2-(2-fenilacetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-12**) (210 mg). Rendimiento: 46%, ee = 93,5% (las condiciones de análisis HPLC quiral eran las mismas que en el ejemplo 4), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$

= +14,00 (c 0,50, MeOH); $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2,75-2,77 (m, 2 H), 2,86-2,88 (m, 2 H), 3,52 (d, 1 H, $J = 14,3$ Hz), 3,63 (d, 1 H, $J = 14,3$ Hz), 3,71 (s, 3 H), 3,82 (s, 2 H), 4,89 (s, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 7,23-7,41 (m, 8H), 7,64-7,68 (m, 1 H); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 24,98, 29,69, 40,87, 48,13, 50,29, 52,13, 67,80, 111,90, 125,81, 127,13, 127,45, 128,72, 129,14, 129,26, 129,43, 129,80, 129,92, 132,75, 133,70, 134,71, 149,62, 168,30, 171,25; ESI-MS m/z 456,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 478,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ HRMS Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{SCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 456,1041, encontrado 456,1036.

Ejemplo de referencia 17

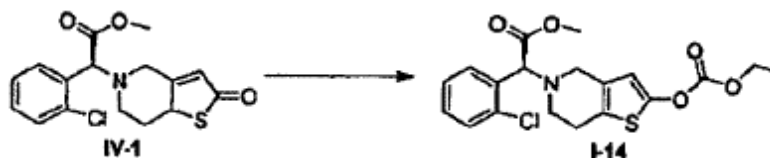
2-(2-(fenoxiacetoxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-13**)



10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, 2-(2-clorofenil)-2-(2-oxo-7,7a-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(2H,4H,6H)-il)-acetato de (2S)-metilo (**IV-1**) (169 mg) se hizo reaccionar con cloruro de fenoxiacetilo (456 mg), para preparar 2-(2-(fenoxiacetoxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-13**) (85 mg). Rendimiento: 36%, pf: 104-106°C, ee = 89% (las condiciones de análisis por HPLC quiral eran las mismas que en el ejemplo 4), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +32,00^\circ$ (c 0,50, MeOH); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2,77-2,78 (m, 2 H), 2,86-2,90 (m, 2 H), 3,53 (d, 1 H, $J = 14,3$ Hz), 3,65 (d, 1 H, $J = 14,3$ Hz), 3,71 (s, 3 H), 4,82 (s, 2 H), 4,90 (s, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 6,92-6,95 (m, 2 H), 6,99-7,04 (m, 1 H), 7,24-7,42 (m, 5 H), 7,65-7,68 (m, 1 H); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 24,95, 48,07, 15
50,23, 52,15, 65,14, 67,72, 112,41, 114,40, 122,13, 126,14, 127,15, 129,29, 129,48, 129,65, 129,83, 129,93, 133,58, 165,88, 171,17; ESI-MS m/z 472,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 494,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{SCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 472,0993, encontrado 472,0985.

Ejemplo de referencia 18

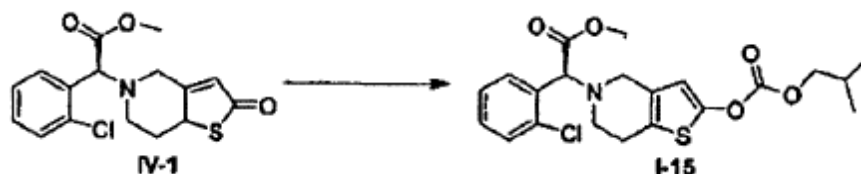
2-(2-(etoxicarboniloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-14**)



20 2-(2-clorofenil)-2-(2-oxo-7,7a-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(2H,4H,6H)-il)-acetato de (2S)-metilo (**IV-1**) (85 mg) se disolvió en 10 ml de tetrahydrofurano anhidro, y se añadieron 0,141 ml de trietilamina a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. A continuación, se añadieron gota a gota 0,167 ml de cloroformiato de etilo a 0°C. Después de la adición, la solución de reacción se volvió una solución turbia de color amarillo claro a partir de una solución transparente de color rojo oscuro. Se retiró el baño de hielo y se calentó la reacción a 10°C durante 1 hora. A continuación se añadieron 0,07 ml de trietilamina y 0,1 ml de cloroformiato de etilo en un baño de hielo a 0°C. Se retiró el baño de hielo y se calentó la reacción a 10°C durante 1 hora, en la que las materias primas desaparecieron sustancialmente. Se añadió agua (20 ml), se extrajo la solución de reacción con acetato de etilo (30 ml x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente para dar un producto en bruto, que se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 40: 3) para obtener 2-(2-(etoxicarboniloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-14**) (77 mg). Rendimiento 75%, pf: 42-44°C, ee = 97,3% (las condiciones de análisis por HPLC quiral eran las mismas que las del ejemplo 4), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +40,00^\circ$ (c 0,50, MeOH); $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,37 (t, 3 H, $J = 7,2$ Hz), 2,76-2,78 (m, 2 H), 2,86-2,90 (m, 2 H), 3,52 (d, 1 H, $J = 14,2$ Hz), 3,64 (d, 1 H, $J = 14,3$ Hz), 3,72 (s, 3 H), 4,32 (q, 2 H, $J = 7,1, 14,3$ Hz), 4,90 (s, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 7,24-7,68 (m, 4 H); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 14,4, 25,4, 48,4, 50,5, 52,4, 65,7, 68,1, 112,7, 126,2, 127,4, 129,7, 129,8, 130,1, 130,2, 134,0, 135,0, 152,9, 157,3, 171,5; ESI-MS m/z 410,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 432,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{SCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 410,0836, encontrado 410,0829.

Ejemplo de referencia 19

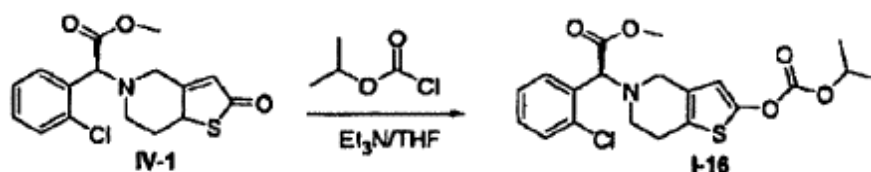
2-(2-(isobutoxicarboniloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-15**)



5 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 18, se hizo reaccionar 2-(2-clorofenil)-2-(2-oxo-7,7a-dihidro-7H-benzotieno[3,2-c]piridin-5(2H,4H,6H)-il)-acetato de (2S)-metilo (**IV-1**) (85 mg) con cloroformiato de isobutilo (0,229 ml), para preparar 2-(2-(isobutoxicarboniloxi)-6,7-dihidro-7H-benzotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-15**) (75 mg). Rendimiento 69%, ee = 95,5% (las condiciones de análisis por HPLC quiral eran las mismas que las del ejemplo 4), $[\alpha]_D^{20} = +16,00^\circ$ (c 0,50, MeOH); $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,98 (d, 6H, $J = 6,7$ Hz), 2,01-2,05 (m, 1 H), 2,76-2,78 (m, 2 H), 2,86-2,90 (m, 2 H) (d, 1 H, $J = 14,3$ Hz), 3,64 (d, 1 H, $J = 14,4$ Hz), 3,72 (s, 3 H), 4,25 (d, 2 H, $J = 6,6$ Hz), 4,90 (s, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 7,26-7,42 (m, 4 H); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 19,1, 25,4, 28,0, 48,4, 50,5, 52,4, 68,1, 75,6, 112,6, 126,1, 127,4, 129,7, 129,8, 130,1, 130,2, 134,0, 135,0, 150,8, 153,0, 171,5; ESI-MS m/z 460,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{SCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 438,1150, encontrado 438,1142.

