

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 494 390**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 273/01 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2009 E 09757185 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 2300462**

54 Título: **Derivados macrocíclicos de urea y de sulfamida como inhibidores de TAFIa**

30 Prioridad:

06.06.2008 EP 08290520

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

15.09.2014

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**KALLUS, CHRISTOPHER;
BROENSTRUP, MARK;
EVERS, ANDREAS;
GLOBISCH, ANJA;
SCHREUDER, HERMAN y
WAGNER, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 494 390 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 macrocíclicos de urea y de sulfamida como inhibidores de TAFIa

5 La invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula I que inhiben la enzima TAFIa (inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina activada), a un procedimiento para su preparación y a estos compuestos para su uso médico.

10 La enzima TAFIa es producida, por ejemplo, a través de la activación de la trombina a partir del zimógeno, un inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI). La enzima TAFI también se denomina procarboxipeptidasa B plasmática, procarboxipeptidasa U o procarboxipeptidasa R, y es una proenzima similar a la carboxipeptidasa B (L. Bajzar, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000, páginas 2511 - 2518).

15 Durante la formación de un coágulo se genera trombina como producto final de la cascada de la coagulación, e induce la conversión del fibrinógeno plasmático soluble en una matriz de fibrina insoluble. Al mismo tiempo, la trombina activa al inhibidor de la fibrinólisis endógeno TAFI. Por tanto, el TAFI activado (TAFIa) se produce durante la formación de trombos y la lisis del zimógeno TAFI mediante la acción de la trombina; la trombosmodulina, en un complejo con la trombina, aumenta este efecto aproximadamente 1250 veces. El TAFIa escinde aminoácidos básicos en el extremo carboxi de fibrina. La pérdida de las lisinas carboxi-terminales como
20 sitios de unión para el plasminógeno conduce, entonces, a la inhibición de la fibrinólisis. Unos inhibidores eficaces de la TAFIa evitan la pérdida de estos sitios de unión de lisina de alta afinidad para el plasminógeno y, de esta manera, ayudan a la fibrinólisis endógena por la plasmina: los inhibidores de TAFIa tienen efectos profibrinolíticos.

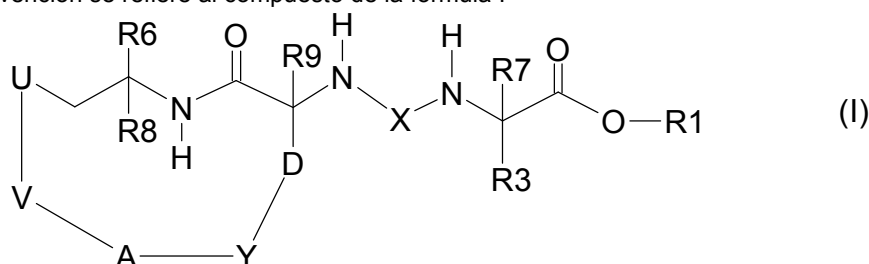
25 Para mantener la hemostasis en sangre se han desarrollado mecanismos que conducen a la coagulación de la sangre y a la ruptura de coágulos; éstos están en equilibrio. Si un equilibrio alterado favorece la coagulación, la fibrina se produce en mayores cantidades, de forma que los procesos patológicos de la formación de trombos pueden conducir a estados patológicos graves en seres humanos.

30 Al igual que una excesiva coagulación puede conducir a estados patológicos graves provocados por la trombosis, un tratamiento antitrombótico implica el riesgo de sangrado no deseado a través de la alteración de la formación de un tapón hemostático necesario. La inhibición de TAFIa aumenta la fibrinólisis endógena (sin influir en la coagulación y agregación plaquetaria), es decir, el equilibrio alterado se desplaza a favor de la fibrinólisis. Por tanto, es posible contrarrestar la formación de un trombo clínicamente importante y aumentar la lisis de un coágulo preexistente. Por otra parte, no se dificulta la construcción de un tapón hemostático, de forma que, probablemente, no se espera una diatesis hemorrágica (Bouma et al., J. Thrombosis and Haemostasis, 1, 2003, páginas 1566 -
35 1574).

Se han descrito previamente inhibidores de TAFIa en la solicitud internacional WO2005/105781.

40 Los inhibidores de TAFIa de la invención resultan adecuados para un uso profiláctico y terapéutico en seres humanos que padecen trastornos asociados con trombosis, embolias, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos. Se pueden emplear para prevención secundaria y son adecuados para la terapia aguda y a largo plazo.

Por lo tanto, la invención se refiere al compuesto de la fórmula I



45 y/o una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o una sal fisiológicamente tolerada del compuesto de la fórmula I, en la que

X representa -C(O)- o -SO₂-,

U representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH, -C(O)-NH- o -alquileo (C₀-C₄)-,

A representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH, -C(O)-NH- -NH-C(O)- -NR₂- o -alquileo (C₀-C₄)-,

50 V representa 1) -alquileo (C₂-C₉)-, donde el alquileo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con -OH, NH₂ o halógeno,

2) -alquileo (C₁-C₂)-cicloalquil (C₃-C₆)-alquileo (C₁-C₂)-, donde el cicloalquilo está sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R₁₅, o

55 3) -alquilenilo (C₃-C₉)-,

D representa -alquileo (C₁-C₂)-,

ES 2 494 390 T3

5	Y representa	1) un enlace covalente, 2) -cicloalquilo (C ₃ -C ₁₂), donde el cicloalquilo está sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15, 3) -arilo (C ₆ -C ₁₄), donde el arilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15, o 4) Het, donde Het se refiere a un sistema de anillos heterocíclicos de 4 a 15 miembros que tiene de 4 a 15 átomos en el anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas de anillos que están conectados entre sí, y que comprenden, dependiendo del tamaño del anillo, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o diferentes de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, y 10 donde Het está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con un -alquilo (C ₁ -C ₃), halógeno, -NH ₂ , -CF ₃ o -O-CF ₃ ,
15	R1 representa	1) un átomo de hidrógeno, 2) -alquilo (C ₁ -C ₆)-, 3) -alquil (C ₁ -C ₆)-OH, 4) -alquil (C ₀ -C ₄)-cicloalquilo (C ₃ -C ₆)-, 5) -alquil (C ₁ -C ₁₀)-O-C(O)-O-R2, 6) -(CH ₂) _r -arilo (C ₆ -C ₁₄), donde el arilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15, y r es el número entero cero, 1, 2 ó 3, o 20 7) -(CH ₂) _s -Het, donde Het se refiere a un sistema de anillos heterocíclicos de 4 a 15 miembros que tiene de 4 a 15 átomos en el anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas de anillos que están conectados entre sí, y que comprenden, dependiendo del tamaño del anillo, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o diferentes de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, y donde Het está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15, y s es el número entero cero, 1, 2 ó 3,
25	R2 representa	1) -alquilo (C ₁ -C ₆), 2) -(CH ₂) _r -arilo (C ₆ -C ₁₄), donde el arilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15, y r es el número entero cero, 1, 2 ó 3, o 30 3) -alquil (C ₀ -C ₄)-cicloalquilo (C ₃ -C ₆)-,
35	R3 representa	1) -alquileno (C ₂ -C ₆)-NH ₂ , donde el alquileno está sin sustituir o sustituido una, dos, tres o cuatro veces con halógeno, 2) -alquileno (C ₁ -C ₄)-O-alquileno (C ₁ -C ₄)-NH ₂ , 3) -alquileno (C ₁ -C ₄)-SO ₂ -alquileno (C ₁ -C ₄)-NH ₂ , 4) -alquileno (C ₀ -C ₄)-Het, donde Het es como se ha definido anteriormente y está sustituido con -NH ₂ y una, dos o tres veces con R15, 5) -alquileno (C ₀ -C ₄)-cicloalquil (C ₃ -C ₈)-NH ₂ o 6) -alquileno (C ₀ -C ₆)-amina cíclica,
40	R6 representa	1) un átomo de hidrógeno, 2) -alquilo (C ₁ -C ₆), donde el alquilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16, 3) -O-alquilo (C ₁ -C ₆), donde el alquilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16, 4) -alquileno (C ₀ -C ₄)-Het, donde Het es como se ha definido anteriormente, donde el alquileno y Het están sin sustituir o sustituidos independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16, 45 5) -alquileno (C ₀ -C ₄)-arilo, donde el alquileno y el arilo están sin sustituir o sustituidos independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16, o 6) -alquileno (C ₀ -C ₄)-cicloalquilo (C ₃ -C ₈), donde el alquileno y el cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16,
50	R7 representa	un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo (C ₁ -C ₆),
55	R8 representa	un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo (C ₁ -C ₆),
	R9 representa	un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo (C ₁ -C ₆),
	R15 representa	un átomo de hidrógeno, -alquilo (C ₁ -C ₄), -O-CF ₃ , -NH ₂ , -OH, -CF ₃ o halógeno, y
	R16 representa	-O-CF ₃ , -NH ₂ , -OH, -CF ₃ o halógeno.

2) La invención se refiere adicionalmente a un compuesto de la fórmula I, en la que

60	X representa	-C(O)- o -SO ₂ -,
	U representa	un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH, -C(O)-NH- o -alquileno (C ₀ -C ₄)-,
	A representa	un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH, -C(O)-NH- o -alquileno (C ₀ -C ₄)-,
	V representa	1) -alquileno (C ₂ -C ₉)- o 2) -alquilenilo (C ₃ -C ₉)-,
	D representa	-alquileno (C ₁ -C ₂)-,

Y representa	1)	un enlace covalente,
	2)	-cicloalquilo (C ₃ -C ₁₂), donde el cicloalquilo está sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15,
5	3)	-arilo (C ₆ -C ₁₄), donde el arilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15, o
	4)	Het, donde Het se refiere a un sistema de anillos heterocíclicos de 4 a 15 miembros que tiene de 4 a 15 átomos en el anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas de anillos que están conectados entre sí, y que comprenden, dependiendo del tamaño del anillo, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o diferentes de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, y
10		donde Het está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con un -alquilo (C ₁ -C ₃), halógeno, -NH ₂ , -CF ₃ o -O-CF ₃ ,
R1 representa	1)	un átomo de hidrógeno,
	2)	-alquilo (C ₁ -C ₆)-,
15	3)	-alquil (C ₁ -C ₆)-OH,
	4)	-alquil (C ₀ -C ₄)-cicloalquilo (C ₃ -C ₆)-,
	5)	-alquil (C ₁ -C ₁₀)-O-C(O)-O-R2,
	6)	-(CH ₂) _r -arilo (C ₆ -C ₁₄), donde el arilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15, y r es el número entero cero, 1, 2 ó 3, o
20	7)	-(CH ₂) _s -Het, donde Het se refiere a un sistema de anillos heterocíclicos de 4 a 15 miembros que tiene de 4 a 15 átomos en el anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas de anillos que están conectados entre sí, y que comprenden, dependiendo del tamaño del anillo, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o diferentes de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, y donde Het está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15, y s es el número entero cero, 1, 2 ó 3,
25		
R2 representa	1)	-alquilo (C ₁ -C ₆),
	2)	-(CH ₂) _r -arilo (C ₆ -C ₁₄), donde el arilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15, y r es el número entero cero, 1, 2 ó 3, o
30	3)	-alquil (C ₀ -C ₄)-cicloalquilo (C ₃ -C ₆)-,
R3 representa	1)	-alquilenos (C ₂ -C ₆)-NH ₂ , donde el alquilenos está sin sustituir o sustituido una, dos, tres o cuatro veces con halógeno,
	2)	-alquilenos (C ₁ -C ₄)-O-alquilenos (C ₁ -C ₄)-NH ₂ ,
35	3)	-alquilenos (C ₁ -C ₄)-SO ₂ -alquilenos (C ₁ -C ₄)-NH ₂ ,
	4)	-alquilenos (C ₀ -C ₄)-Het, donde Het es como se ha definido anteriormente y está sustituido con -NH ₂ y una, dos o tres veces con R15,
	5)	-alquilenos (C ₀ -C ₄)-cicloalquil (C ₃ -C ₈)-NH ₂ o
	6)	-alquilenos (C ₀ -C ₆)-amina cíclica,
R6 representa	1)	un átomo de hidrógeno,
40	2)	-alquilo (C ₁ -C ₆), donde el alquilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16,
	3)	-O-alquilo (C ₁ -C ₆), donde el alquilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16,
45	4)	-alquilenos (C ₀ -C ₄)-Het, donde Het es como se ha definido anteriormente, donde el alquilenos y Het están sin sustituir o sustituidos independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16,
	5)	-alquilenos (C ₀ -C ₄)-arilo, donde el alquilenos y el arilo están sin sustituir o sustituidos independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16, o
50	6)	-alquilenos (C ₀ -C ₄)-cicloalquilo (C ₃ -C ₈), donde el alquilenos y el cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16,
R7 representa		un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo (C ₁ -C ₆),
R8 representa		un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo (C ₁ -C ₆),
R9 representa		un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo (C ₁ -C ₆),
R15 representa		un átomo de hidrógeno, -alquilo (C ₁ -C ₄), -O-CF ₃ , -NH ₂ , -OH, -CF ₃ o halógeno, y
55	R16 representa	-O-CF ₃ , -NH ₂ , .OH, -CF ₃ o halógeno.

3) La invención se refiere adicionalmente a un compuesto de la fórmula I, en la que

X representa	-C(O)- o -SO ₂ -,
60	U representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH, -C(O)-NH- o -alquilenos (C ₀ -C ₄)-,
	A representa un átomo de oxígeno o -alquilenos (C ₀ -C ₄)-,
	V representa -alquilenos (C ₂ -C ₈)- o -alquilenos (C ₃ -C ₆)-,
	D representa -alquilenos (C ₁ -C ₂)-,
	Y representa 1) un enlace covalente,

- 2) -cicloalquilo (C₃-C₆), donde el cicloalquilo está sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15,
- 3) -arilo (C₆-C₁₄), donde el arilo se selecciona entre el grupo de fenilo, naftilo, antrilo o fluorenilo, y donde el arilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15, o
- 5 4) Het, donde Het se selecciona entre el grupo de acridinilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, benzoimidazolinilo, benzoimidazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalino, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (benzoimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadazino, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridina, tienotiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, y
- 10 donde Het está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con un alquilo (C₁-C₃), halógeno, -NH₂, -CF₃ o -O-CF₃,
- 15 R1 representa 1) un átomo de hidrógeno o
- 2) -alquilo-(C₁-C₄),
- R3 representa 1) -alquileo (C₂-C₆)-NH₂, donde el alquileo está sin sustituir o sustituido una, dos, tres o cuatro veces con halógeno,
- 2) -alquileo (C₁-C₄)-SO₂-alquileo (C₁-C₄)-NH₂ o
- 35 3) -alquileo (C₀-C₄)-Het, donde Het es como se ha definido anteriormente y está sustituido con -NH₂ y una, dos o tres veces con R15,
- R6 representa 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo (C₁-C₆), donde el alquilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16,
- 40 3) -O-alquilo (C₁-C₆), donde el alquilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16,
- 4) -alquileo (C₀-C₄)-Het, donde Het es como se ha definido anteriormente, donde el alquileo y Het están sin sustituir o sustituidos independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16,
- 45 5) -alquileo (C₀-C₄)-arilo, donde el alquileo y el arilo están sin sustituir o sustituidos independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16, o
- 6) -alquileo (C₀-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆), donde el alquileo y el cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16,
- R7 representa un átomo de hidrógeno, F o -alquilo (C₁-C₄),
- 50 R8 representa un átomo de hidrógeno, F o -alquilo (C₁-C₄),
- R9 representa un átomo de hidrógeno, F o -alquilo (C₁-C₄),
- R15 representa un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₄), -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ o halógeno, y
- R16 representa -O-CF₃, -OH, -CF₃ o F.
- 55 4) La invención se refiere adicionalmente a un compuesto de la fórmula I, en la que
- X representa -C(O)-,
- U representa un átomo de oxígeno,
- A representa un átomo de oxígeno o -alquileo (C₀-C₄)-,
- 60 V representa 1) -alquileo (C₂-C₈)-, donde el alquileo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una o dos veces con -OH, F o Cl,
- 2) -alquileo (C₁-C₂)-ciclopropil-alquileo (C₁-C₂)-, donde el ciclopropilo está sustituido una o dos veces con F, o
- 3) -alquileo (C₃-C₆)-,
- D representa -alquileo (C₁-C₂)-,

- Y representa 1) un enlace covalente o
2) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15,
- 5 R1 representa 1) un átomo de hidrógeno o
2) -alquilo-(C₁-C₄),
- R3 representa 1) -alquileo (C₂-C₆)-NH₂,
2) -alquileo (C₁-C₄)-SO₂-alquileo (C₁-C₄)-NH₂ o
3) -alquileo (C₀-C₄)-piridilo, donde el piridilo está sustituido con -NH₂ y una, dos o tres veces con R15,
- 10 R6 representa 1) un átomo de hidrógeno,
2) -alquilo (C₁-C₆)-,
3) -CF₃,
4) -alquileo (C₀-C₄)-fenilo o
5) -alquileo (C₀-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆),
- 15 cada uno de R7, R8 y R9 representa un átomo de hidrógeno, y
R15 representa un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₄), -CF₃ o halógeno.