10 Ejemplo de referencia 20

2-(2-(isopropoxycarboniloxi)-6,7-dihidro-7H-benzotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-16**)

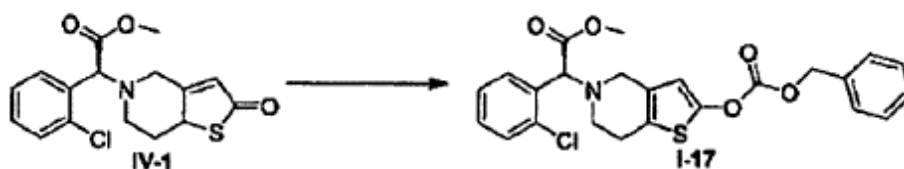


15 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 18, se hizo reaccionar 2-(2-clorofenil)-2-(2-oxo-7,7a-dihidro-7H-benzotieno[3,2-c]piridin-5(2H,4H,6H)-il)-acetato de (2S)-metilo (**IV-1**) (85 mg) con cloroformiato de isopropilo (0,23 ml), para preparar 2-(2-(isopropoxycarboniloxi)-6,7-dihidro-7H-benzotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato (**I-16**) (100 mg). Rendimiento: 94%, ee = 97,5% (las condiciones de análisis por HPLC quiral eran las mismas que las del ejemplo 4), $[\alpha]_D^{20} = +34,00^\circ$ (c 0,50, MeOH); $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,36 (d, 6H, $J = 6,2$ Hz), 2,77-2,78 (m, 2 H), 2,86-2,89 (m, 2 H), 3,52 (d, 1 H, $J = 14,2$ Hz), 3,64 (d, 1 H, $J = 14,3$ Hz), 3,72 (s, 3 H), 4,90 (s, 1 H), 4,93-5,01 (m, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 7,24-7,68 (m, 4 H); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 21,6, 25,4, 48,1, 50,3, 52,1, 67,8, 73,9, 112,2, 125,7, 127,1, 129,4, 129,8, 129,9, 130,3, 133,7, 134,7, 150,5, 152,0, 171,2; ESI-MS m/z 424,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{SCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 424,0989, encontrado 424,0985.

20

Ejemplo de referencia 21

2-(2-(benciloxycarboniloxi)-6,7-dihidro-7H-benzotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-17**)

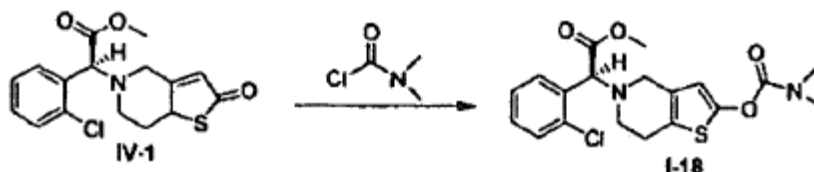


25 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 18, se hizo reaccionar 2-(2-clorofenil)-2-(2-oxo-7,7a-dihidro-7H-benzotieno[3,2-c]piridin-5(2H,4H,6H)-il)-acetato de (2S)-metilo (**IV-1**) (85 mg) con cloroformiato de bencilo (0,25 ml), para preparar 2-(2-(benciloxycarboniloxi)-6,7-dihidro-7H-benzotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-17**) (97 mg). Rendimiento 82%, ee = 93,7% (las condiciones de análisis HPLC quiral eran las mismas que las del ejemplo 4), $[\alpha]_D^{20} = +12,00^\circ$ (c 0,50, CHCl_3); $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2,76-2,78 (m, 2 H), 2,86-2,90 (m, 2 H), 3,52 (d, 1 H, $J = 14,4$ Hz), 3,63 (d, 1 H, $J = 14,4$ Hz), 3,72 (s, 3 H), 4,90 (s, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 6,30 (s, 1 H), 7,24-7,42 (m, 4 H); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 25,1, 48,1, 50,3, 52,1, 67,8, 70,9, 112,5, 126,0, 127,0, 127,1, 128,6, 128,7, 128,9, 129,4, 129,5, 129,8, 129,9, 133,7, 134,3, 150,4, 152,6, 171,2; ESI-MS m/z 472,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 494,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{SCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 472,0996, encontrado 472,0985.

30

Ejemplo de referencia 22

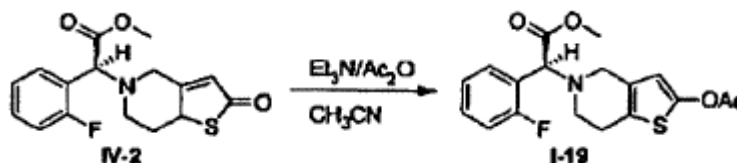
2-(2-(N,N-dimetilcarbamoiloxi)-6,7-dihidro-7H-benzotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-18**)



En un baño de hielo, se añadió hidruro sódico (20 mg, 60%) a 6 ml de N,N-dimetilformamida anhidra, a la que se añadieron a continuación 169 mg de 2-(2-clorofenil)-2-(2-oxo-7,7a-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(2H,4H,6H)-il)-acetato de (2S)-metilo (**IV-1**). La reacción se calentó de manera natural a temperatura ambiente, se agitó durante 1 h, y después se enfrió a 0°C. Se añadieron lentamente gota a gota 200 µl de cloruro de N,N-dimetilcarbamoiloxi. La reacción se calentó de manera natural a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas, y en este momento, la TLC demostró que las materias primas desaparecieron sustancialmente. La solución de reacción se vertió en agua (30 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3) y la fase orgánica se secó para obtener un producto bruto, que se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo:acetato de etilo = 40 : 3), para obtener 2-(2-(N,N-dimetilcarbamoiloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-18**) (95 mg). Rendimiento: 45%, pf 96-98°C, ee = 93,5% (las condiciones de análisis por HPLC quiral eran las mismas que en el ejemplo 10), $[\alpha]_D^{20} = +34^\circ(c\ 0,50, \text{MeOH})$; $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2,73-2,76 (m, 2 H), 2,85-2,89 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H) 3,52 (d, 1 H, 14,3 Hz), 3,63 (d, 1 H, $J = 14,3$ Hz), 3,72 (s, 3 H), 4,91 (s, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 7,26-7,69 (m, 4 H); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 25,03, 36,37, 36,88, 48,18, 50,40, 52,12, 67,87, 111,48, 125,38, 127,12, 129,09, 129,37, 129,76, 129,95, 130,56, 133,80, 134,34, 134,68, 151,04, 171,27; ESI-MS m/z 409,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{SCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 409,0992, encontrado 409,0989.

Ejemplo de referencia 23

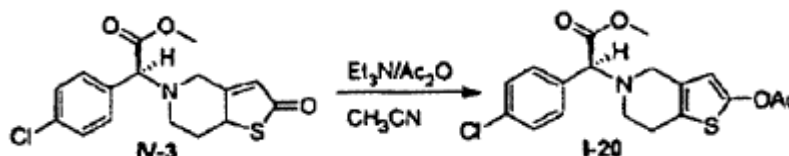
2-(2-acetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-fluorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-19**)



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4, se hizo reaccionar 2-(2-fluorofenil)-2-(2-oxo-7,7a-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(2H,4H,6H)-il)-acetato de (2S)-metilo (**IV-2**) (100 mg) con anhídrido acético (63 µl), para preparar 2-(2-acetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-fluorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-19**) (98,0 mg). Rendimiento 86%. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2,26 (s, 3 H), 2,47-2,97 (m, 4 H), 3,64 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,80 (s, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 7,07-7,59 (m, 4 H); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 20,7, 24,9, 48,0, 50,0, 52,2, 64,3, 111,9, 115,5, 115,8, 124,4, 124,5, 125,6, 129,0, 130,0, 130,1, 130,2, 130,3, 149,6, 159,3, 162,6, 167,7, 171,0; ESI-MS m/z 364,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{SF}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 364,1019, encontrado 364,1029.

Ejemplo de referencia 24

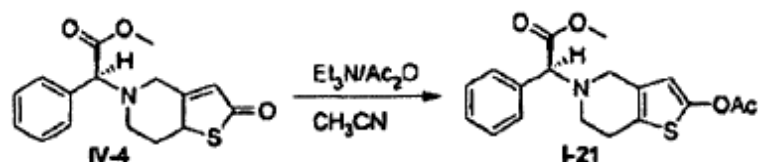
2-(2-acetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(4-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-20**)



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4, se hizo reaccionar 2-(4-clorofenil)-2-(2-oxo-7,7a-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(2H,4H,6H)-il)-acetato de (2S)-metilo (**IV-3**) (100 mg) con anhídrido acético (63 µl), para preparar 2-(2-acetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(4-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-20**) (110 mg). Rendimiento 97%. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2,27 (s, 3 H), 2,65-2,78 (m, 4 H), 3,53 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 4,30 (s, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 7,33-7,46 (m, 4 H); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 20,7, 24,7, 48,1, 50,4, 52,2, 71,9, 111,9, 125,7, 128,9, 130,1, 134,3, 134,4, 149,6, 167,7, 171,4; ESI-MS m/z 380,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{SCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 380,0723, encontrado 380,0735.

Ejemplo de referencia 25

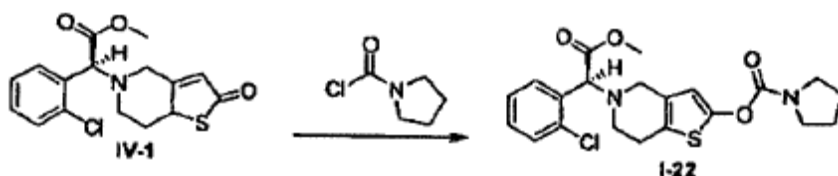
2-(2-acetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-fenil-acetato de (S)-metilo (**I-21**)



5 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4, 2-fenil-2-(2-oxo-7,7α-dihidrotieno[3,2-c] piridin-5(2H,4H,6H)-il)-acetato de (2S)-metilo (100 mg) se hizo reaccionar con anhídrido acético (63 μl), para preparar 2-(2-acetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-fenil-acetato de (S)-metilo (**I-21**) (108 mg). Rendimiento 93%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,26 (s, 3 H), 2,47-2,91 (m, 4 H), 3,54 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 4,32 (s, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 7,25-7,69 (m, 5 H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 20,7, 24,4, 48,1, 50,3, 52,2, 72,5, 111,9, 128,7, 128,9, 167,7; ESI-MS *m/z* 346,1 [M+H]⁺; HRMS calc. para C₁₈H₂₀NO₄S [M+H]⁺ *m/z* 346,113, encontrado 346,1125.

Ejemplo de referencia 26

2-(2-(pirrolidin-1-carboniloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-22**)

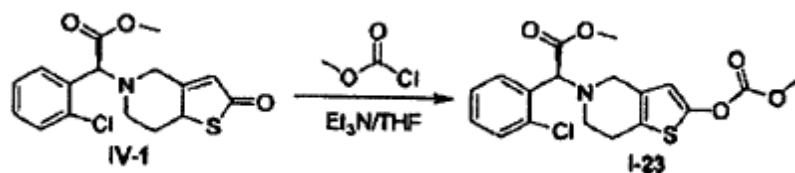


10 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22, se hizo reaccionar 2-(2-clorofenil)-2-(2-oxo-7,7α-dihidrotieno[3,2-c] piridin-5(2H,4H,6H)-il)-acetato de (2S)-metilo (**IV-1**) (84 mg) con cloruro de pirrolidina-1-carbonilo (70 μl), para preparar 2-(2-(pirrolidina-1-carboniloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-22**) (50 mg). Rendimiento: 46%, ee = 80,1% (condiciones de análisis HPLC quiral: Chiralpak IC 4,6 mm x 250 mm; temperatura de la columna: 25°C; fase móvil: 50% n-hexano/50% isopropanol/0,1% dietilamina; caudal: 0,5 ml/min, longitud de onda de detección: UV 254 nm), [α]_D²² = +19,0° (c 1,0, MeOH); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,87-2,04 (m, 4 H), 2,62-2,75 (m, 2 H), 2,77-2,89 (m, 2 H), 3,44-3,54 (m, 5 H), 3,61-3,76 (m, 4 H), 4,89 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 7,22-7,40 (m, 4 H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 24,9, 25,1, 25,7, 29,7, 46,3, 46,6, 48,2, 50,4, 52,1, 67,9, 111,5, 125,2, 127,1, 128,6, 129,1, 129,3, 129,7, 130,0, 133,9, 134,7, 151,0, 151,8, 171,3; ESI-MS *m/z* 435,1 [M+H]⁺; HRMS calc. para C₂₁H₂₄N₂O₄SCl [M+H]⁺ *m/z* 435,1145, encontrado 435,1148.

15

Ejemplo de referencia 27

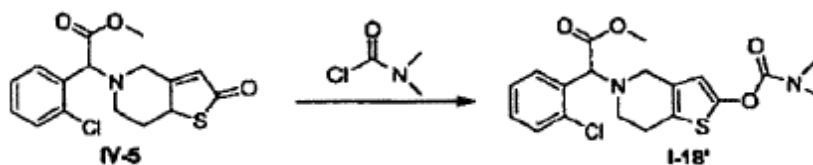
20 2-(2-(metoxicarboniloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-23**)



25 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 18, se hizo reaccionar 2-(2-clorofenil)-2-(2-oxo-7,7α-dihidrotieno[3,2-c] piridin-5(2H,4H,6H)-il)-acetato de (2S)-metilo (**IV-1**) (108,5 mg) con 0,1 ml de cloroformiato de metilo, para preparar 2-(2-(metoxicarboniloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-23**) (86 mg). Rendimiento: 68%, ee = 97,0% (las condiciones de análisis de HPLC quiral eran las mismas que las del ejemplo 4), [α]_D²⁰ = +24,00° (c 0,50, CHCl₃); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,75-2,78 (m, 2 H), 2,83-2,90 (m, 2 H), 3,47-3,68 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 4,90 (s, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 7,23-7,68 (m, 4 H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 25,1, 48,1, 50,3, 52,1, 55,8, 67,8, 112,6, 126,0, 127,1, 129,4, 129,6, 129,8, 129,9, 133,7, 134,7, 150,4, 153,3, 171,2; ESI-MS *m/z* 396,1 [M+H]⁺. HRMS calc. para C₁₈H₁₉NO₅SCl [M+H]⁺ *m/z* 396,0672, encontrado 396,0675.

30 Ejemplo de referencia 28

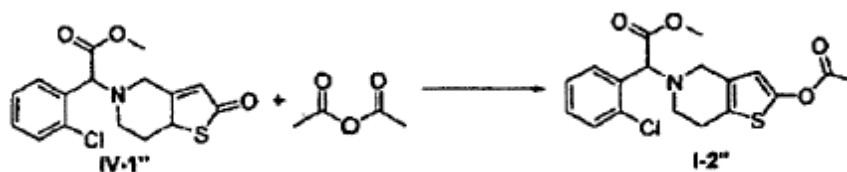
2-(2-(N,N-dimetilcarbamoiloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenilo)-acetato de (R,S)-metilo (**I-18'**)



5 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22, 2-(R,S)-2-(2-clorofenil)-2-(2-oxo-7,7 α -dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(2H,4H,6H)-il)-acetato de metilo (**IV-5**) (169 mg) se hizo reaccionar con cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (200 μ l) para preparar 2-(2-(N,N-dimetilcarbamoilo)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (R,S)-metilo (**I-18'**) (185 mg). Rendimiento: 87%. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2,73-2,76 (m, 2 H), 2,85-2,90 (m, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 3,52 (d, 1 H, $J = 14,3$ Hz), 3,62 (d, 1 H, $J = 14,3$ Hz), 3,72 (s, 3 H), 4,91 (s, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 7,26-7,69 (m, 4 H); ESI-MS m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 29