5) La invención se refiere adicionalmente a un compuesto de la fórmula I, en la que

- 20 X representa -C(O)-,
U representa un átomo de oxígeno,
A representa un átomo de oxígeno o -alquileo (C₀-C₄)-,
V representa -alquileo (C₂-C₈)- o -alquilenilo (C₃-C₆)-,
D representa -alquileo (C₁-C₂)-,
- 25 Y representa 1) un enlace covalente o
2) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15,
- R1 representa 1) un átomo de hidrógeno o
2) -alquilo-(C₁-C₄),
- 30 R3 representa 1) -alquileo (C₂-C₆)-NH₂,
2) -alquileo (C₁-C₄)-SO₂-alquileo (C₁-C₄)-NH₂ o
3) -alquileo (C₀-C₄)-piridilo, donde el piridilo está sustituido con -NH₂ y una, dos o tres veces con R15,
- 35 R6 representa 1) un átomo de hidrógeno,
2) -alquilo (C₁-C₆)-,
3) -CF₃,
4) -alquileo (C₀-C₄)-fenilo o
5) -alquileo (C₀-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆),
- 40 cada uno de R7, R8 y R9 representa un átomo de hidrógeno, y
R15 representa un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₄), -CF₃ o halógeno.

45 El término "alquilo (C₁-C₆)" se refiere a radicales hidrocarbonados. cuya cadena de carbonos es una cadena lineal o ramificada y comprende de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2,3-dimetilbutano o neohexilo.

El término "-alquileo (C₀-C₄)-" se refiere a radicales hidrocarbonados, cuya cadena carbonada es lineal o ramificada, y comprende de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metileno, etileno, propileno, isopropileno, isobutileno, butileno o butileno terciario. "-Alquileo-C₀" es un enlace covalente.

50 El término "-alquileo (C₃-C₉)-" se refiere a radicales hidrocarbonados, cuya cadena carbonada es lineal o ramificada y comprende de 3 a 9 átomos de carbono, por ejemplo propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, pentileno, isopentileno, neopentileno, hexileno, 2,3-dimetilbutanileno, neohexileno, heptileno, octanileno o nonanileno.

55 El término "-alquilenilo (C₃-C₉)" se refiere a radicales hidrocarbonados cuya cadena de carbonos es cadena lineal o ramificada y comprende de 3 a 9 átomos de carbono y, dependiendo de la longitud de la cadena, tiene 1, 2 ó 3 dobles enlaces, por ejemplo etenileno, propenileno, isopropenileno, isobutenileno o butenileno; los sustituyentes en el doble enlace pueden estar dispuestos, donde sea posible en principio, en posiciones E o Z.

60 El término "cicloalquilo (C₃-C₁₂)" se refiere a radicales tales como compuestos obtenidos a partir de mono-, bi- o triciclos de 3 a 12 miembros o anillos enlazados tales como los monociclos ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano o ciclooctano, obtenidos a partir de los biciclos biciclo[4.2.0]octano, octahidroindeno, decahidronaftaleno, decahidroazuleno, decahidrobenzociclohepteno o dodecahidroheptaleno, o a partir de triciclos tales como adamantano, u obtenidos a partir de anillos enlazados tales como espiro[2.5]octano,

espiro[3.4]octano, espiro[3.5]nonano, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano u octahidro-4,7-metanindeno.

5 El término "-arilo (C₆-C₁₄)" se refiere a radicales de carbono aromático que tienen de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Son ejemplos de radicales arilo (C₆-C₁₄) fenilo, naftilo, por ejemplo 1-naftilo, 2-naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, antrilo o fluorenilo. Los radicales naftilo y, en especial, los radicales fenilo, son radicales arilo preferidos.

10 La expresión "sistema de anillos heterocíclicos de 4 a 15 miembros" o "Het" se refiere a sistemas de anillos que tienen de 4 a 15 átomos en el anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas de anillos que están conectados entre sí y que comprenden, dependiendo del tamaño del anillo, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o diferentes de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre. Son ejemplos de estos sistemas de anillos los radicales acridinilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, benzoimidazalinilo, benzoimidazolilo, benzo[1,3]dioxol, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (benzoimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridina, tienotiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

15 Son anillos Het preferidos los radicales isoxazolilo, benzo[1,3]dioxol, tiofenilo, imidazol y tiazol.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo, especialmente cloro o bromo.

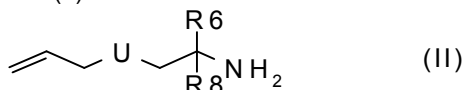
35 El término "-SO₂-" se refiere a un radical sulfonilo.

El término "-C(O)-" se refiere a un radical carbonilo.

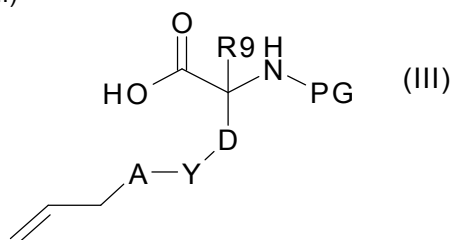
40 La expresión "aminas cíclicas" se refiere a sistemas de anillos tales como amina cíclicas, por ejemplo azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo.

La invención también se refiere a un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula I, que se caracteriza porque

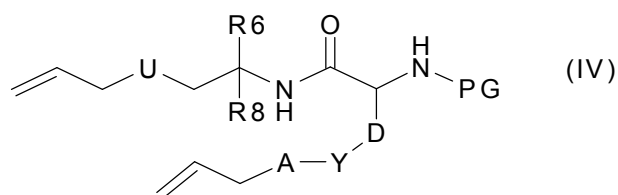
a) se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



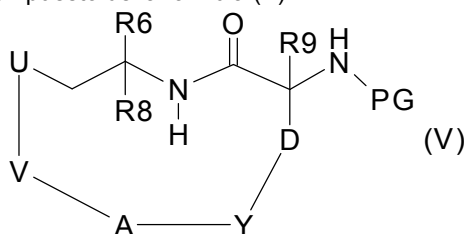
en la que U, R₆ y R₈ tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula (I), con un aminoácido de la fórmula (III)



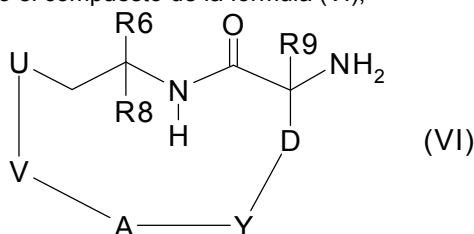
en la que R₉, A, Y y D tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula (I), dando como resultado un compuesto de la fórmula (IV)



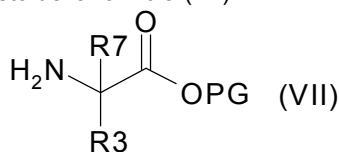
que se convierte en las condiciones de metatesis de cierre del anillo y posterior hidrogenación del doble enlace resultante en un compuesto de la fórmula (V)



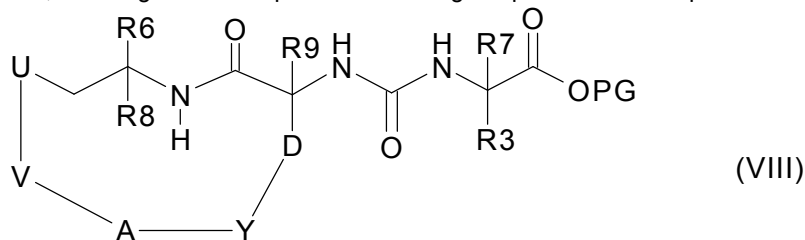
5 en la que V representa -alquileo (C₂-C₉)- o -alquenileno (C₃-C₉)-, eliminando posteriormente el grupo protector PG, y obteniendo el compuesto de la fórmula (VI),



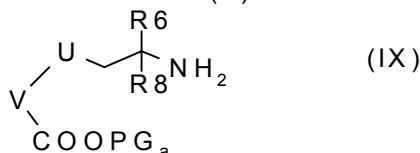
y se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (VII)



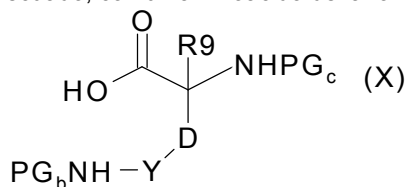
10 en la que R3 y R7 tienen los significados mencionados en la fórmula (I), PG es un radical de grupo protector de éster adecuado, y el nitrógeno de R3 se protege cuando sea apropiado con un grupo protector de amino adecuado, con fosgeno o un equivalente de fosgeno para dar un compuesto de la fórmula (VIII)



15 b) posteriormente se eliminan el grupo protector PG y el grupo protector que está presente cuando sea apropiado sobre el nitrógeno de R3, dando como resultado el compuesto de la fórmula (I), o se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (IX)

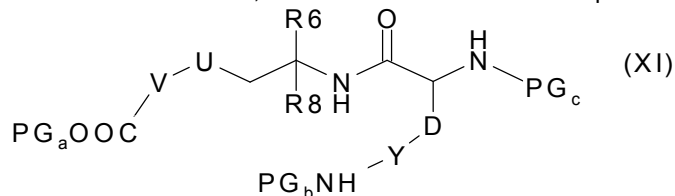


en la que U, V, R6 y R8 tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula (I), y PG_a es un grupo protector de carboxilo adecuado, con un aminoácido de la fórmula (X)

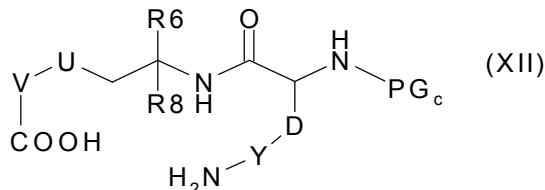


20

en la que R9, Y y D tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula I, y PG_b y PG_c son grupos protectores de amino adecuados, dando como resultado un compuesto de la fórmula (XI)

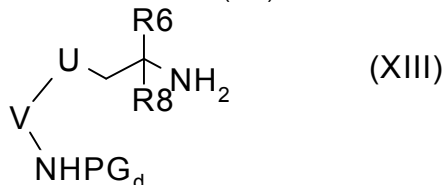


5 que, después de la eliminación de los grupos protectores PG_a y PG_b, se convierte en el compuesto de la fórmula (XII)

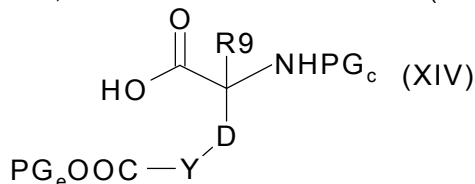


10 que se hace reaccionar por medio de un acoplamiento de amida para dar un compuesto de la fórmula (V), en la que A tiene el significado mencionado en el compuesto de la fórmula I, posteriormente se elimina el grupo protector y se obtiene el compuesto de la fórmula (VI), y se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (VII)

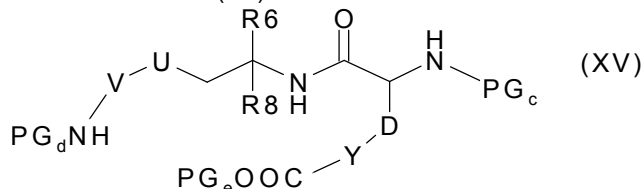
15 en la que R3 y R7 tienen los significados mencionados en la fórmula I, PG es un radical de grupo protector de éster adecuado, y el nitrógeno de R3 se protege cuando sea apropiado con un grupo protector de amino adecuado, con fosgeno o un equivalente de fosgeno para dar un compuesto de la fórmula (VIII), posteriormente se eliminan el grupo protector PG y el grupo protector que está presente cuando sea apropiado sobre el nitrógeno de R3, dando como resultado el compuesto de la fórmula (I), o
c) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (XIII)



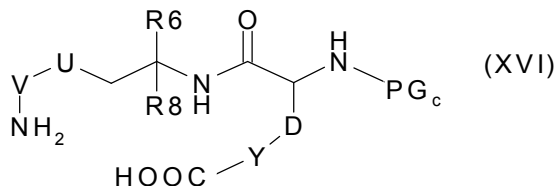
en la que U, V, R6 y R8 tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula I, y PG_d es un grupo protector de amino adecuado, con un aminoácido de la fórmula (XIV)



20 en la que R9, Y y D tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula I, y PG_c es un grupo protector de amino adecuado y PG_e es un grupo protector de carboxilo adecuado, dando como resultado un compuesto de la fórmula (XV)

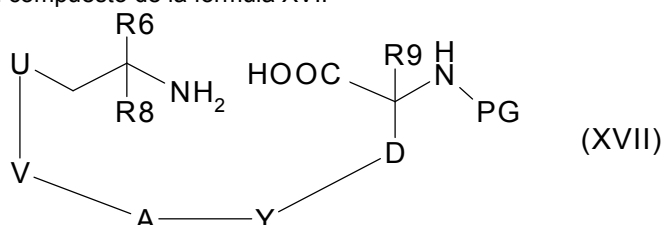


25 que, después de la eliminación de los grupos protectores PG_d y PG_e, se convierte en el compuesto de la fórmula (XVI)

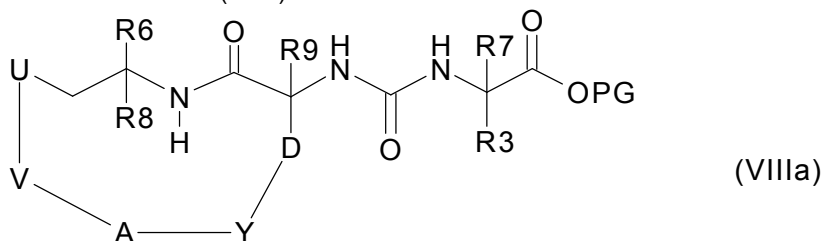


que se hace reaccionar para dar un compuesto de la fórmula (V),

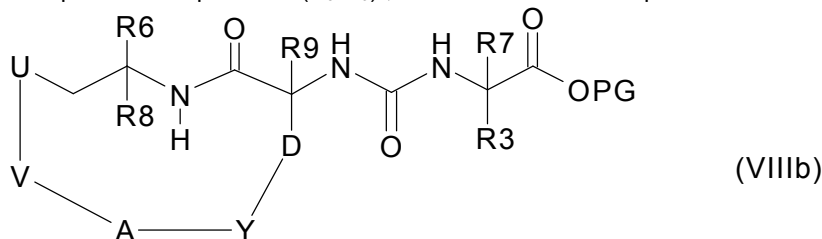
en la que A tiene el significado mencionado en el compuesto de la fórmula I, posteriormente se elimina el grupo protector y se obtiene el compuesto de la fórmula (VI),
 y se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (VII),
 en la que R3 y R7 tienen los significados mencionados en la fórmula I, PG es un radical de grupo protector de éster adecuado, y el nitrógeno de R3 se protege cuando sea apropiado con un grupo protector de amino adecuado, con fosgeno o un equivalente de fosgeno para dar un compuesto de la fórmula (VIII),
 posteriormente se eliminan el grupo protector PG y el grupo protector que está presente cuando sea apropiado sobre el nitrógeno de R3, dando como resultado el compuesto de la fórmula (I), o
 se hace reaccionar un compuesto de la fórmula XVII