2-(2-acetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil) -acetato de (R,S)-metilo (**I-2''**)



10 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4, 2-(R,S)-2-(2-clorofenil-7,7 α -dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(2 H,4H,6H)-il)-acetato de metilo (**IV-1''**) (650 mg) se hizo reaccionar con anhídrido acético (1 ml), para preparar 2-(2-acetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (R,S)-metilo (**I-2''**) (670 mg). Rendimiento 92%. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2,26 (s, 3 H), 2,76 (d, 2 H, $J = 5,4$ Hz), 2,90 (d, 2 H, $J = 5,0$ Hz), 3,55 (d, 1 H, $J = 14,2$ Hz), 3,64 (d, 1 H, $J = 14,2$ Hz), 3,72 (s, 3 H), 4,90 (s, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 7,25-7,68 (m, 4 H); ESI-MS m/z 380,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 30

Hidrocloreto de 2-(2-acetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (hidrocloreto de **I-2**)

20 103 mg de 2-(2-acetoxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-2**) se disolvieron en 6 ml de éter dietílico y se agitó en un baño de hielo con sal a -10°C . Se añadió lentamente gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en etanol saturado (0,2 ml) hasta que el sistema alcanzó aproximadamente un pH de 2, en el que precipitó inmediatamente un sólido blanco. Se agitó durante 5 min, se dejó reposar, se filtró rápidamente bajo una atmósfera de nitrógeno y se lavó con una cantidad adecuada de éter dietílico. El sólido resultante se secó al vacío para obtener el hidrocloreto de **I-2** (101 mg, sólido blanco). Rendimiento: 90%, intervalo de fusión: $100-120^\circ\text{C}$.

25 Ejemplo de referencia 31

Hidrocloreto de 2-(2-pivaloiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (hidrocloreto de **I-7**)

30 65 mg de 2-(2-pivaloiloxi-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (**I-7**) se disolvieron en 4 ml de éter dietílico y se agitó en un baño de hielo con sal a -10°C . Se añadió lentamente gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en etanol saturado (0,2 ml) hasta que el sistema alcanzó aproximadamente un pH de 2, en el que precipitó inmediatamente un sólido blanco. Se agitó durante 5 min, se dejó reposar, se filtró rápidamente bajo una atmósfera de nitrógeno y se lavó con una cantidad adecuada de éter dietílico. El sólido resultante se secó al vacío para obtener el hidrocloreto de **I-7** (65 mg, sólido granular). Rendimiento: 92%, punto de fusión: $135-137^\circ\text{C}$; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (s, 9 H), 3,08 (s, 2 H), 3,44-3,51 (m, 2 H), 3,82 (s, 4 H), 1 H), 4,34 (s, 1 H), 5,59 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 7,44-7,50 (m, 3 H), 8,36 (d, 1 H, $J = 7,2$ Hz).

Ejemplo de referencia 32

Hidrocloreto de 2-(2-(2,2-dimetilbutanoiloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)-metilo (hidrocloreto de **I-8**)

40 63 mg de 2-(2-(2,2-dimetilbutanoiloxi)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-2-acetato de (S)-metilo (**I-8**) se disolvieron en 4 ml de éter dietílico y se agitó en un baño de hielo con sal a -10°C . Se añadió lentamente gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en etanol saturado (0,2 ml) hasta que el sistema alcanzó aproximadamente pH 2, en el que precipitó inmediatamente un sólido blanco. Se agitó durante 5 minutos, luego se

dejó reposar, se filtró rápidamente bajo una atmósfera de nitrógeno, y se lavó con una cantidad adecuada de éter dietílico. El sólido resultante se secó al vacío para obtener el hidrocloreto de **I-8** (60 mg, sólido granular blanco). Rendimiento: 88%, punto de fusión: 133-135°C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,91 (t, 3 H, *J* = 7,6 Hz), 1,29 (s, 6 H), 1,69 (q, 2 H, *J* = 7,4 Hz), 3,08 (s, 1 H), 3,48 (m, 2 H), 3,83 (s, 4 H), 4,35 (s, 1 H), 5,59 (s, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 7,44-7,50 (m, 3 H), 8,36 (d, 1 H, *J* = 6,84 Hz).

Ejemplo 33

Prueba de actividad contra la aglutinación plaquetaria

Agentes y preparados: se utilizó sulfato de clopidogrel como referencia positiva. La referencia positiva y los compuestos de ensayo (preparados en los ejemplos anteriores) se formularon en CMC-Na al 0,5% (carboximetilcelulosa sódica) en suspensiones para administración a animales.

Animales: ratas SD macho, pesaron aproximadamente 250 g, y fueron suministradas por Shanghai Super-B & K Laboratorio Animal Corp. Ltd. n° de certificado animal: 2008001605451, y n° de licencia: SCXK (Hu); SCXK (Hu) 2008-0016.

Instrumentos: una centrifugadora (centrifugadora 80-2 bench top de baja velocidad), un aparato de medida automático de aglutinación de plaquetas (aparato de medida de coagulación/aglutinación de plaquetas STELLEXLG-PAPER-I) y otros.

Procedimientos: El ensayo de actividad farmacológica de los compuestos de la presente invención para la aglutinación plaquetaria se realizó siguiendo el método turbidimétrico de Born (*Nature*, 1962, 194(4832): 927). Se añadió una sustancia activadora de aglutinación, difosfato de adenosina (ADP), a un plasma rico en plaquetas (PRP), y se agitó para permitir que las plaquetas se aglutinaran. La aglutinación de plaquetas dio lugar al cambio de densidad óptica, que pudo ser detectado por un espectrómetro. Este experimento puede emplearse para evaluar el efecto de aglutinación plaquetaria inducido por los compuestos de ensayo administrados *in vivo* o *in vitro*.

Ensayo de actividad contra la aglutinación de plaquetas: se administró sulfato de clopidogrel a ratas SD macho de aproximadamente 250 g de peso y los agentes de ensayo (suspensiones homogéneas en CMC-Na al 0,5% a una concentración de 1 mg/ml) por sonda oral a una dosis de 10 mg/kg o 3 mg/kg, y el blanco de referencia se administró con el mismo volumen de CMC-Na al 0,5% por sonda oral. Después de 2 horas, se recogieron muestras de sangre de las cavidades oculares de las ratas usando citrato de sodio al 3,8% como anticoagulante a una relación de sangre completa a anticoagulante de 9:1, y se centrifugaron a 1.000 rpm durante 7 min para preparar un plasma rico en plaquetas). El PRP se ajustó con un plasma pobre en plaquetas (PPP) para mantener los recuentos de plaquetas a 2×10^6 /ml. El PRP se tomó en un vaso de ensayo y se incubó a 37°C durante 10 min. La transmisión de luz se ajustó a 0% con PRP y al 100% con PPP para cada medición. Empleando ADP (con una concentración final de 5 μM) como inductor, los porcentajes de aglutinación de plaquetas se midieron por el método turbidimétrico usando un medidor de aglutinación de plaquetas, y se compararon estadísticamente mediante la prueba de la t. La inhibición de la aglutinación plaquetaria se calculó mediante la ecuación: inhibición de aglutinación plaquetaria (%) = $[1 - (\text{porcentaje de aglutinación en el tubo con la dosis} / \text{porcentaje de aglutinación en el tubo de referencia})] \times 100\%$.