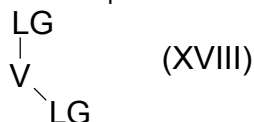
en la que U, V, A, Y, D, R₆, R₈ y R₉ tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula I, con un compuesto de la fórmula (V),
 posteriormente se eliminan los grupos protectores, y se obtiene un compuesto de la fórmula (VI),
 y se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (VII),
 en la que R3 y R7 tienen los significados mencionados en la fórmula I, PG es un radical de grupo protector de éster adecuado, y el nitrógeno de R3 se protege cuando sea apropiado con un grupo protector de amino adecuado, con fosgeno o un equivalente de fosgeno para dar un compuesto de la fórmula (VIII),
 y posteriormente se eliminan los grupos protectores PG y, cuando sea apropiado, el grupo protector del nitrógeno de R3, dando como resultado el compuesto de la fórmula (I), o
 un compuesto de la fórmula (VIIIa)



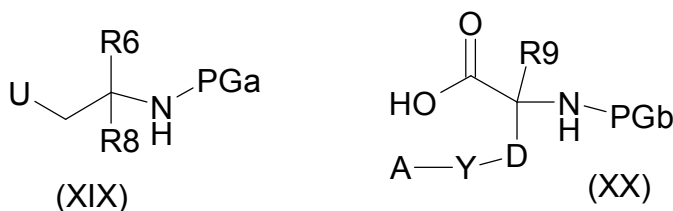
en la que V representa -alquenileno (C₃-C₉)-, se convierte en el compuesto de la fórmula (VIIIb)



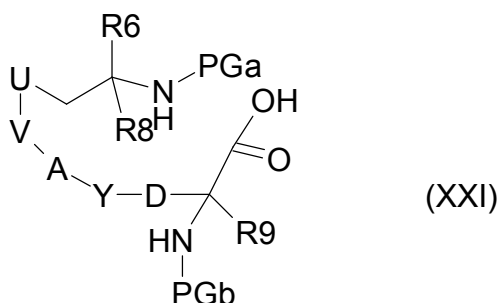
en la que V representa -alquilenno (C₃-C₉)-, donde el alquilenno está sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con -OH, NH₂ o halógeno, o representa -alquilenno (C₁-C₂)-cicloalquil (C₃-C₆)-alquilenno (C₁-C₂)-, donde el cicloalquilo está sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15, posteriormente el compuesto de la fórmula (VIIIb) se convierte de forma análoga al proceso a) en el compuesto de la fórmula (I), o
 se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (XVIII)



en la que V es como se ha definido en el compuesto de la fórmula (I), sucesivamente con los compuestos de la fórmula (XIX) y (XX)

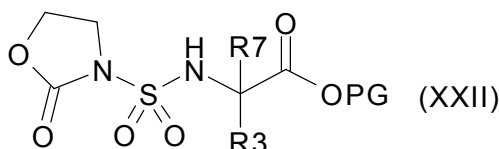


empleando bases en disolventes apróticos polares, y convirtiendo los compuestos resultantes de la fórmula (XXI)

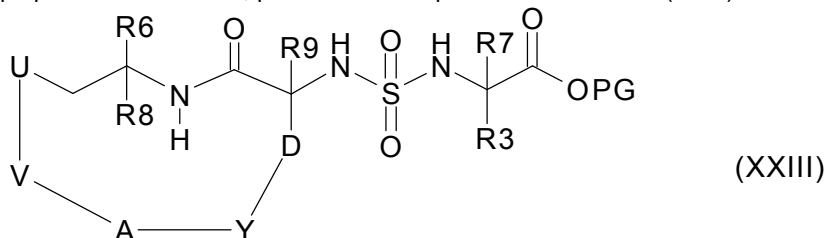


5 por retirada del grupo protector PGa y posterior formación de un enlace peptídico en un compuesto de la fórmula (V), y se hace reaccionar este último como en el procedimiento a) para dar compuestos de la fórmula (I) en la que R6, R8, R9, y A, D, U, V e Y tienen los significados mencionados en la fórmula (I), y PG es un grupo protector adecuado, y LG es un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo o éster sulfónico, o

10 g) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula VI con un compuesto de la fórmula (XXII)



en la que R3 y R7 tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula I, y PG es un radical de grupo protector adecuado, para dar un compuesto de la fórmula (XXIII)

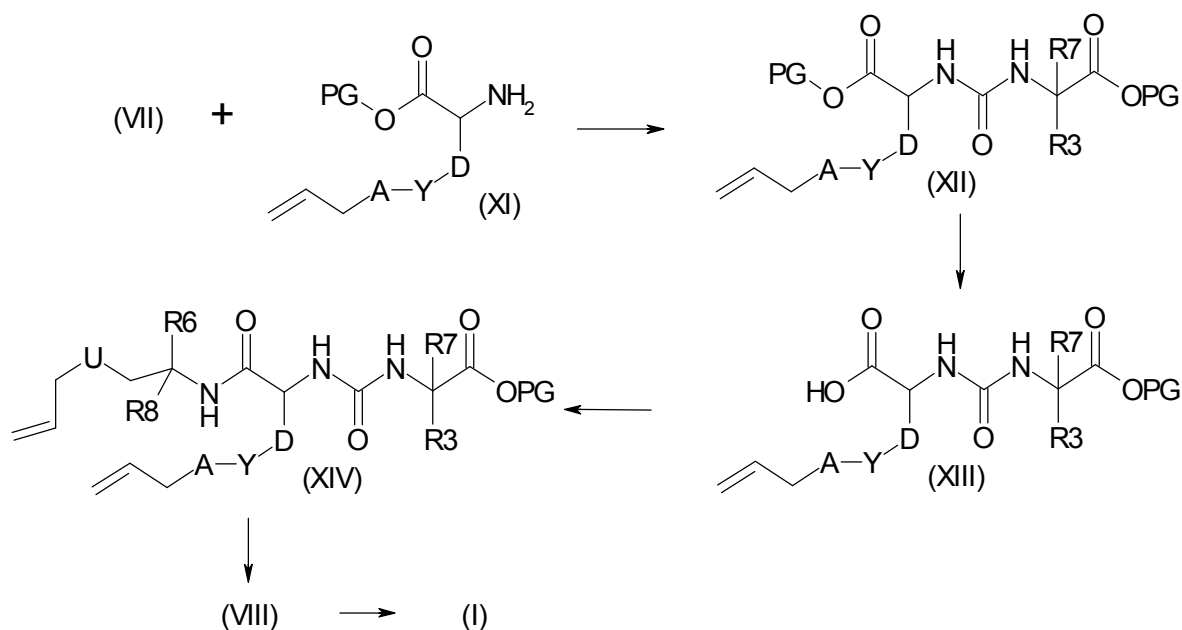


15 h) y después se convierte en un compuesto de la fórmula (I), o se separa un compuesto de fórmula I preparado por los procedimientos a), b), c), d), e), f) o g), o un precursor adecuado de la fórmula (I), que se produce en formas enantioméricas debido a su estructura química, por formación de sal con ácidos o bases enantiopuras, cromatografía en fases estacionarias quirales o derivatización por medio de compuestos enantiopuros quirales tales como aminoácidos, separación de los diastereómeros obtenidos de esta manera y eliminación de los grupos auxiliares quirales en los enantiómeros puros, o

20 i) se aísla en la forma libre el compuesto de la fórmula (I) preparado por los procedimientos a), b), c), d), e), f) o g), o se convierte en sales fisiológicamente toleradas en caso de que estén presentes grupos ácidos o básicos.

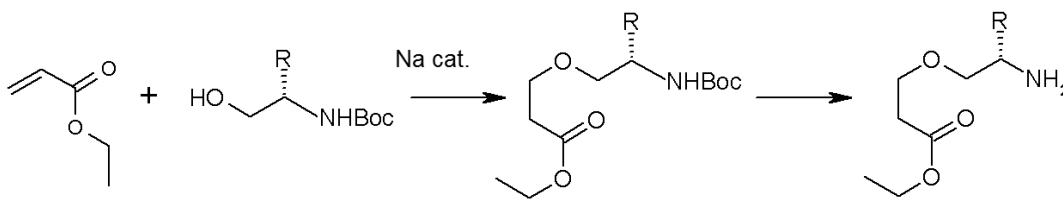
25 Las opciones de preparación descritas en los procedimientos a) a f) pueden variarse en la secuencia de las etapas de proceso y no se están limitadas a los procesos descritos de esta manera; por lo tanto, por ejemplo, puede formarse primero el enlace de urea o sulfamida para dar compuestos del tipo XII (representados en este documento para el tipo urea), desprotegerse posteriormente y hacerse reaccionar con un compuesto de tipo II para dar compuestos de tipo XIV, que después producen los compuestos I de la invención de forma análoga a VIII y

30 otros.

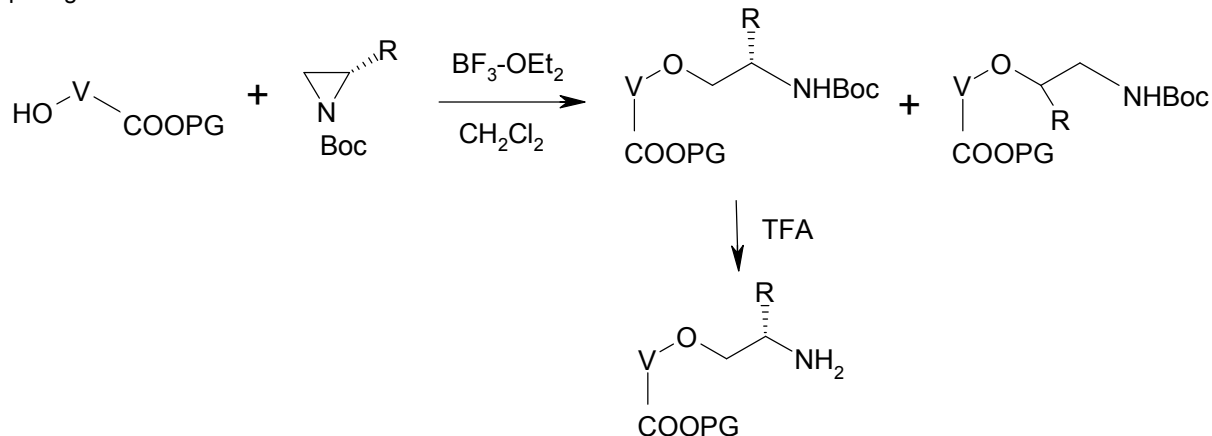


La preparación de compuestos de tipo II se realiza, por ejemplo, por alilación directa de aminoalcoholes disponibles en el mercado usando agentes de alilación tales como haluros de alilo o ésteres alilsulfónicos en disolventes apróticos polares tales como tetrahidrofurano (THF) o dimetilformamida (DMF) empleando bases fuertes tales como hidruro sódico, hexametildisilazano de litio o carbonatos de metales alcalinos descritos en Organic Preparations and Procedures International, 34 (5) 511-514. Como alternativa, el grupo amino puede protegerse previamente, por ejemplo por formación de las bases de Schiff como se describe en Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry, (14), 2139-2145; 1997. La retirada del grupo protector puede realizarse en medios ácidos, preferiblemente ácido clorhídrico diluido, en disolventes orgánicos solubles en agua tales como THF o metanol o en mezclas de una pluralidad de estos disolventes. Los compuestos de tipo III están disponibles en el mercado o pueden obtenerse a partir de derivados de aminoácidos disponibles en el mercado como se ha descrito anteriormente por alilación en un átomo, preferiblemente en un heteroátomo de la cadena lateral. Los compuestos de tipo VII están disponibles en el mercado o pueden obtenerse por procesos convencionales de química de grupos protectores (véase a continuación).

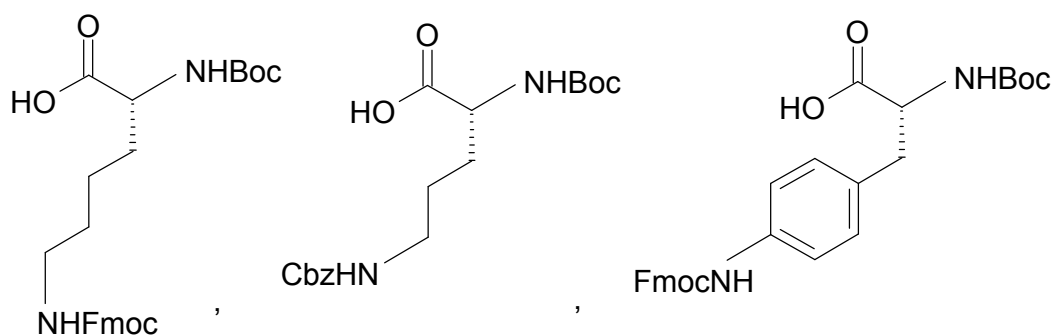
Compuestos de tipo IX pueden prepararse por procesos convencionales de química orgánica, tal como por adición de Michael de β -amino alcoholes sustituidos sobre compuestos de éster α,β -insaturado en presencia de cantidades catalíticas de sodio (J. Org. Chem. Vol. 69, No. 5, 2004, 1716-1719)



o bien por adición catalizada con un ácido de Lewis de alcoholes apropiadamente sustituidos sobre aziridinas protegidas

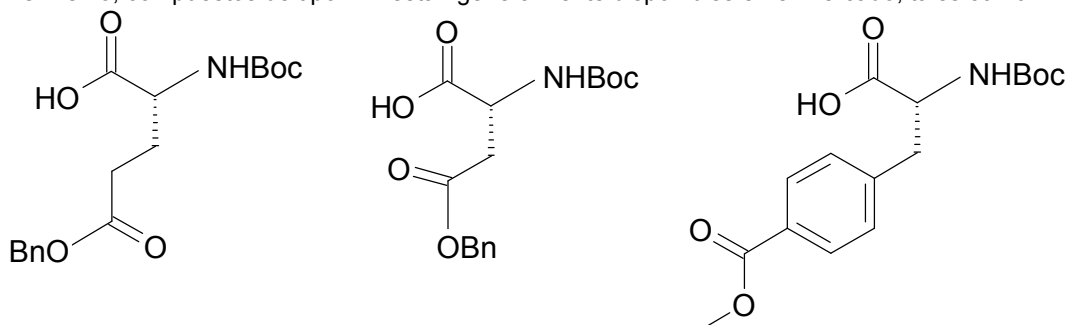


Compuestos de tipo X están generalmente disponibles en el mercado, tales como



o pueden prepararse a partir de los mismos por transformaciones convencionales.

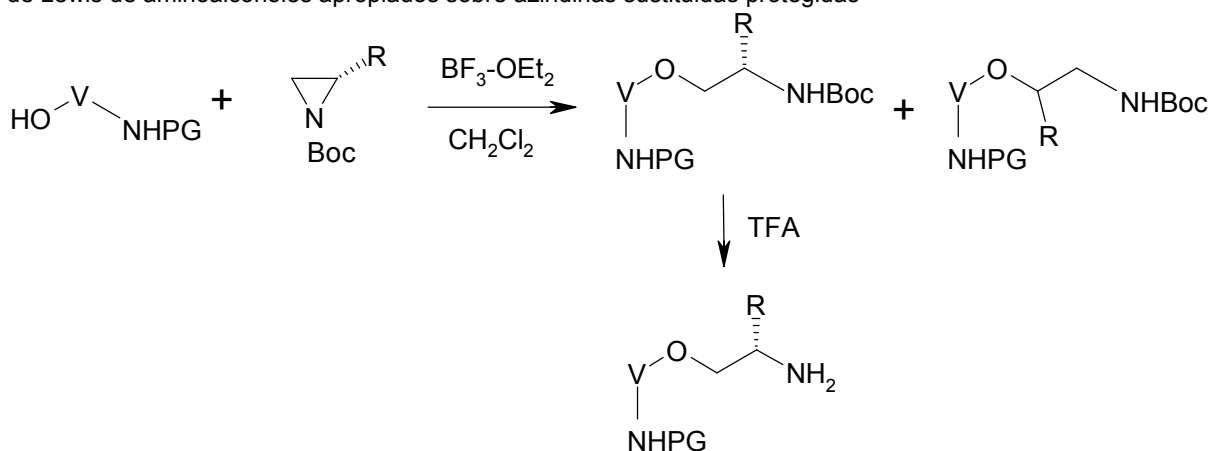
Asimismo, compuestos de tipo XIV están generalmente disponibles en el mercado, tales como



5

o pueden prepararse a partir de los mismos por transformaciones convencionales.

Compuestos de tipo XIII pueden obtenerse, como se ha descrito anteriormente, por adición catalizada con un ácido de Lewis de aminoalcoholes apropiados sobre aziridinas sustituidas protegidas



10 como se describe en Tetrahedron Letters, Vol. 34, No. 41, 1993, 6513-6516.

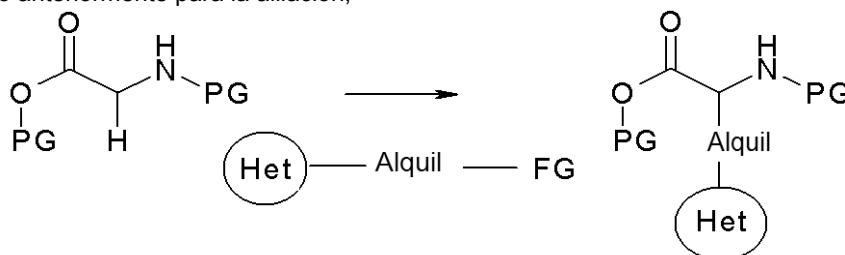
La preparación de 2-oxooxazolidina-3-sulfonamidas de tipo XVIII y la posterior conversión en sulfamidas se describe, por ejemplo, en Organic Process Research & Development (2006), 10(4), 770-775 y puede emprenderse aquí a partir de derivados de aminoácidos conocidos.

15 Se describen métodos para el acoplamiento de péptidos, por ejemplo, en Bodanszky (M. Bodanszky, Principles of Peptide Synthesis, 2ª ed, Springer, Berlín, 1993). Puede hacerse mención, por ejemplo, de la diversidad de métodos conocidos de las activaciones de ácidos carboxílicos por el proceso de carbodiimida (J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 1067) y por procesos de éster activo tales como, por ejemplo, por sales de fosfonio (Tetrahedron Lett., 1975, 14; Int. J. Peptide Protein Res. 1988, 31, 231) o sales de uronio (Tetrahedron Lett., 1978, 1269, Tetrahedron Lett. 1989, 30, 1927, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1994, 201). Los grupos protectores, la introducción,

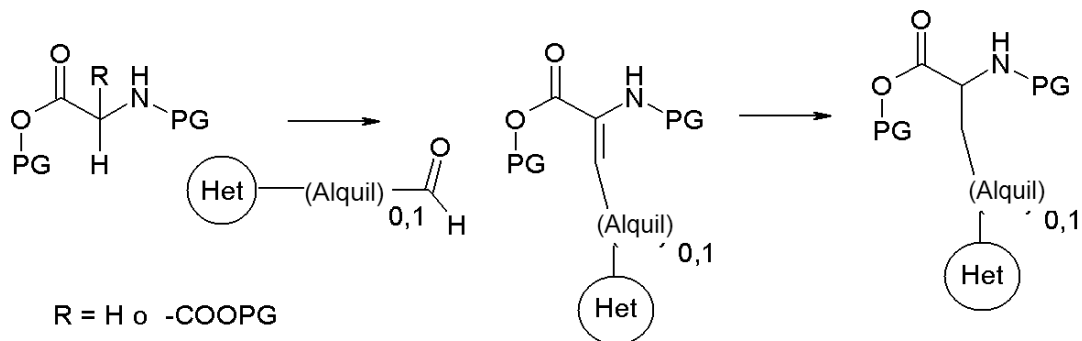
20 eliminación y estabilidad de los mismos se describen, por ejemplo, en Greene (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª ed, Wiley, New York, 1999). Son grupos protectores preferidos, por ejemplo, grupos protectores de amino tales como terc-butiloxycarbonilo, fluoreniloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, bencilideno o grupos protectores de difenilmetilideno; son grupos protectores de carboxilo preferidos alquilésteres tales como ésteres metílicos, etílicos, bencilícos o silílicos, tales como ésteres trimetilsilílicos. La preparación de

25 ureas se describe con detalle, por ejemplo, en G. Sartori; R. Maggi, Acyclic and cyclic ureas Science of Synthesis (2005), 18, 665-758. Los dos componentes amino se hacen reaccionar en este caso en disolventes apróticos polares o no polares tales como DMF, diclorometano, acetonitrilo, cuando sea apropiado con la adición de una base tal como carbonato de metal alcalino o bases de nitrógeno orgánicas, preferiblemente trietilamina o

diisopropiletilamina y, cuando sea apropiado, un catalizador de acilación tal como dimetilaminopiridina, con fosgeno, trifosgeno, difosgeno o equivalentes de fosgeno tales como 1,1'-carbonildiimidazol o carbonato de disuccidinilo o ésteres clorofórmicos para formar precursores de urea activados. La formación del enlace urea también puede realizarse usando los isocianatos apropiados de uno de los dos compañeros de acoplamiento. La metatesis de cierre del anillo (metatesis de olefina) se refiere a la unión carbono-carbono que cierra el anillo entre los dos grupos alquenoilo a través de la acción de la catálisis de metalocarbeno de Grubbs, Hoyveda-Grubbs o Schrock en disolventes tales como, por ejemplo, diclorometano, benceno, pentano o THF con eliminación de etileno, preferiblemente a temperaturas comprendidas entre 25 y 50°C, y se describe, por ejemplo, en *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 2039-2041; *Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 18-29; *Handbook of Metathesis*, Grubbs, R. H. Ed., Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2003; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 1900-1923; *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 4490-4527. La hidrogenación se refiere a la transferencia de hidrógeno bien conocida hacia el enlace carbono-carbono insaturado en disolventes adecuados tales como alcoholes, éteres y ésteres inferiores a través de la acción de una atmósfera de hidrógeno y el uso de metales de transición como catalizadores. Estas y otras modificaciones de unión de múltiples carbonos tales como hidroboración, oximercuración y epoxidación se describen con detalle, por ejemplo, en *Organikum*, Wiley-VCH, 22ª edición, páginas 288 y seg. La dihidroxilación de un doble enlace puede realizarse, por ejemplo, por una dihidroxilación de Sharpless con conversión de un enlace de múltiples carbonos en 1,2-dioles usando un catalizador de osmio, un agente oxidante estequiométrico tal como $K_3Fe(CN)_6$ en un tampón, cuando sea apropiado con la adición de ligandos quirales o mezclas prefabricadas tales como AD-Mix en disolventes adecuados. Las ciclopropanaciones se realizan sobre enlaces de múltiples carbonos empleando fuentes de carbeno en disolventes inertes tales como éteres, por ejemplo por el método de Simmons-Smith (dihalometano y par de cinc/cobre) o Furukawa (dihalometano y dietilcinc) como se describe, por ejemplo, en *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, 80, 5323-5324; las difluorociclopropanaciones pueden realizarse como se describe en *J. Fluorine Chem.* 2004, 125, 459, por ejemplo por calentamiento con fluorosulfonildifluoroacetato de trimetilsililo y cantidades catalíticas de fluoruro sin diluyente o en disolventes inertes con alto punto de ebullición. Pueden obtenerse derivados de aminoácidos que tienen un grupo sulfona en la cadena lateral, por ejemplo, por oxidación de los derivados de cisteína correspondientes u otras cadenas laterales que contienen azufre en disolventes inertes con agentes oxidantes tales como, por ejemplo, oxone o ácido m-cloroperbenzoico. Los derivados de aminoácidos que tienen un radical Het-alquilideno en la cadena lateral están disponibles en el mercado o pueden obtenerse por alquilación como se muestra en el siguiente esquema en condiciones como las que se ha descrito anteriormente para la alilación,



donde FG es un grupo saliente adecuado tal como halógeno o éster sulfónico y PG es un grupo protector adecuado. Los enantiómeros de estos aminoácidos pueden obtenerse, por ejemplo, por cromatografía quiral. Como alternativa, los derivados pueden obtenerse por condensación de los aldehídos heterocíclicos con aminoácidos o derivados de ácido aminomalónico, cuando sea apropiado con la adición de catalizadores de ácidos minerales o de ácidos orgánicos o agentes deshidratantes tales como ésteres ortoformícos o sulfatos inorgánicos y posterior hidrogenación, cuando sea apropiado con catalizadores de hidrogenación quirales



donde PG es un grupo protector adecuado.

Un compuesto de la fórmula I preparado por estos procedimientos, o un precursor adecuado de la fórmula I que se produce en forma enantiomérica debido a su estructura química, puede fraccionarse por formación de sal con ácidos o bases enantiopuras, cromatografía sobre fases estacionarias quirales o derivatización por medio de compuestos quirales enantiopuros tales como aminoácidos, separación de los diastereómeros obtenidos de esta manera y eliminación de los grupos auxiliares quirales en los enantiómeros puros (proceso b), o el compuesto de

la fórmula I preparado como en el Esquema 1 ó 3 puede aislarse en forma libre o convertirse en sales fisiológicamente toleradas en caso de que estén presentes grupos ácidos o básicos (procedimiento d).

5 En la etapa h) del procedimiento, el compuesto de fórmula I, si aparece como una mezcla de diastereómeros o enantiómeros o se produce en forma de sus mezclas en la síntesis elegida, se separa en los estereoisómeros puros mediante cromatografía en un material de soporte opcionalmente quiral o, si el compuesto racémico de fórmula I es capaz de formar sales, mediante cristalización fraccionada de las sales diastereómeras formadas con una base o ácido ópticamente activo como auxiliar. Son ejemplos de fases estacionarias quirales adecuadas para separación cromatográfica de enantiómeros en capa fina o en columna los soportes de gel de sílice modificados (llamados fases de Pirkle) y los carbohidratos de alto peso molecular tales como triacetilcelulosa. También es posible utilizar, para fines analíticos, métodos de cromatografía de gases sobre fases estacionarias quirales después de una derivatización apropiada, conocida por los especialistas en la técnica. Para separar los enantiómeros de los ácidos carboxílicos racémicos, se forman sales diastereoisómeras con diferente solubilidad, con una base ópticamente activa, que normalmente está disponible en el mercado, tal como (-)-nicotina, (+) y (-)-feniletilamina, bases de quinina, L-lisina o L- y D-arginina, se aísla el componente menos soluble en forma de un sólido, se deposita el diastereoisómero más soluble de las aguas madre y se obtienen los enantiómeros puros de las sales diastereoisómeras obtenidas de esta manera. De la misma forma es posible, en principio, convertir los compuestos racémicos de la fórmula I que comprenden un grupo básico, tal como un grupo amino, con ácidos ópticamente activos, tales como ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido D- y L-tartárico, ácido D- y L-láctico y ácido (+) y (-)-mandélico, en los enantiómeros puros. Los compuestos quirales que comprenden funciones alcohol o amina también pueden convertirse con aminoácidos enantiopuros activados de forma apropiada o N-prottegidos para producir los ésteres o amidas correspondientes, o a la inversa, los ácidos carboxílicos quirales pueden convertirse, con aminoácidos enantiopuros carboxi-prottegidos, en las amidas, o con los ácidos hidroxicarboxílicos enantiopuros, tales como ácido láctico, para producir los ésteres quirales correspondientes. La quiralidad del resto de aminoácido o alcohol introducido en las formas enantioméricamente puras se puede utilizar también para separar los isómeros realizando una separación de los diastereoisómeros que están ahora presentes por cristalización o cromatografía sobre fases estacionarias adecuadas, y eliminando de nuevo posteriormente los restos quirales por métodos adecuados.

30 Otra posibilidad con algunos de los compuestos de la invención es emplear materiales de partida diastereómerica o enantioméricamente puros para preparar las estructuras marco. Por tanto, también es posible emplear, cuando sea apropiado, otros procedimientos o procedimientos simplificados para purificar los productos finales. Estos materiales de partida se han preparado previamente de una forma enantiomérica o diastereoisoméricamente pura mediante procedimientos conocidos en la bibliografía. Esto puede significar, en concreto, que se emplean procesos enantioselectivos en la síntesis de las estructuras básicas, o también se puede realizar una separación de enantiómeros (o diastereómeros) en una etapa temprana de la síntesis y no en la etapa de los productos finales. Análogamente, puede lograrse una simplificación de estas separaciones actuando en dos o más etapas.

40 Los productos ácidos o básicos del compuesto de fórmula I pueden estar en forma de sus sales o en la forma libre. Se prefieren sales farmacológicamente aceptables, por ejemplo, sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como hidroclouros, hidrobromuros, sulfatos, hemisulfatos, todos los posibles fosfatos, y sales de aminoácidos, bases naturales o ácidos carboxílicos.

45 Las sales fisiológicamente toleradas se preparan a partir de compuestos de fórmula I que pueden formar sales, incluyendo sus formas estereoisoméricas, en la etapa h) del proceso de una manera conocida per se. Los compuestos de fórmula I forman sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos o, cuando sea apropiado, sales de amonio sustituido estables con reactivos básicos como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, alcoholatos y amoniaco o bases orgánicas, por ejemplo trimetil- o trietilamina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, trometamol o también con aminoácidos básicos, por ejemplo lisina, ornitina o arginina. Si los compuestos de fórmula I tienen grupos básicos, también es posible preparar sales de adición de ácidos estables con ácidos fuertes. Son adecuados para este fin tanto ácidos inorgánicos como ácidos orgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, hemisulfúrico, fosfórico, metansulfónico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, 4-bromobencensulfónico, ciclohexilamidossulfónico, trifluorometilsulfónico, 2-hidroxietansulfónico, acético, oxálico, tartárico, succínico, glicerolfosfórico, láctico, málico, adípico, cítrico, fumárico, maleico, glucónico, glucurónico, palmítico o trifluoroacético.

55 La invención también se refiere a medicamentos caracterizados por un contenido eficaz de al menos un compuesto de fórmula I y/o de una sal fisiológicamente tolerada del compuesto de fórmula I y/o una forma opcionalmente estereoisomérica del compuesto de fórmula I, junto con un vehículo, aditivo y/u otros ingredientes y excipientes farmacéuticamente adecuados y fisiológicamente tolerados.

60 A causa de las propiedades farmacológicas, los compuestos de la invención resultan adecuados para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de todos los trastornos que pueden tratarse mediante la inhibición de TAF1a. Por tanto, los inhibidores de TAF1a resultan adecuados para un uso profiláctico y para un uso terapéutico en seres humanos. Resultan adecuados para un tratamiento agudo y para una terapia a largo plazo. Los inhibidores de

TAFIa pueden emplearse en pacientes que padecen deterioros de su bienestar o enfermedades asociadas con trombosis, embolias, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos.