Resultados: la inhibición de la aglutinación plaquetaria después de la administración oral de los compuestos de ensayo a las ratas se determina por el método turbidimétrico, y algunos resultados de los ensayos se muestran en la Tabla 1. Los resultados demuestran que la mayoría de los compuestos de ensayo presentan una actividad contra la aglutinación plaquetaria más potente que el clopidogrel, y los compuestos de configuración (S) (p. ej. **I-2**, ejemplo 5) presentan una inhibición de la aglutinación plaquetaria más potente que los correspondientes enantiómeros de configuración (R) (p. ej., **I-2'**, ejemplo 6) y mezclas racémicas (p. ej., **I-2''**, ejemplo 29).

Tabla 1. Inhibición de la aglutinación plaquetaria tras la administración oral de compuestos de la prueba a ratas

Compuestos de la prueba	Dosis (mg/kg)	Animales (n)	Inhibición de aglutinación (%)
Blanco de referencia	—	6	—
Sulfato de Clopidogrel	10	6	79,6
	3	6	15,4
I-1 (Ejemplo de ref. 4)	3	6	41,1
I-2 (Ejemplo 5)	10	6	83,5

ES 2 637 993 T3

	3	6	69,9
I-2' (Ejemplo de ref. 6)	10	6	55,3
	3	6	27,1
I-2" (Ejemplo de ref. 29)	10	6	78,5
	3	6	43,92
I-3 (Ejemplo de ref. 7)	3	6	38,4
I-4 (Ejemplo de ref. 8)	3	6	46,2
I-5 (Ejemplo de ref. 9)	3	6	55,1
I-6 (Ejemplo de ref. 10)	3	6	31,3
I-7 (Ejemplo de ref. 11)	3	6	41,9
I-8 (Ejemplo de ref. 12)	3	6	35,7
I-9 (Ejemplo de ref. 13)	3	6	30,3
I-10 (Ejemplo de ref. 14)	3	6	36,8
I-11 (Ejemplo de ref. 15)	3	6	13,6
I-12 (Ejemplo de ref. 16)	3	6	18,3
I-13 (Ejemplo de ref. 17)	3	6	10,1
I-14 (Ejemplo de ref. 18)	3	6	62,9
I-15 (Ejemplo de ref. 19)	3	6	45,3
I-16 (Ejemplo de ref. 20)	3	6	52,7
I-18 (Ejemplo de ref. 22)	3	6	48,2
I-19 (Ejemplo de ref. 23)	3	6	63,5
I-20 (Ejemplo de ref. 24)	3	6	17,6
I-21 (Ejemplo de ref. 25)	3	6	9,1
I-22 (Ejemplo de ref. 26)	3	6	20,3
I-18' (Ejemplo de ref. 28)	3	6	29,8

Ejemplo 34

Investigaciones sobre farmacocinética y biodisponibilidad del compuesto I-2 en ratas

Antecedentes de la investigación: se ha publicado (*Thromb. Haemost.*, 2000, 84: 891; *Drug Metab. Rev.* 2005, 37 (Supl. 2): 99) que el metabolismo oxidativo del clopidogrel *in vivo* por el sistema enzimático hepático P450 produce

en primer lugar el intermedio metabólico 2-(2-oxo-7,7a-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(2H,4H,6H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (2S)-metilo (tiolactona **IV-1**, véase el ejemplo 3 para la preparación del mismo), y a continuación el compuesto **IV-1** es metabolizado más rápidamente en el metabolito farmacológicamente activo. Por lo tanto, el compuesto **IV-1** es útil como indicador para la producción del metabolito activo de clopidogrel (*Drug Metab. Disp.* 2002, 30: 1288).

Objetivos experimentales: (1) se investigan las curvas de concentración en el plasma-tiempo del compuesto **I-2**, clopidogrel, y su metabolito **IV-1** una vez se administra a las ratas respectivamente con el compuesto **I-2** y clopidogrel por sonda oral, para estimar los parámetros farmacocinéticos correspondientes, evaluar las características farmacocinéticas del compuesto **I-2** y clopidogrel en ratas, determinar la conversión del compuesto **I-2** en el metabolito **IV-1** y el grado de conversión y comparar los respectivos grados de conversión del compuesto **I-2** y clopidogrel al metabolito **IV-1**; y (2) se investigan las curvas de concentración en el plasma-tiempo del compuesto **IV-1** después de la administración a las ratas por inyección intravenosa, para estimar los parámetros farmacocinéticos correspondientes y evaluar la biodisponibilidad absoluta del metabolito **IV-1** producido por el metabolismo respectivo de compuesto **I-2** y clopidogrel en las ratas.

Procedimientos: ratas SD macho de 210-230 g de peso se dividieron en 3 grupos al azar, el grupo del compuesto **I-2**, el grupo de sulfato de clopidogrel y el grupo de compuesto **IV-1**. Las ratas estuvieron en ayunas durante la noche, pero se les dejó libre acceso al agua. Después de 10 h, (1) al grupo del compuesto **I-2** se le administró el compuesto **I-2** por sonda oral en un volumen de 8 ml/kg a una concentración de 1,14 mg/ml a una dosis de 24 µmol/kg y se recogieron muestras de sangre del plexo retroorbitario en ratas antes de la dosis (0 h) y a las 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la dosis; (2) al grupo de sulfato de clopidogrel se le administró sulfato de clopidogrel por sonda oral en un volumen de 8 ml/kg a una concentración de 1,26 mg/ml a una dosis de 24 µmol/kg y se recogieron muestras de sangre del plexo retroorbitario en ratas antes de la dosis (0 h) y a las 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la dosis; y (3) al grupo del compuesto **IV-1** se le administró el compuesto **IV-1** por inyección intravenosa en un volumen de 5 ml/kg a una concentración de 0,54 mg/ml a una dosis de 8 µmol/kg y se recogieron muestras del plexo retroorbitario en ratas antes de la dosis (0 h) y a las 0,083, 0,167, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la dosis. Los plasmas se aislaron después de tratamiento con un anticoagulante y un estabilizador, se procesaron las muestras de plasma y se midieron las concentraciones de compuesto **I-2**, clopidogrel y compuesto **IV-1** en los plasmas por LC-MS/MS. Las condiciones de la cromatografía y del MS se muestran en las tablas 2 y 3.

Tabla 2. Condiciones de la cromatografía para muestras y patrón interno (diazepam)

Cromatografía en columna	ACE 3,0 * 50 mm, 5 µm, C18, P/NO: ACE-121-0503		
	Tiempo (min)	Fase A: agua + 0,1% de ácido fórmico	Fase B: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico
Fase móvil	0-0,5	75%	25%
	0,5-1,5	75%→5%	25%→95%
	1,5-3,0	5%	95%
	3,0-3,2	5%→75%	95%→25%
	3,2-4,0	75%	25%
	Caudal	0,5 ml/min	
Inyector	10° C		
Columna	35° C		
Válvula de inyección	Total time	Posición	
	2,0	B	
	3,2	A	
Tiempo de retención (min)	Compuesto I-2: 2,66 min; Clopidogrel: 2,70 min; Compound IV-1: 2,60 min y diazepam: 2,50 min		

Tabla 3. Condiciones de la SM para muestras y patrón interno (diazepam)

Muestra	Compuesto IV-	Clopidogrel	Compuesto	Diazepam
Fuente de iones	ESI			
Polaridad	Positiva			
Modo Scan	Q1, Q3, MRM			
Gas nebulizador	2,72 atm. (40 psi)			
Gas calentador	2,72 atm. (40 psi)			
Cortina antigás	1,36 atm. (20 psi)			
Voltaje de atomización	5.000 V			
Desaglutinación	56 V	53 V	60 v	105 v
Gas de colisión	36 ev	23 ev	23 ev	42 ev
Temperatura	500			
m/z del par iónico	338,2/154,9	322,0/212,0	380,0/212,0	285,3/154,0