Éstos incluyen infarto de miocardio, angina de pecho y todas las demás formas de síndrome coronario agudo, ictus, trastornos vasculares periféricos, trombosis de venas profundas, embolismo pulmonar, acontecimientos embólicos o trombóticos provocados por arritmias cardíacas, acontecimientos cardiovasculares tales como reestenosis después de una revascularización, angioplastia y procedimientos similares tales como implantes de endoprótesis vasculares y operaciones de bypass. Los inhibidores de TAFIa también pueden emplearse en todos los procedimientos que conducen al contacto de la sangre con superficies extrañas como, por ejemplo, para pacientes de diálisis y pacientes con catéteres internos. Los inhibidores de TAFIa pueden emplearse para reducir el riesgo de trombosis después de procedimientos quirúrgicos tales como operaciones de articulaciones de rodilla y cadera.

Los inhibidores de TAFIa resultan adecuados para el tratamiento de pacientes con coagulación intravascular diseminada, sepsis y otros acontecimientos intravasculares asociados con la inflamación. Los inhibidores de TAFIa también resultan adecuados para la profilaxis y el tratamiento de pacientes con aterosclerosis, diabetes y el síndrome metabólico y sus secuelas. Ciertas alteraciones del sistema hemostático (por ejemplo, depósitos de fibrina) se han implicado en mecanismos que conducen al crecimiento tumoral y metástasis tumoral, y en trastornos articulares inflamatorios y degenerativos tales como artritis reumatoide y artrosis. Los inhibidores de TAFIa resultan adecuados para frenar o prevenir estos procesos.

Otras indicaciones para el uso de inhibidores de TAFIa son cambios fibróticos del pulmón, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), y del ojo, tales como los depósitos de fibrina después de operaciones oculares. Los inhibidores de TAFIa también resultan adecuados para la prevención y/o tratamiento de la formación de cicatrices.

Los medicamentos de la invención pueden administrarse mediante la vía oral, inhalacional, rectal o transdérmica, o mediante inyección subcutánea, intraarticular, intraperitoneal o intravenosa. Se prefiere la administración oral. Es posible que las endoprótesis vasculares y otras superficies que se ponen en contacto con la sangre en el cuerpo estén revestidas con inhibidores de TAFIa.

La invención también se refiere a un procedimiento para producir un medicamento, que comprende preparar una forma de dosificación adecuada de al menos un compuesto de la fórmula I con un vehículo farmacéuticamente adecuado y fisiológicamente tolerado y, cuando sea apropiado, más ingredientes activos, aditivos o excipientes adecuados.

Son formulaciones farmacéuticas o sólidas adecuadas, por ejemplo, gránulos, polvos, comprimidos recubiertos, comprimidos, (micro)cápsulas, supositorios, jarabes, soluciones, suspensiones, emulsiones, gotas o soluciones inyectables, y productos con liberación retardada del ingrediente activo, en cuya producción se utilizan adyuvantes convencionales, tales como vehículos, disgregantes, aglutinantes, agentes de recubrimiento, agentes de hinchamiento, deslizantes o lubricantes, saporíferos, edulcorantes y solubilizantes. Son excipientes que se utilizan frecuentemente, y que se pueden mencionar, el carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manitol y otros azúcares, talco, proteínas lácteas, gelatina, almidón, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales, tales como aceite de hígado de pescado, aceite de girasol, de cacahuete o de sésamo, polietilenglicol y disolventes tales como, por ejemplo, agua estéril y alcoholes monohidroxílicos o polihidroxílicos, tales como glicerol.

Los preparados farmacéuticos se producen y administran preferiblemente en unidades de dosificación, en las que cada unidad comprende, como ingrediente activo, una dosis concreta del compuesto de la invención de fórmula I. En el caso de unidades de dosificación sólidas, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos o supositorios, esta dosis puede ser de aproximadamente 1000 mg, pero preferiblemente es de aproximadamente 50 a 300 mg y, en el caso de soluciones inyectables en forma de ampollas, puede ser de hasta aproximadamente 300 mg, pero preferiblemente es de aproximadamente 10 a 100 mg.

Las dosis diarias indicadas para el tratamiento de un paciente adulto que pese aproximadamente 70 kg son, dependiendo de la actividad del compuesto de fórmula I, desde aproximadamente 2 mg a 1000 mg del ingrediente activo, preferiblemente desde aproximadamente 50 mg a 500 mg. Sin embargo, en algunas circunstancias, también pueden resultar apropiadas unas dosis diarias mayores o menores. La dosis diaria puede administrarse mediante una única administración en forma de una unidad de dosificación unitaria, o también como una pluralidad de unidades de dosificación más pequeñas, o mediante una administración múltiple de dosis divididas en intervalos concretos.

Los inhibidores de TAFIa pueden administrarse como monoterapia y en combinación o junto con todos los antitrombóticos (anticoagulantes e inhibidores de la agregación plaquetaria), trombolíticos (activadores de plasminógeno de cualquier tipo), otras sustancias que tengan actividad profibrinolítica, antihipertensivos, reguladores de la glucosa sanguínea, agentes que disminuyen los lípidos y antiarrítmicos.

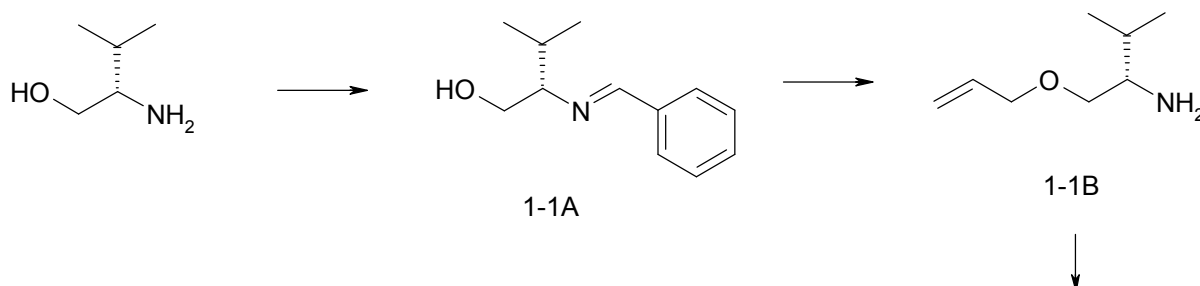
Ejemplos

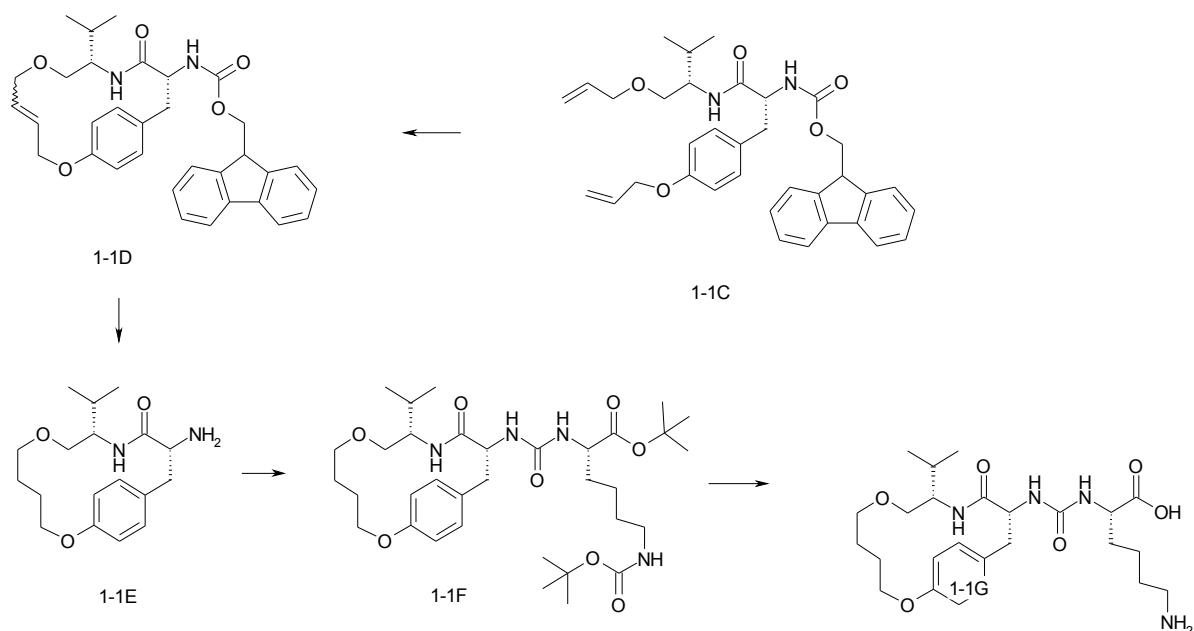
Los productos finales normalmente se determinan mediante métodos de espectroscopía de masas (FAB-, ESI-MS) y RMN de ^1H ; en cada caso se indican el pico principal o los dos picos principales. Las temperaturas se indican en grados centígrados, TA significa temperatura ambiente (de 21 °C a 24 °C). TFA significa ácido trifluoroacético, THF significa tetrahidrofurano, DMF significa dimetilformamida, HATU significa hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, HOAt significa 1-hidroxi-7-azabenzotriazol. Las abreviaturas utilizadas se explican o se corresponden con las convenciones habituales.

- 10 A menos que se indique lo contrario, los análisis de LC/MS se realizaron en las siguientes condiciones:
 Método A: = columna del método: YMC Jsphere H80 20 x 2 mm, material de carga 4 μm , fase móvil: $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ + ácido trifluoroacético al 0,05% (TFA), gradiente: de 4:96 (0 min) a 95:5 (2.0 min) a 95:5 (2,4 min) a 4:96 (2,45 min) caudal: 1,0 ml/min, temperatura: 30°C.
 Método B: Columna: Phenomenex LunaC₁₈ 10 x 2,0 mm, material de carga 3 μm , fase móvil: $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ + TFA al 0,05%, gradiente: de 7:93 (0 min) a 95:5 (1,2 min) a 95:5 (1,4 min) a 7:93 (1,45 min), caudal: 1,1 ml/min, temperatura: 30°C.
 Método C: Columna: WatersXBridgeC₁₈, 4,6 x 50 mm, 2,5 μm , gradiente: H_2O + TFA al 0,05%: CH_3CN + TFA al 0,05% de 95:5 (0 min) a 95:5 (0,3 min) a 5:95 (3,5 min) a 5:95 (4 min), caudal: 1,3 ml/min, temperatura: 40°C.
 Método D: Columna: Waters XBridge C₁₈ 4,6 x 50 mm; 2,5 μm gradiente: H_2O + ácido fórmico al 0,1%: CH_3CN + ácido fórmico al 0,08% de 97:3 (0 min) a 40:60 (3,5 min) a 2:98 (4 min) a 2:98 (5 min) a 97:3 (5,2 min) a 97:3 (6,5 min), caudal: 1,4 ml/min, temperatura: TA.
 Método E: Columna: YMC Jsphere 33 x 2 mm, 4 μm , H80, gradiente: H_2O + TFA al 0,05%: CH_3CN + TFA al 0,05% de 98:2 (1 min) a 5:95 (5,0 min) a 5:95 (6,25 min), caudal: 1 ml/min, temperatura: TA.
 Método F: Columna: WatersXBridgeC₁₈, 4,6 x 50 mm, 2,5 μm , gradiente: H_2O + ácido fórmico al 0,1%: CH_3CN + ácido fórmico al 0,1% de 97:3 (0 min) a 40:60 (3,5 min) a 2:98 (4 min) a 2:98 (5 min) a 97:3 (5,2 min) a 97:3 (6,5 min), temperatura: TA.
 Método G: Columna: WatersXBridgeC₁₈, 4,6 x 50 mm, 2,5 μm ; gradiente: H_2O + TFA al 0,05%: CH_3CN + TFA al 0,05% de 95:5 (0 min) a 95:5 (0,2 min) a 5:95 (2,4 min) a 5:95 (3,5 min) a 95:5 (3,6 min) a 95:5 (4,5 min), caudal: 1,7 ml/min, temperatura: 50°C.
 Método H: columna WatersXBridgeC₁₈, 4,6 x 50 mm, 2,5 μm ; gradiente: H_2O + TFA al 0,05%: CH_3CN + TFA al 0,05% de 95:5 (0 min) a 95:5 (0,2 min) a 5:95 (2,4 min) a 5:95 (3,2 min) a 95:5 (3,3 min) a 95:5 (4,0 min), caudal: 1,7 ml/min, temperatura: 40°C.
 Método I: columna Merck Chromolith FastGrad RP-18e, 50 x 2 mm; gradiente: H_2O + TFA al 0,05%: CH_3CN + TFA al 0,05% de 98:2 (0,2 min) a 2:98 (2,4 min) a 2:98 (3,2 min) a 98:2 (3,3 min) a 98:2 (4 min), caudal: 2,0 ml/min, temperatura: TA.
 Método J: Columna: YMC Jsphere 33 x 2 mm, 4 μm , gradiente: H_2O + TFA al 0,05%: CH_3CN + TFA al 0,05% de 98:2 (1 min) a 5:95 (5,0 min) a 5:95 (6,25 min), caudal: 1 ml/min, temperatura: TA.
 Método K: columna YMC Jsphere 33 x 2 mm, 4 μm , H80, gradiente: H_2O + TFA al 0,05%: CH_3CN + TFA al 0,05% de 96:4 (0 min) a 5:95 (2,0 min) a 5:95 (2,4 min) a 96:4 (2,45 min).
 Método L columna YMC Jsphere 33 x 2 mm, 4 μm , gradiente: CH_3OH + TFA al 0,05%: H_2O + TFA al 0,05% de 2:98 (1 min) a 95:5 (5 min) a 95:5 (6,25 min), caudal: 1 ml/min, temperatura: TA.

A menos que se indique lo contrario, las separaciones cromatográficas se realizaron sobre gel de sílice con mezclas de acetato de etilo/heptano como fase móvil. Las separaciones preparativas sobre gel de sílice (HPLC) de fase inversa (RP) se realizaron, a menos que se indique lo contrario, sobre fases C18-RP como fase estacionaria y mezclas de H_2O -TFA-acetonitrilo como fase móvil.
 Normalmente, la evaporación de los disolventes se realizó a presión reducida en un evaporador rotatorio de 35°C a 45°C.

- 50 Ejemplo 1-1
 Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo-[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico





A. (S)-3-Metil-2-[[1-fenilmetilideno]amino]butan-1-ol

Se añadieron 2,64 ml (2,78 g, 26,16 mmol) de benzaldehído a una solución agitada de 2,57 g (24,91 mmol) de L-valinol en 28 ml de tolueno y la mezcla se calentó a reflujo con un purgador de agua durante una hora. La refrigeración se siguió de concentración y recristalización en heptano. El sólido incoloro se retiró por filtración con succión y se secó a presión reducida (3,74 g).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ [ppm] = 8,23 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,45-7,40 (m, 3H), 4,49 (t, 1H), 3,68-3,31 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 1H), 2,96 (ddd, 1H), 1,94-1,81 (m, 1H), 0,88 (s, 5H).

B. (S)-1-Aliloximetil-2-metilpropilamina

Se añadieron 1,25 g (60%, 31,36 mmol) de hidruro sódico a una solución de 3,00 g (15,68 mmol) de (S)-3-metil-2-[[1-fenilmetilideno]amino]butan-1-ol en 28 ml de THF seco y la mezcla se agitó a TA durante 45 min. Después, se añadieron 1,43 ml (16,46 mmol) de bromuro de alilo y la mezcla se agitó adicionalmente a TA durante una noche. Se añadieron 20 ml de metanol para producir la inactivación y la mezcla se acidificó (pH 1) con ácido clorhídrico 1 N y se agitó adicionalmente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se lavó dos veces con diclorometano y las fases de diclorometano combinadas se extrajeron con ácido clorhídrico 1 N. Las fases acuosas combinadas se basificaron con una solución 1 N de hidróxido sódico (pH 14), se saturaron con cloruro sódico y se extrajeron tres veces con acetato de etilo, reajustando el valor del pH después de cada etapa de extracción. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron, se recogieron una vez en diclorometano y se concentraron de nuevo. Se obtuvieron 1,56 g del compuesto del título como un líquido de color amarillo pálido. LC/MS (método A): R_t = 0,68 min, m/z: 144,2 [MH^+].

C. [(R)-1-((S)-1-Aliloximetil-2-metilpropilcarbamoil)-2-(4-aliloxifenil)etil]-carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

Se introdujeron 25,74 g (58,04 mmol) de ácido (R)-3-(4-aliloxifenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propiónico en 400 ml de THF y, después de la adición sucesiva de 8,88 g (58,04 mmol) de N-hidroxibenzotriazol y 11,98 g (58,04 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida, la mezcla se agitó a TA. Después de dejar la mezcla en reposo durante una noche, se filtró y se concentró. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico y ácido clorhídrico diluido. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró y el residuo se separó por cromatografía sobre gel de sílice. Se obtuvieron 13,55 g del compuesto deseado. LC/MS (método A): R_t = 1,95 min, m/z: 569,3 [MH^+].

D. ((9S,12R)-9-Isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-il)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

Una solución de 1,25 g (2,20 mmol) de [(R)-1-((S)-1-aliloximetil-2-metilpropilcarbamoil)-2-(4-aliloxifenil)etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo y 0,40 g (0,659 mmol) de dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio (catalizador de Hoyveda-Grubbs) en 610 ml de diclorometano se agitó a 40°C durante 24 h. Después, la mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Se obtuvieron 1,03 g del compuesto deseado en forma de un sólido incoloro. LC/MS (método A): R_t = 1,75 min, m/z: 541,3 [MH^+].

E. (9S,12R)-12-Amino-9-isopropil-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-11-ona

Una mezcla de 6,82 g (12,62 mmol) de ((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-il)-carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo y 4,4 g de Pd al 10%/C en 880 ml de metanol se agitó en una atmósfera de hidrógeno a TA. Después de 6 h, se filtró y se liberó del disolvente. El residuo se separó por HPLC preparativa. Las fracciones requeridas se combinaron, el acetónitrilo se retiró por evaporación y la solución acuosa resultante se hizo ligeramente alcalina con bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se

concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice con mezclas de acetato de etilo/metanol produjo el compuesto del título (2,90 g).

LC/MS (método A): $R_t = 1,02$ min, $m/z: 321,2$ [MH^+].

F. (S)-6-terc-Butoxicarbonilamino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoato de terc-butilo

Una solución de 1,59 g (4,68 mmol) de hidrocloreuro de (S)-2-amino-6-terc-butoxicarbonilaminohexanoato de terc-butilo, 1,43 ml (1,04 g, 10,30 mmol) de trietilamina y 0,76 g (4,68 mmol) de carbonildiimidazol en 25 ml de dimetilformamida (DMF) se agitó a TA durante 1 h y después se añadió una solución de 1,5 g en 20 ml de DMF. La mezcla se agitó a TA y se dejó en reposo durante una noche. La evaporación del disolvente se siguió de división entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se separó por HPLC preparativa y las fracciones requeridas se combinaron y se liberaron del acetonitrilo. Se usó bicarbonato sódico para hacerlas ligeramente alcalinas y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 0,73 g del compuesto del título.

LC/MS (método A): $R_t = 1,68$ min, $m/z: 649,4$ [MH^+].

G. Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico

Se disolvieron 0,71 g (1,10 mmol) de (S)-6-terc-butoxicarbonilamino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoato de terc-butilo en 11 ml de diclorometano y se añadió el mismo volumen de ácido trifluoroacético. La agitación a TA durante 4 h se siguió de concentración y fraccionamiento del residuo por HPLC preparativa. Las fracciones requeridas se combinaron y, después de la evaporación del acetonitrilo, se mezclaron con ácido clorhídrico diluido, se concentraron adicionalmente y finalmente se liofilizaron. Se obtuvieron 0,42 g del compuesto del título en forma del hidrocloreuro.

1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ [ppm] = 7,79 (3H, s a), 7,22 (1H, d), 6,99-6,90 (m, 3H), 6,87 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 4,32-4,17 (m, 3H), 4,10 (dd, 1H), 3,29-3,18 (m, 3H), 3,12 (dd, 1H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,83-2,72 (m, 2H), 2,65 (dd, 1H), 1,78-1,2 (m, 11H), 0,72 (d, 3H), 0,67 (d, 2H);

LC/MS (método A): $R_t = 0,94$ min, $m/z: 493,4$ [MH^+].

Los siguientes ejemplos se obtuvieron de una manera análoga empleando los aminoalcoholes apropiados en lugar de valinol:

Ejemplo	Nombre	R _t (min)	m/z [MH ⁺]	Método
1-2	Ácido (S)-6-amino-2-[3-((R)-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico	0,77	451,4	A
1-3	Ácido (S)-6-amino-2-[3-((R)-9,9-dimetil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico	0,93	479,2	A
1-4	Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-11-oxo-9-fenil-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico	0,96	527,5	A
1-5	Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-bencil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico	1,03	541,3	A
1-6	Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-ciclohexil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico	1,02	533,3	A
1-7	Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-etil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico	2,26	479,26	C
1-8	Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-metil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico	2,21	465,25	C
1-9	Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-terc-butil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico	2,39	507,33	E
1-10	Ácido (S)-6-amino-2-[3-[(9S,12R)-9-((S)-sec-butil)-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico	2,41	507,24	C

5 Ejemplo 2-1

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((13S,16R)-13-isopropil-15-oxo-2,11-dioxa-14-azabicyclo[16.2.2]docosa-1(21),18(22),19-trien-16-il)ureido]hexanoico

A. (R)-1-(2-Hept-6-eniloxietil)-2-metilpropilamina

10 Se preparó una solución de 3,00 g (15,68 mmol) de (S)-3-metil-2-[[1-fenilmetilideno]amino]butan-1-ol (1-1A) en 28 ml de THF seco en una atmósfera de argón, se añadieron 1,50 g (60%, 37,51 mmol) de hidruro sódico y la mezcla se agitó durante 45 min. La adición de 2,83 g (15,68 mmol) de 7-bromohept-1-eno se siguió de agitación adicional durante una noche, inactivando cuidadosamente con 20 ml de metanol, adición posterior de 300 ml de ácido clorhídrico 1 N (pH = 1) y agitación a 40°C durante 2 h. La mezcla se lavó con diclorometano y la fase acuosa se ajustó a un valor de pH de 14 con una solución 1 N de hidróxido sódico y se extrajo tres veces con acetato de etilo.

15 Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 0,91 g del producto en bruto. El producto en bruto se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional. LC/MS (método B): R_t = 0,72 min, m/z: 200,2 [MH⁺].

B. [(R)-2-(4-Aliloxifenil)-1-((S)-1-hept-6-eniloximetil-2-metilpropilcarbamoil)-etil]carbamato de 9H-fluoren-9-il-metilo

20 Una solución de 2,02 g (4,57 mmol) de N-α-(9-fluorenilmetiloxycarbonil)-O-alil-D-tirosina en 46 ml de DMF se mezcló con 0,77 g (5,02 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol y 1,04 g (5,02 mmol) de N,N'-diclohexilcarbodiimida y se agitó a TA durante 2 h. Después, se añadieron 0,91 g (4,57 mmol) de (R)-1-(2-hept-6-eniloxietil)-2-metilpropilamina y la mezcla se agitó adicionalmente a TA y se dejó en reposo durante una noche. Después, el precipitado se retiró por filtración, el filtrado se concentró, el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico y ácido clorhídrico diluido y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se separó por HPLC preparativa y las fracciones requeridas se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se extrajeron con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 1,02 g del compuesto del título (método D): R_t = 5,49 min, m/z: 669 [M-H+HCOOH].

25 C. ((13S,16R)-13-Isopropil-15-oxo-2,11-dioxa-14-azabicyclo[16.2.2]docosa-1(21),4,18(22),19-tetraen-16-il)carbamato de 9H-fluoren-9-il-metilo

30 Una solución de 1,01 g (1,61 mmol) de [(R)-2-(4-aliloxifenil)-1-((S)-1-hept-6-eniloximetil-2-metilpropilcarbamoil)etil]carbamato de 9H-fluoren-9-il-metilo y 0,15 g (0,24 mmol) de dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)tríciclohexilfosfina)rutenio (catalizador de Hoyveda-Grubbs) en 460 ml de diclorometano se agitó a 40°C durante 24 h. Después, la mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Se obtuvieron 0,87 g del compuesto deseado en forma de un sólido incoloro. LC/MS (método C): R_t = 4,30 min, m/z: 597,39 [MH⁺].

35

D. (13S,16R)-16-Amino-13-isopropil-2,11-dioxa-14-azabicyclo[16.2.2]docosa-1(21),18(22),19-trien-15-ona
Una mezcla de 0,87 (1,46 mmol) de ((13S,16R)-13-isopropil-15-oxo-2,11-dioxa-14-azabicyclo[16.2.2]docosa-1(21),4,18(22),19-tetraen-16-il)-carbamato de 9H-fluoren-9-il-metilo y 0,16 g de Pd al 10%/C en 100 ml de metanol se agitó en una atmósfera de hidrógeno a TA. Después de agitar durante una noche y de la adición de 0,5 ml de piperidina, la agitación se continuó durante 2 h y la mezcla se filtró se liberó del disolvente. El residuo se separó por HPLC preparativa. Las fracciones requeridas se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 0,18 g del compuesto del título en forma del trifluoroacetato.

LC/MS (método C): $R_t = 3,07$ min, m/z: 377,22 [MH⁺].

E. Ácido (S)-6-amino-2-[3-((13S,16R)-13-isopropil-15-oxo-2,11-dioxa-14-azabicyclo[16.2.2]docosa-1(21),18(22),19-trien-16-il)ureido]hexanoico

Una solución de 0,18 g (0,37 mmol) de (13S,16R)-16-amino-13-isopropil-2,11-dioxa-14-azabicyclo[16.2.2]docosa-1(21),18(22),19-trien-15-ona en 3,8 ml de DMF se añadió a 60 mg (0,37 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y, después de la adición de 0,2 ml (0,15 g, 1,47 mmol) de trietilamina, se agitó en una atmósfera de argón. Después de 10 min, se añadieron 124 mg (0,37 mmol) de hidrocloreuro de (S)-2-amino-6-terc-butoxicarbonilaminohexanoato de terc-butilo y la mezcla se agitó durante 3 h. Se concentró y se repartió entre agua y acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones requeridas se combinaron y se concentraron. El residuo se recogió en 20 ml de diclorometano/TFA (1:1, v/v) y se dejó en reposo durante 2 h. La mezcla se concentró, se disolvió en ácido clorhídrico 1 N con una pequeña cantidad de acetonitrilo y se liofilizó. Se obtuvo un sólido amorfo (0,12 g) en forma del hidrocloreuro. LC/MS (método C): $R_t = 2,88$ min, m/z: 549,21 [MH⁺].

Ejemplo 3-1 Ácido (S)-6-amino-2-[3-((E)-(9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-il)ureido]hexanoico

El compuesto del título se obtuvo de forma análoga al Ejemplo 1-1 con omisión de la etapa de hidrogenación y sin liofilización final con ácido clorhídrico directamente en forma del trifluoroacetato. LC/MS (método A): $R_t = 0,89$ min, m/z: 491,2 [MH⁺].

Ejemplo 4-1 Ácido (S)-6-amino-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1-oxa-4-azaciclotetradec-6-il)ureido]hexanoico
El compuesto del título se obtuvo de forma análoga al Ejemplo 2-1 usando Fmoc-D-alilglicina en lugar de Fmoc-D-O-allitrosina.

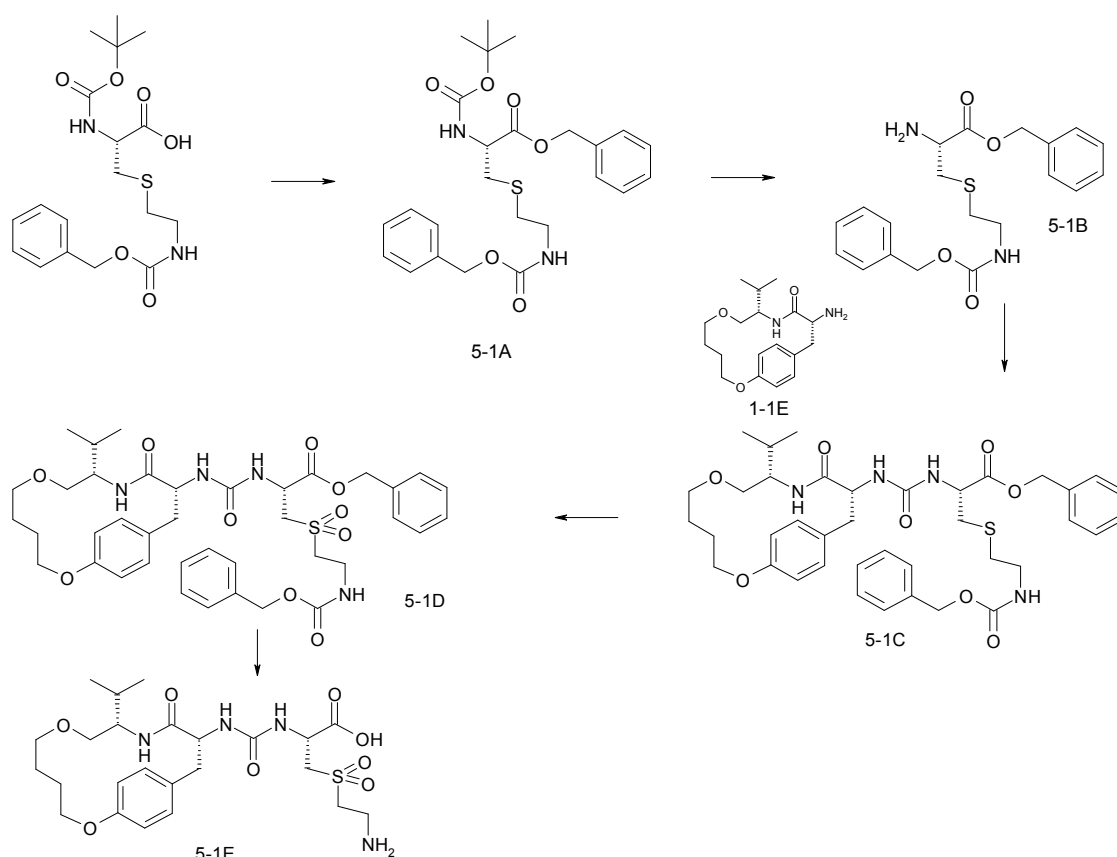
LC/MS (método C): $R_t = 2,35$ min, m/z: 443,34 [MH⁺].

Los siguientes se obtuvieron de la misma manera usando otros aminoalcoholes y, cuando sea apropiado, usando o introduciendo un grupo protector de éster:

Ejemplo	Nombre	R_t (min)	m/z [MH ⁺]	Método
4-2	Ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1-oxa-4-azaciclotetradec-6-il)ureido]propiónico	2,52	478,27	H
4-3	Ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-metil-5-oxo-1-oxa-4-azaciclotetradec-6-il)ureido]propiónico	1,66	450,26	G
4-4	(S)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1-oxa-4-azaciclotetradec-6-il)ureido]propionato de etilo	0,66	506,4	B
4-5	(S)-3-(6-Amino-piridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-metil-5-oxo-1-oxa-4-azaciclotetradec-6-il)ureido]propionato de etilo	1,81	478,37	G

Ejemplo 5-1

Ácido (R)-3-(2-aminoetanosulfonil)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]propiónico



A. (R)-3-(2-Benciloxycarbonilaminoetil-sulfanil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propionato de bencilo

Una solución de 2,30 g (5,77 mmol) de ácido (R)-3-(2-benciloxycarbonilaminoetil-sulfanil)-2-terc-butoxicarbonilaminopropiónico, 0,60 ml (0,62 g, 5,77 mmol) de alcohol bencilico, 0,07 g (0,58 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y 1,33 g (6,93 mmol) de hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en 30 ml de diclorometano se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, con una solución 1 N de bicarbonato sódico y con agua. Después del secado sobre sulfato sódico, la filtración y la concentración, el residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice. Se obtuvieron 2,09 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC/MS (método C): $R_t = 3,63$ min, $m/z: 389,17$ [$M\text{-Boc}+H^+$].