5 Resultados: en las tablas 4, 5 y 6 se muestran los datos de concentración en el plasma-tiempo tras la administración de los agentes de ensayo a las ratas SD. (Nota: NA es no disponible). Los resultados demuestran que (1) una vez se administra 24 $\mu\text{mol/kg}$ de compuesto I-2 por sonda oral a las 3 ratas SD, el compuesto **IV-1** generado por el metabolismo tiene una vida media de eliminación de $t_{1/2} = 2,19 \pm 1,68$ h, un área AUC_{0-t} bajo la curva concentración en el plasma-tiempo de 197 ± 124 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$, un área $\text{AUC}_{0-\infty}$ bajo la curva de concentración en el plasma-tiempo de 211 ± 119 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$, un tiempo máximo de $T_{\text{max}} = 1,17 \pm 0,764$ h, una concentración máxima de $C_{\text{max}} = 67,2 \pm 42,3$ $\mu\text{g/l}$, y una biodisponibilidad absoluta del 24,6%; (2) una vez se administra 24 $\mu\text{mol/kg}$ de sulfato de clopidogrel por sonda oral a las 3 ratas SD, el compuesto **IV-1** generado por el metabolismo tiene una vida media de eliminación de $t_{1/2} = 2,48 \pm 0,466$ h, un área AUC_{0-t} bajo la curva de concentración en el plasma-tiempo de $29,0 \pm 11,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$, un área $\text{AUC}_{0-\infty}$ bajo la curva concentración en el plasma-tiempo de $32,2 \pm 10,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$, un tiempo máximo $T_{\text{max}} = 0,583 \pm 0,382$ h, una concentración máxima $C_{\text{max}} = 6,93 \pm 3,36$ $\mu\text{g/l}$, y una biodisponibilidad absoluta de 3,63%; y 3) una vez se administra 8 $\mu\text{mol/kg}$ de compuesto **IV-1** por inyección intravenosa a las 3 ratas SD, el compuesto **IV-1** tiene una vida media de eliminación de $t_{1/2} = 1,06 \pm 0,364$ h, un área AUC_{0-t} bajo la curva de concentración en el plasma-tiempo de $266 \pm 37,6$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$, un área $\text{AUC}_{0-\infty}$ bajo la curva de concentración en el plasma-tiempo de $268 \pm 38,3$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$, un tiempo máximo de $T_{\text{max}} = 0,0830$ h y una concentración máxima de $C_{\text{max}} = 671 \pm 128$ $\mu\text{g/l}$.

20 Tabla 4. Datos de concentración- tiempo (ng/ml) del compuesto **IV-1** en el plasma tras la administración del compuesto **I-2** a ratas SD por sonda oral

Animal nº	Tiempo (h)								
	0	0,25	0,5	1	2	4	6	8	24
#1	0	35,5	53,0	65,4	115	32,4	8,59	5,74	ND
#10	NA	19,4	29,2	34,7	19,6	11,8	4,25	1,56	ND
#11	NA	22,5	51,9	37,7	16,6	12,6	18,9	6,12	ND
Media	—	25,8	44,7	45,9	50,4	18,9	10,6	4,47	—
\pm D.T.	—	8,54	13,4	16,9	56,0	11,7	7,53	2,53	—

Tabla 5. Datos de concentración- tiempo (ng/ml) del compuesto **IV-1** en el plasma tras la administración de sulfato de clopidogrel a ratas SD por sonda oral

Animal nº	Tiempo (h)									
	0	0,25	0,5	1	2	4	6	8	24	
#5	0	8,99	10,3	10,8	7,57	4,70	3,15	0,895	ND	
#12	NA	4,73	4,46	4,38	4,27	2,48	1,35	0,887	ND	
#13	NA	4,18	5,27	5,09	3,21	2,69	2,87	0,924	ND	
Media	—	5,97	6,68	6,76	5,02	3,29	2,46	0,902	—	
± D.T.	—	2,63	3,16	3,52	2,27	1,23	0,969	0,0195	—	

5

Tabla 6. Datos de concentración-tiempo (ng/ml) del compuesto **IV-1** en el plasma tras inyección intravenosa del compuesto **IV-1** a ratas SD

Animal nº	Tiempo (h)									
	0	0,083	0,167	0,5	1	2	4	6	8	24
#5	0	696	317	108	51,0	10,9	3,94	1,29	ND	ND
#12	0	785	417	129	49,3	9,06	2,87	0,977	ND	ND
#13	0	533	311	107	37,3	9,74	2,02	1,06	ND	ND
Media	0	671	348	115	45,9	9,90	2,94	1,11	—	—
± D.T.	0	128	59,5	12,4	7,47	0,930	0,962	0,162	—	—

10

Los parámetros farmacocinéticos estimados una vez que se administra a las ratas SD los agentes de ensayo se muestran en las Tablas 7, 8 y 9. (Nota: en las tablas 7, 8 y 9, se supone que el compuesto **I-2** o clopidogrel puede estar totalmente convertido en el compuesto **IV-1** en el cálculo de la separación CL_{tot} y el volumen aparente de distribución V_z del compuesto **IV-1**, y por lo tanto la dosificación en la fórmula de cálculo es la del compuesto **I-2** o clopidogrel equivalente al compuesto **IV-1**)

Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos del metabolito (Compuesto **IV-1**) tras la administración del compuesto **I-2** a ratas SD por sonda oral

Equivalente de 8,1 mg/kg	$C_{máx}$ ($\mu\text{g/l}$)	$T_{máx}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)	Cl_{tot} (l/h/kg)	V_z (l/kg)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$)
#1	115	2,00	1,07	23,7	36,6	338	342
#10	34,7	1,00	1,37	75,0	148	105	108
#11	51,9	0,500	4,12	44,0	261	147	184
Media	67,2	1,17	2,19	47,6	149	197	211
± D.T.	42,3	0,764	1,68	25,8	112	124	119

Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos del metabolito (Compuesto **IV-1**) tras la administración de sulfato de clopidogrel a ratas SD por sonda oral

Equivalente de 8,1 mg/kg	C _{máx} (µg/l)	T _{máx} (h)	T _{1/2} (h)	Cl _{tot} (l/h/kg)	V ₂ (l/kg)	AUC _{0-t} (µg·h/l)	AUC _{0-∞} (µg·h/l)
5#	10,8	1,00	1,95	181	510	42,2	44,7
12#	4,73	0,250	2,65	331	1267	21,1	24,5
13#	5,27	0,500	2,83	294	1199	23,7	27,6
Media	6,93	0,583	2,48	269	992	29,0	32,2
± D.T.	3,36	0,382	0,466	77,9	419	11,5	10,9

Tabla 9. Parámetros farmacocinéticos del compuesto **IV-1** tras la inyección intravenosa de compuesto **IV-1** a ratas SD por sonda oral

Compuesto 2,7 mg/kg	C _{máx} (µg/l)	T _{máx} (h)	T _{1/2} (h)	Cl _{tot} (l/h/kg)	V ₂ (l/kg)	AUC _{0-t} (µg·h/l)	AUC _{0-∞} (µg·h/l)
7#	696	0,0830	1,30	10,0	18,8	266	269
8#	785	0,0830	1,25	8,84	15,9	304	306
9#	533	0,0830	0,643	11,8	10,9	229	229
Media	671	0,0830	1,06	10,2	15,2	266	268
± D.T.	128	0	0,364	1,49	3,98	37,6	38,3

Conclusiones: (1) una vez administradas las dosis a las ratas por sonda oral, el compuesto **I-2** puede convertirse en el metabolito intermedio principal (compuesto **IV-1**) de clopidogrel; y (2) por sonda oral, el grado de conversión del compuesto **I-2** en el metabolito **IV-1** es más de 5 veces mayor que el del sulfato de clopidogrel y la biodisponibilidad absoluta del metabolito **IV-1** producido por el metabolismo del compuesto **I-2** es también más de 5 veces mayor que la del metabolito **IV-1** producido por el metabolismo del sulfato de clopidogrel.