B. (R)-2-Amino-3-(2-benciloxycarbonilaminoetil-sulfanil)propionato de bencilo

Una solución de 0,50 g (1,023 mmol) de (R)-3-(2-benciloxycarbonilaminoetil-sulfanil)-2-terc-butoxicarbonilaminopropionato de bencilo en 5 ml de diclorometano se mezcló con el mismo volumen de ácido trifluoroacético y se dejó en reposo a TA durante 1 h. Después, se concentró y se hizo reaccionar directamente de forma adicional.

LC/MS (método A): $R_t = 1,06$ min, $m/z: 389,1$ [MH^+].

C. (R)-3-(2-Benciloxycarbonilaminoetil-sulfanil)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-

azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]-propionato de bencilo

Una solución de 166 mg (1,02 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol en 8 ml de DMF se mezcló con 515 mg (1,02 mmol) del trifluoroacetato de la etapa B y 0,57 ml (415 mg, 4,10 mmol) de trietilamina. A esta mezcla se le añadió una solución de 328 mg (1,02 mmol) de (9S,12R)-12-amino-9-isopropil-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-11-ona (1-1E) en 8 ml de DMF en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Después, la mezcla resultante se concentró y se separó por HPLC preparativa. Las fracciones requeridas se combinaron y se liberaron del acetonitrilo. La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 222 mg del compuesto del título.

LC/MS (método A): $R_t = 1,72$ min, $m/z: 735,3$ [MH^+].

D. (R)-3-(2-Benciloxycarbonilaminoetil-sulfanil)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-

azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]-propionato de bencilo

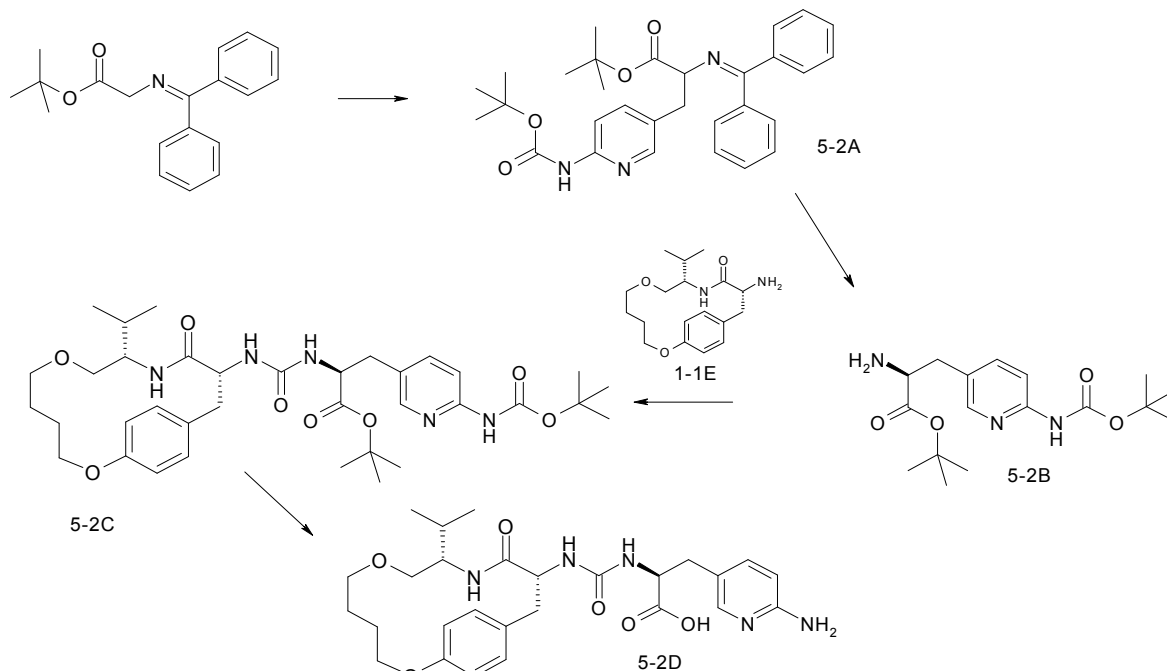
Una mezcla de 222 mg (0,30 mmol) de (R)-3-(2-benciloxycarbonilaminoetil-sulfanil)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]propionato de bencilo en 5 ml de metanol y 5 ml de agua se enfrió a 0°C y se añadieron en porciones 742 mg (1,21 mmol) de Oxone. Después de 2 h, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se retiró por separación y se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 198 mg y se hicieron reaccionar adicionalmente sin purificación adicional.

LC/MS (método A): $R_t = 1,54$ min, $m/z: 767,3$ [MH^+].

E. Ácido (R)-3-(2-aminoetanossil)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]propiónico

Se añadieron 83 mg de paladio al 5%/C a una solución de 198 mg (0,26 mmol) de (R)-3-(2-benciloxicarbonilaminoetanossil)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]-propionato de bencilo en 10 ml de metanol y la mezcla se hidrógeno en una atmósfera de hidrógeno (presión de globo). Después de un periodo de reposo de 2 días, la mezcla se filtró, se concentró y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones requeridas se combinaron y se liofilizaron después de la adición de ácido clorhídrico 1 N. Se obtuvieron 23 mg del compuesto del título en forma del hidrobromuro. LC/MS (método C): $R_t = 2,35$ min, $m/z: 543,26$ $[MH^+]$.

Ejemplo 5-2 Ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]propiónico



A. 2-(Benzhidridilenoamino)-3-(6-terc-butoxicarbonilaminopiridin-3-il)propionato de terc-butilo

Se añadieron gota a gota 84,64 ml (84,64 mmol) de una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF a una solución de 25,00 g (84,64 mmol) de éster terc-butílico de N-(difenilmetileno)glicina en 185 ml de THF en una atmósfera de argón a 0°C. Después de agitar a esta temperatura durante 15 min, se añadieron 24,31 g (84,64 mmol) de (5-bromometilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo en forma de un sólido y la agitación se continuó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 44,08 g del producto en bruto y se hicieron reaccionar adicionalmente sin purificación adicional.

LC/MS (método A): $R_t = 1,68$ min, $m/z: 502,2$ $[MH^+]$.

B. (S)-2-Amino-3-(6-terc-butoxicarbonilaminopiridin-3-il)propionato de terc-butilo

Después de la adición de 4,14 g de paladio al 10%/carbono a una solución de 19,50 g (38,87 mmol) del producto en bruto de la etapa A en 1,8 l de metanol, ésta se hidrógeno a presión autógena. Después de que se completara la reacción, la mezcla se filtró y se concentró. La mezcla en bruto se recogió en heptano y se mezcló con 45 ml de ácido clorhídrico 1 N y 90 ml de agua y la fase acuosa se añadió a 90 ml de una solución 1 N de hidróxido sódico y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El racemato se separó por cromatografía quiral.

LC/MS (método A): $R_t = 0,89$ min, $m/z: 338,1$ $[MH^+]$. Cromatografía quiral (Chiralpak AD-H/44, 250 x 4,6 mm, 1:1 de etanol:metanol + dietilamina al 0,1%, 40 min): T.r. = 17,48 min.

C. (S)-3-(6-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]-propionato de terc-butilo

Se añadieron 112 mg (0,69 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol a una mezcla de 234 mg (0,69 mmol) de (S)-2-amino-3-(6-terc-butoxicarbonilaminopiridin-3-il)-propionato de terc-butilo y 106 μ l (77 mg, 0,76 mmol) de trietilamina en 2,5 ml de DMF. La solución se agitó a TA durante 1 h, antes de que se añadiera una solución de 222 mg (0,69 mmol) de (9S,12R)-12-amino-9-isopropil-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-11-ona (1-1E) en 2,5 ml de DMF. La mezcla se dejó en reposo durante una noche y después se concentró y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones requeridas se combinaron, se liberaron del acetonitrilo, se hicieron ligeramente alcalinas con bicarbonato sódico y se extrajeron con acetato de etilo. La fase orgánica se secó

sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. LC/MS (método A): $R_t = 1,47$ min, $m/z: 684,3$ [MH^+].

D. Ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]propiónico

Se disolvieron 160 mg (0,23 mmol) de (S)-3-(6-terc-butoxicarbonilaminopiridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]propionato de terc-butilo en 6 ml de diclorometano y, después de la adición del mismo volumen de TFA, la mezcla se agitó a TA. Después de 5 h, la mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones requeridas se combinaron, se liberaron del acetonitrilo, se mezclaron con ácido clorhídrico 1 N, se concentraron adicionalmente y finalmente se liofilizaron. Se obtuvieron 108 mg del compuesto del título en forma del hidrobromuro.

LC/MS (método A): $R_t = 0,92$ min, $m/z: 528,3$ [MH^+].

Ejemplo 5-3

Ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-ciclopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]propiónico

El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 5-2 a partir de (S)-2-amino-2-ciclopropiletanol (documento US 6.191.306) en lugar de 1-1E usando (9S,12R)-12-amino-9-ciclopropil-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-11-ona.

LC/MS (método J): $R_t = 2,39$ min, $m/z: 526,41$ [MH^+].

Ejemplo 5-4

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo-[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]-6-metilheptanoico

El compuesto del título se obtuvo de forma análoga al Ejemplo 5-2 usando hidrocloreuro de (S)-2,6-diamino-6-metilheptanoato de etilo con la adición de trietilamina como base auxiliar.

LC/MS (método C): $R_t = 2,34$ min, $m/z: 521,26$ [MH^+].

Ejemplo 5-5

(S)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]propionato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de forma análoga al Ejemplo 5-2 usando éster etílico de N-(difenilmetileno)glicina en lugar de éster terc-butílico de N-(difenilmetileno)glicina.

LC/MS (método C): $R_t = 2,53$ min, $m/z: 556,2$ [MH^+].

El siguiente compuesto se preparó de manera análoga:

Ejemplo 5-6

Ácido (S)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-bicyclo[12.2.2]-octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-3-piperidin-3-il-propiónico

LC/MS (método I): $R_t = 1,20$ min, $m/z: 519,38$ [MH^+].

Ejemplo 5-7

Ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-metil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-bicyclo[12.2.2]-octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico

LC/MS (método B): $R_t = 0,54$ min, $m/z: 500,3$ [MH^+].

Ejemplo 6-1

Ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((8S,11R)-8-isopropil-10-oxo-6-oxa-1,9,14-triazabicyclo[11.2.1]hexadeca-13(16),14-dien-11-il)ureido]propiónico

A. Ácido (R)-3-(1-alil-1H-imidazol-4-il)-2-benciloxicarbonilaminopropiónico

Se añadieron 3,53 ml (4,24 g, 24,84 mmol) de cloroformiato de bencilo a una solución de 4,85 g (24,84 mmol) de ácido (R)-3-(1-alil-1H-imidazol-4-il)-2-aminopropiónico (como se ha descrito para el enantiómero (S) en Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 5981-5988) en 13 ml de una solución 2 N de hidróxido sódico mientras se agitaba a 0°C, la agitación se continuó a esta temperatura con la adición de 13 ml más de una solución 2 N de hidróxido sódico durante 2 h y después la mezcla se calentó a TA. La mezcla de reacción se cubrió con una capa de acetato de etilo y el valor del pH se ajustó de 3 a 4 con ácido clorhídrico 6 N. La fase orgánica se retiró por separación y la fase acuosa se lavó de nuevo con acetato de etilo y después se liofilizó. El residuo se mezcló con THF y DMF hasta que se hizo agitable, se agitó minuciosamente y la suspensión se filtró. La solución resultante se concentró y se hizo reaccionar sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LC/MS (método B): $R_t = 0,52$ min, $m/z: 330,2$ [MH^+].

B. [(R)-2-(1-Alil-1H-imidazol-4-il)-1-((S)-1-aliloximetil-2-metilpropilcarbamoil)-etil]carbamato de bencilo

Una solución del material de la etapa A en 180 ml de DMF se mezcló con 4,18 g (27,32 mmol) de N-hidroxibenzotriazol y 5,64 g (27,32 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agitó a TA durante 2 h. La adición de 3,56 g (24,84 mmol) de (S)-1-aliloximetil-2-metilpropilamina (1-1B) se siguió de agitación a TA durante 24 h más y después de concentración, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de

NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Después del lavado con una solución saturada de NaHCO₃, se obtuvieron 5,02 g del compuesto del título.

LC/MS (método B): R_t = 0,75 min, m/z: 454,9 [MH⁺].

5 C. ((8S,11R)-8-Isopropil-10-oxo-6-oxa-1,9,14-triazabicyclo[11.2.1]hexadeca-3,13(16),14-trien-11-il)carbamato de bencilo

Una solución de 0,735 g (1,62 mmol) de [(R)-2-(1-alil-1H-imidazol-4-il)-1-((S)-1-aliloximetil-2-metilpropilcarbamoyl)etil]carbamato de bencilo en 370 ml de diclorometano se mezcló con 0,210 g (0,24 mmol) de bencilideno[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(triciclohexilfosfina)rutenio (catalizador de Grubbs II) y se agitó a TA. La mezcla se agitó a TA durante varios días con adición repetida de catalizador de Grubbs II hasta que el material de partida dejó de estar presente (LC/MS). La mezcla se concentró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (99:1 → 9:1 de diclorometano/ metanol). Se obtuvieron 0,506 g del compuesto del título.

LC/MS (método B): R_t = 0,64 min, m/z: 427,3 [MH⁺].

15 D. (8S,11R)-11-Amino-8-isopropil-6-oxa-1,9,14-triazabicyclo[11.2.1]hexadeca-13(16),14-dien-10-ona
Una solución de 0,49 g (1,14 mmol) de ((8S,11R)-8-isopropil-10-oxo-6-oxa-1,9,14-triazabicyclo[11.2.1]hexadeca-3,13(16),14-trien-11-il)carbamato de bencilo de la etapa C en 80 ml de metanol se hidrogenó sobre 0,12 g de paladio sobre carbono (al 10%) en una atmósfera de hidrógeno a presión autógena a TA. Después de que el material de partida hubiera reaccionado completamente, la mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,06 g del compuesto del título.

LC/MS (método B): R_t = 0,22 min, m/z: 295 [MH⁺].

E. (S)-3-(6-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-3-il)-2-[3-((8S,11R)-8-isopropil-10-oxo-6-oxa-1,9,14-triazabicyclo[11.2.1]hexadeca-13(16),14-dien-11-il)ureido]-propionato de terc-butilo

25 Una solución de 56 mg (190 μmol) de (8S,11R)-11-amino-8-isopropil-6-oxa-1,9,14-triazabicyclo[11.2.1]hexadeca-13(16),14-dien-10-ona de la etapa D en 5 ml de DMF se enfrió a 0°C y, mientras se agitaba, se añadieron 32 mg (194 μmol) de 1,1'-carbonyldiimidazol. La mezcla se agitó durante 30 min, después se añadieron 64 mg (190 μmol) de (S)-2-amino-3-(6-terc-butoxicarbonilaminopiridin-3-il)propionato de terc-butilo y la mezcla se calentó a TA. Después de un periodo de reposo de una noche, se añadió de nuevo la misma cantidad de 1,1'-carbonyldiimidazol y la mezcla se agitó durante 24 h más. Después, se concentró y se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 27 mg del compuesto deseado.