Los resultados anteriores de la investigación sugieren que la biodisponibilidad del metabolito intermedio del compuesto **I-2** es significativamente mayor que la del clopidogrel, de manera que la producción de su metabolito activo es también significativamente mayor que la de clopidogrel y, por lo tanto, cabe esperar que el riesgo de efectos secundarios tales como el sangrado del agente antiaglutinante plaquetario puede reducirse mientras se consigue un rápido inicio de acción y una gran eficacia, disminuyendo significativamente la dosis del agente.

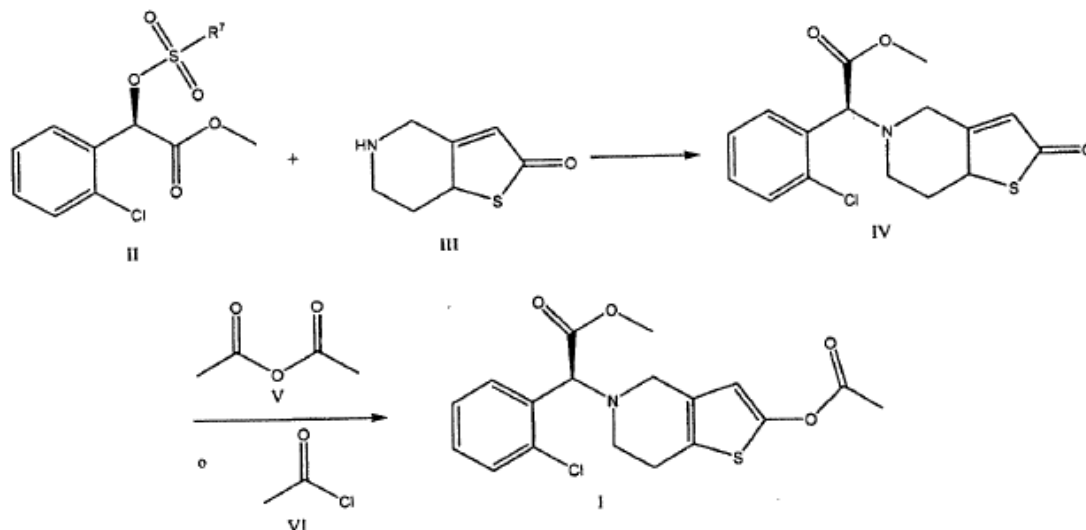
Ejemplo de referencia 35

Comprimido

Se mezclaron el compuesto **I-2** (50 g) preparado en el ejemplo 5, hidroxipropilmetilcelulosa E (150 g), almidón (200 g), una cantidad adecuada de Povidona K30 y estearato de magnesio (1 g), se granularon y se elaboraron comprimidos.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un derivado ópticamente activo de 2-hidroxitetrahidropiridina, en donde dicho derivado es 2-(2-acetoxi-6,7-dihidrotiemo[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)metilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende las siguientes reacciones:



5

en donde R^7 es un alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, fenilo, o un fenilo sustituido en Z, en el que Z es un alquilo C_{1-3} , halo, ciano, nitro o trifluorometilo y está en la posición 2, 3 o 4 del anillo de fenilo;

que comprende específicamente las siguientes etapas:

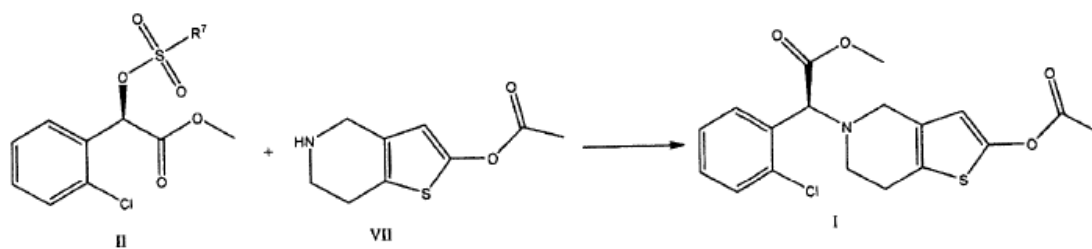
10 (1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III o una de sus sales en presencia de una base, para obtener un compuesto de fórmula IV o una de sus sales, donde el disolvente empleado es uno o más seleccionados entre benceno, tolueno, cloroformo, n-hexano, ciclohexano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, éter metil t-butilico, tetracloruro de carbono, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, metanol, etanol, acetona, tetrahidrofurano, éter dietílico, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo; la base utilizada se selecciona de trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato potásico o bicarbonato sódico; la temperatura de reacción va de -20°C a 100°C ; y la sal del compuesto de fórmula III se selecciona de hidrocloreto, p-toluensulfonato, acetato, sulfato, fosfato, trifluorometansulfonato, oxalato, metansulfonato, bencensulfonato o hidrobromuro; y

20 (2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV o una de sus sales con un compuesto de fórmula V o un compuesto de fórmula VI en presencia de una base, para obtener el compuesto de fórmula I; donde el disolvente de reacción empleado es uno o más seleccionados de benceno, tolueno, cloroformo, n-hexano, ciclohexano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, éter metil t-butilico, tetracloruro de carbono, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, metanol, etanol, acetona, tetrahidrofurano, éter dietílico, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, o sulfóxido de dimetilo; la base utilizada se selecciona de trietilamina, hidruro sódico, hidruro potásico, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, diisopropiletilamina, diisopropilamida de litio, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato sódico, t-butóxido potásico o t-butóxido sódico; y la temperatura de reacción va de -20°C a 100°C .

25 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde en la etapa (1), dicho disolvente de reacción es uno o más seleccionados de N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo o diclorometano; y dicha temperatura de reacción va de 10°C a 60°C .

30 3. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde en la etapa (2), dicho disolvente de reacción es uno o más seleccionados de tetrahidrofurano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida; y dicha temperatura de reacción va de 0°C a 50°C .

4. Un procedimiento para preparar un derivado ópticamente activo de de 2-hidroxitetrahidropiridina, en donde dicho derivado es 2-(2-acetoxi-6,7-dihidrotiemo[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-(2-clorofenil)-acetato de (S)metilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende las siguientes reacciones:



en donde R^7 es un alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, fenilo, o un fenilo sustituido en Z, en el que Z es un alquilo C_{1-3} , halo, ciano, nitro o trifluorometilo y está en la posición 2, 3 o 4 del anillo de fenilo;

que comprende específicamente las siguientes etapas:

- 5 hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III o una de sus sales en presencia de una base, para obtener un compuesto de fórmula I, donde el disolvente empleado es uno o más seleccionados entre benceno, tolueno, cloroformo, n-hexano, ciclohexano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, éter metil t-butílico, tetracloruro de carbono, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, metanol, etanol, acetona,
- 10 selecciona de trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato potásico o bicarbonato sódico; la temperatura de reacción va de -20°C a 100°C ; y la sal del compuesto de fórmula VII se selecciona de hidrocloreto, p-toluensulfonato, acetato, sulfato, fosfato, trifluorometansulfonato, oxalato, metansulfonato, bencensulfonato o hidrobromuro.

5. El procedimiento según la reivindicación 4, en donde dicho disolvente es uno o más seleccionados de N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo o diclorometano; y la temperatura de reacción va de 10°C a 60°C .
- 15

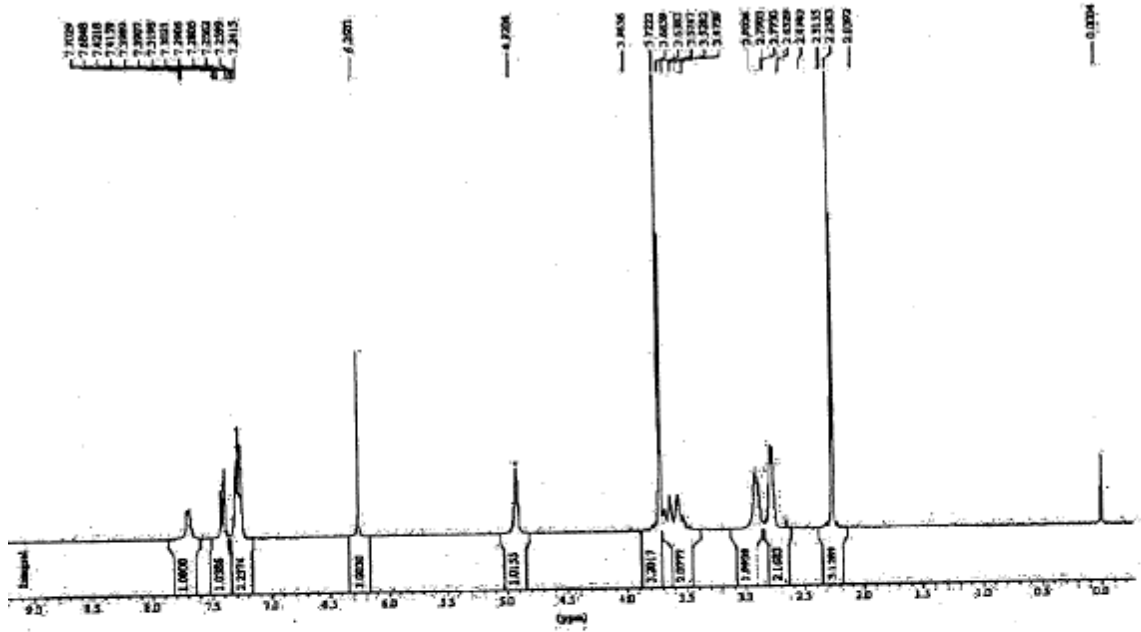


Fig. 1

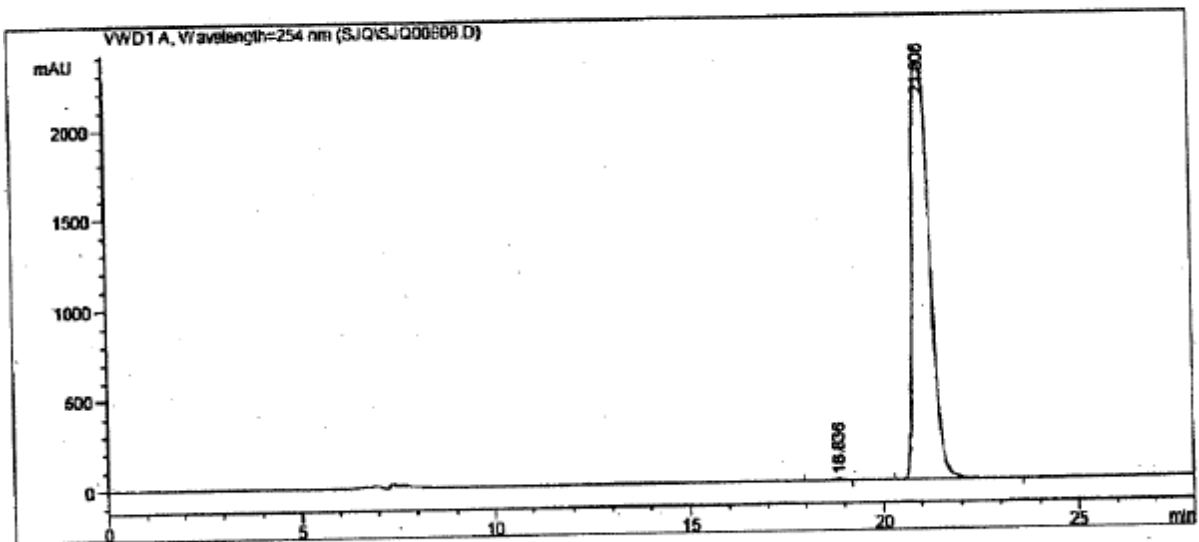


Fig. 2

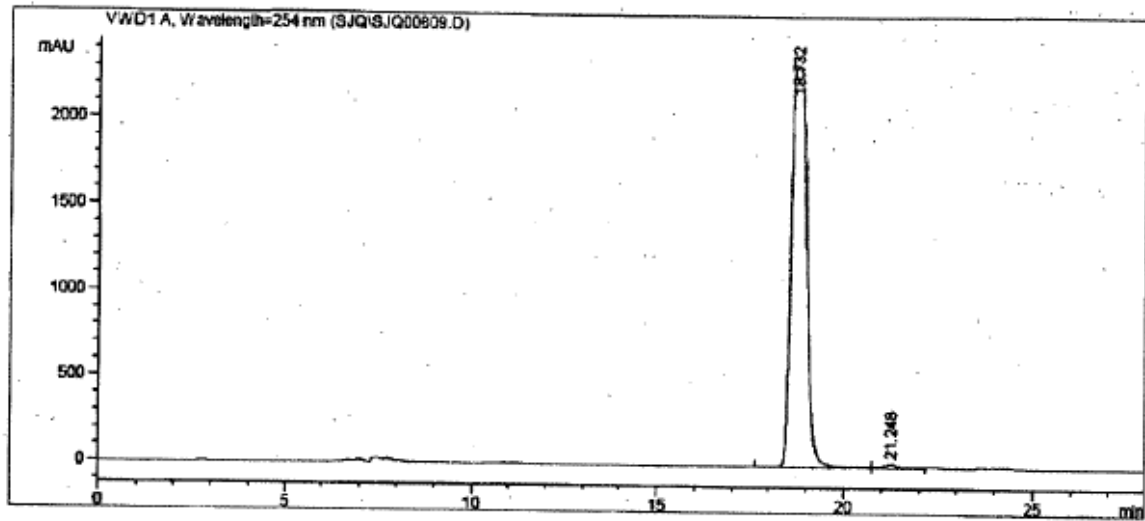


Fig. 3

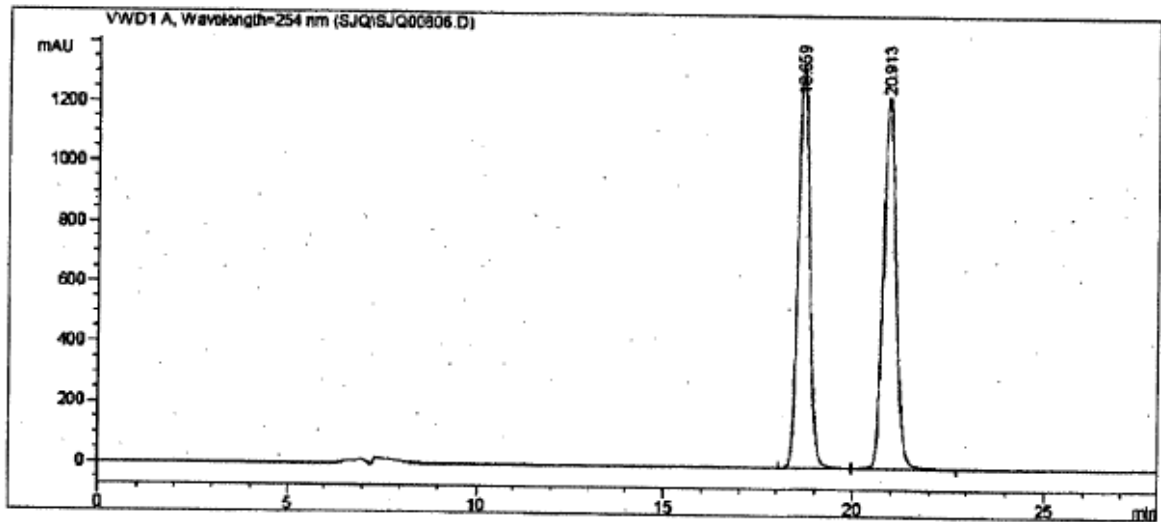


Fig. 4