LC/MS (método B): R_t = 0,58 min, m/z: 658,9 [MH⁺].

F. Ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((8S,11R)-8-isopropil-10-oxo-6-oxa-1,9,14-triazabicyclo[11.2.1]hexadeca-13(16),14-dien-11-il)ureido]propiónico

35 Una solución de 27 mg (41 μmol) en 6 ml de TFA/diclorometano (1:1, v/v) se agitó a TA durante 4 h. Después, se concentró, se recogió en ácido clorhídrico 1 N y posteriormente se liofilizó. Se obtuvieron 20 mg del compuesto del título en forma del hidrocloreto. LC/MS (método B): R_t = 0,36 min, m/z: 502,9 [MH⁺].

Ejemplo 6-2

Ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3R,6S)-6-isopropil-4-oxo-8-oxa-5-azabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-3-il)ureido]propiónico

40 A. Ácido (R)-3-(4-alilfenil)-2-terc-butoxicarbonilaminopropiónico
Una solución de 2,03 g (6,36 mmol) de (R)-3-(4-alilfenil)-2-terc-butoxicarbonilaminopropionato de metilo (preparada como en Synlett, 2005, 12, 1877-1880) en 20 ml de dioxano/agua (1:1, v/v) y 0,30 g (12,71 mmol) de hidróxido de litio se agitó a TA durante 2 h y después se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 1,90 g del compuesto del título.

LC/MS (método B): R_t = 0,97 min, m/z: 206,0 [MH⁺].

Se empleó el compuesto en lugar de ácido (R)-3-(4-aliloxifenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propiónico con el fin de preparar el Ejemplo 6-2 de forma análoga al Ejemplo 5-2. El grupo protector de Boc usado en lugar del grupo protector de Fmoc se eliminó de una manera conocida con mezclas de diclorometano/TFA.

LC/MS (método I): R_t = 1,29 min, m/z: 512,3 [MH⁺].

Ejemplo 6-3

Ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-16-fluoro-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]propiónico

55 A. Ácido (R)-3-(4-aliloxi-3-fluorofenil)-2-terc-butoxicarbonilaminopropiónico
Se añadieron 1,18 g (60%, 29,39 mmol) de hidruro sódico a una solución de 4,0 g (13,36 mmol) de ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)propiónico en 23 ml de DMF mientras se agitaba a 0°C y la mezcla se agitó a esta temperatura. Después de 15 min, se añadieron 1,27 ml (1,78 g, 14,7 mmol) de bromuro de alilo y la agitación se continuó durante 1 h mientras la mezcla alcanzaba la TA. Se inactivó con metanol y, después de la refrigeración, el exceso de metanol se retiró en un evaporador rotatorio. La dilución con éter dietílico se siguió de acidificación con ácido clorhídrico 1 N, la fase acuosa se extrajo dos veces más con éter dietílico y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 4,50 g de un aceite de color amarillento.

60

LC/MS (método B): $R_t = 0,94$ min, $m/z: 239,9$ [MH^+].

El compuesto se empleó en lugar de ácido (R)-3-(4-aliloxifenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)propiónico con el fin de preparar el Ejemplo 6-3 de forma análoga al Ejemplo 5-2. El grupo protector de Boc usado en lugar del grupo protector de Fmoc se eliminó de una manera conocida con mezclas de diclorometano/TFA.

LC/MS (método E): $R_t = 2,40$ min, $m/z: 546,43$ [MH^+].

Los siguientes ejemplos se prepararon de la misma manera que antes usando ácido (R)-3-aliloxi-2-terc-butoxicarbonilaminopropiónico (preparado como se ha descrito de forma análoga en JACS, 129 (22), 6986-6987, 2007) en lugar de ácido (R)-3-(4-aliloxifenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)propiónico:

Ejemplo	Nombre	R_t (min)	m/z [MH^+]	Método
6-4	Ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1,8-dioxa-4-azaciclododec-6-il)ureido]propiónico	1,42	452,29	G
6-5	(S)-3-(6-Aminopiridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1,8-dioxa-4-azaciclododec-6-il)ureido]propionato de metilo	2,40	466,33	D
6-6	Ácido (S)-6-amino-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1,8-dioxa-4-azaciclododec-6-il)ureido]-hexanoico	1,94	417,23	C

Ejemplo 6-7

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12S)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo-[12.2.2]octadec-12-il)ureido]hexanoico

A. Ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxiciclohexil)propiónico

Se añadieron 0,74 g (7,17 mmol) de rodio a una solución de 7,00 g (24,88 mmol) de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxiifenil)propiónico en 50 ml de metanol y la hidrogenación se realizó a 50°C/presión de 6 bar de hidrógeno. Después de que se completara la conversión, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El producto era lo suficientemente puro para reacciones adicionales.

LC/MS (método K): $R_t = 1,00$ min, $m/z: 188,2$ [MH^+].

B. Ácido (S)-3-(4-aliloxiciclohexil)-2-terc-butoxicarbonilaminopropiónico

Una solución de 5,42 g (18,86 mmol) de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-ciclohexil)propiónico en 20 ml de DMF se añadió gota a gota durante el transcurso de 30 min a una suspensión de 1,89 g (47,14 mmol) de hidruro sódico al 60% en 20 ml de DMF a 0°C. Después, se añadieron 2,28 g (18,86 mmol) de bromuro de alilo y la mezcla se calentó a TA y después se agitó durante 3 h. Se inactivó cuidadosamente con agua y se concentró. El residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a un valor de pH de 2 con HCl 6 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El compuesto del título obtenido de esta manera se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional.

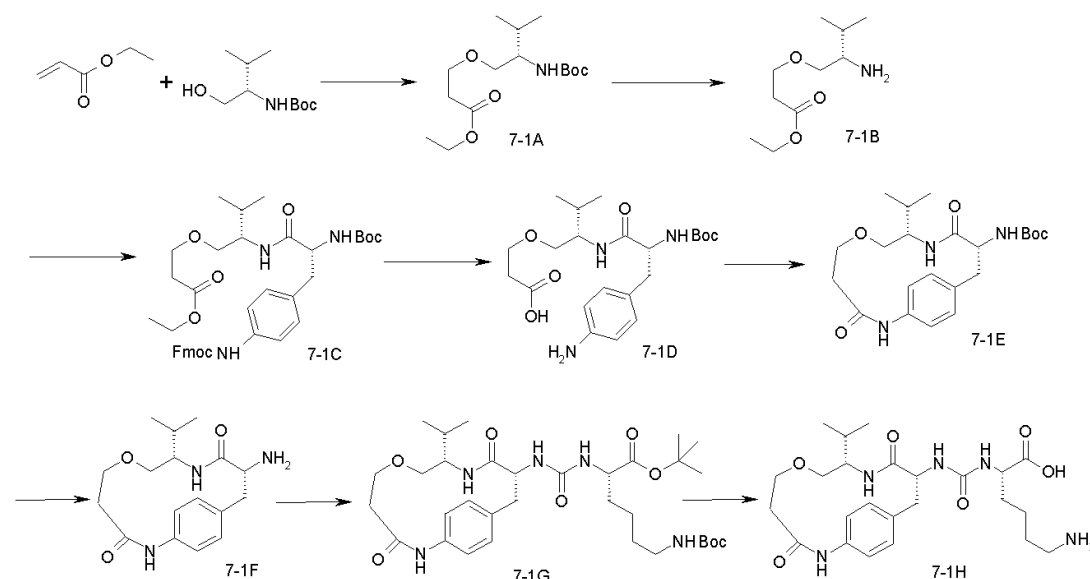
LC/MS (método K): $R_t = 1,46$ min, $m/z: 228,1$ [MH^+ -Boc].

Las reacciones adicionales para dar el Ejemplo 6-7 se realizaron como se ha descrito anteriormente empleando B. en lugar de D-Boc-O-aliltirosina.

LC/MS (método F): $R_t = 2,8$ min, $m/z: 499,55$ [MH^+].

Ejemplo 7-1

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((8S,11R)-8-isopropil-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diazabicyclo-[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-il)ureido]hexanoico



A. 3-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metilbutoxi)propionato de etilo

Se añadieron aproximadamente 200 mg de sodio a una solución de 3,00 g (14,76 mmol) de Boc-L-valinol en 20 ml de THF absol. en una atmósfera de argón. Después de 2 h, la solución se transfirió mediante una aguja al interior de un matraz lavado abundantemente con argón - dejando atrás el sodio no disuelto. A la solución se le añadieron 2,25 ml (2,22 g, 22,14 mmol) de acrilato de etilo y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadieron 6 gotas de ácido acético glacial y se concentró al vacío. El residuo obtenido de esta manera (4,45 g de aceite incoloro) se empleó en bruto en la siguiente etapa.

B. 3-((S)-2-Amino-3-metilbutoxi)propionato de etilo

El producto en bruto (~4,45 g) obtenido en 7-1 A se disolvió en una mezcla de 10 ml de CH₂Cl₂ y 10 ml de TFA y se agitó a temp. ambiente durante 2 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se concentró al vacío y se codestiló varias veces con tolueno. El producto en bruto obtenido de esta manera se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + adición de TFA al 0,5%). Se obtuvieron de esta manera 370 mg de 3-((S)-2-amino-3-metil-butoxi)propionato de etilo como el trifluoroacetato en forma de un aceite incoloro (rendimiento ~8%). LC/MS (método B): R_t = 0,52 min, m/z: 204,3 [MH⁺].

C. 3-((S)-2-((R)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-[4-(9H-fluoren-9-ilmetoxi-carbonilamino)fenil]propionilamino)-3-metilbutoxi)propionato de etilo

Se añadieron sucesivamente 158,7 mg (1,17 mmol) de HOAt, 0,6 ml (3,5 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 443,3 mg (1,17 mmol) de HATU a una mezcla de 586,0 mg (1,17 mmol) de ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-[4-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)fenil]propiónico y 370,0 mg (1,17 mmol) de 3-((S)-2-amino-3-metilbutoxi)propionato de etilo en 10 ml de DMF y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo restante se recogió en diclorometano, se lavó con una solución sat. de NaHCO₃, se secó y se liberó del disolvente a presión reducida. El producto en bruto obtenido de esta manera se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1:1 de heptano/acetato de etilo). De esta manera, se obtuvieron 355,0 mg de 3-((S)-2-((R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-[4-(9H-fluoren-9-ilmetoxi-carbonilamino)fenil]propionilamino)-3-metilbutoxi)propionato de etilo puro (rendimiento ~44%). LC/MS (método B): R_t = 1,23 min, m/z: 588,3 [M-Boc+H⁺].

D. Ácido 3-((S)-2-((R)-3-(4-aminofenil)-2-terc-butoxicarbonilaminopropionil-amino)-3-metilbutoxi)propiónico

Se disolvieron 355,0 mg (0,52 mmol) de 3-((S)-2-((R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-[4-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)fenil]propionilamino)-3-metilbutoxi)propionato de etilo en una mezcla de 9 ml de THF y 3 ml de MeOH. Se añadieron 1,29 ml (1,29 mmol) de una solución acuosa 1 M de LiOH y la mezcla de reacción resultante se agitó a temp. ambiente durante 1 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se neutralizó mediante la adición de una pequeña cantidad de una solución acuosa 1 N de HCl, se concentró a presión reducida y se codestiló con tolueno. El producto obtenido de esta manera (225,0 mg) se empleó en bruto en la siguiente reacción. LC/MS (método B): R_t = 0,63 min, m/z: 438,3 [MH⁺].

E. ((8S,11R)-8-Isopropil-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diazabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-il)carbamato de terc-butilo

El ácido 3-((S)-2-((R)-3-(4-aminofenil)-2-terc-butoxicarbonilaminopropionil-amino)-3-metilbutoxi)propiónico (~225 mg) obtenido como producto en bruto en 7-1 D se disolvió en 225 ml de DMF. A esta solución se le añadieron sucesivamente 70,0 mg (0,51 mmol) de HOAt, 0,26 ml (1,5 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 195,4 mg (0,51 mmol) de HATU y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo obtenido de esta manera se recogió en CH₂Cl₂, se lavó con una solución sat. de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y se liberó del disolvente al vacío. El compuesto de anillo cerrado obtenido de esta manera se empleó en bruto en la siguiente etapa. Rendimiento: 215,0 mg. LC/MS (método B): R_t = 0,76 min, m/z: 364,3 [M-tBu+H⁺].

F. (8S,11R)-11-Amino-8-isopropil-6-oxa-2,9-diazabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trieno-3,10-diona
El producto en bruto (~215 mg) obtenido en 7-1 E se agitó en una mezcla de 4,75 ml de TFA, 0,13 ml de agua y 0,13 ml de triisopropilsilano a temp. ambiente durante 2 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se concentró al vacío y se codisolvió varias veces con tolueno. El producto en bruto obtenido de esta manera se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + adición de TFA al 0,1%). Se obtuvieron de esta manera 80 mg de (8S,11R)-11-amino-8-isopropil-6-oxa-2,9-diazabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trieno-3,10-diona como el trifluoroacetato en forma de un material amorfo incoloro. LC/MS (método B): R_t = 0,44 min, m/z: 321,3 [MH⁺].

G. (S)-6-terc-Butoxicarbonilamino-2-[3-((8S,11R)-8-isopropil-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diazabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-il)ureido]hexanoato de terc-butilo

Se disolvieron 81,9 mg (0,41 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo en 3 ml de CH₂Cl₂. Mientras se enfriaba en un baño de hielo, se añadieron una solución de 80 mg (0,19 mmol) de la (8S,11R)-11-amino-8-isopropil-6-oxa-2,9-diazabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trieno-3,10-diona obtenida en 7-1 F y 69 µl (0,41 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 3 ml de CH₂Cl₂. Después, la mezcla se agitó a temp. ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución sat. de NaHCO₃, agua y una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo obtenido de esta manera se disolvió en 3 ml de DMF y se mezcló con una solución de 68,8 mg (0,2 mmol) de hidrocioruro de H-Lys(Boc)-OtBu y 65,9 µl (0,39 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 3 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temp. ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido de esta manera se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1:1 de heptano/acetato de etilo). Rendimiento: 20 mg de (S)-6-terc-butoxicarbonilamino-2-[3-((8S,11R)-8-isopropil-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diazabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-il)ureido]hexanoato de terc-butilo.

LC/MS (método B): $R_t = 0,91$ min, $m/z: 648,5$ $[MH^+]$.

H. Ácido (S)-6-amino-2-[3-((8S,11R)-8-isopropil-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diazabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-il)ureido]hexanoico

Se agitaron 20,0 mg (0,03 mmol) de (S)-6-terc-butoxicarbonilamino-2-[3-((8S,11R)-8-isopropil-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diazabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-il)ureido]hexanoato de terc-butilo en una mezcla de 0,95 ml de TFA, 25 μ l de agua y 25 μ l de triisopropilsilano a temp. ambiente durante 2 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se concentró al vacío y se codisolvió varias veces con tolueno. El producto en bruto obtenido de esta manera se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + adición de TFA al 0,1%). Se obtuvieron de esta manera 5 mg del compuesto del título como el trifluoroacetato en forma de un material amorfo incoloro.

LC/MS (método B): $R_t = 0,47$ min, $m/z: 492,3$ $[MH^+]$.

Los siguientes ejemplos se obtuvieron de una manera análoga:

Ejemplo 7-2

Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((8S,11R)-8-metil-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diaza-bicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-il)-ureido]-propiónico

LC/MS (método B): $R_t = 0,28$ min, $m/z: 499,25$ $[MH^+]$.

Ejemplo 7-3

Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5,9-dioxo-1-oxa-4,10-diaza-ciclotridec-6-il)-ureido]-propiónico

LC/MS (método B): $R_t = 0,42$ min, $m/z: 479,33$ $[MH^+]$.

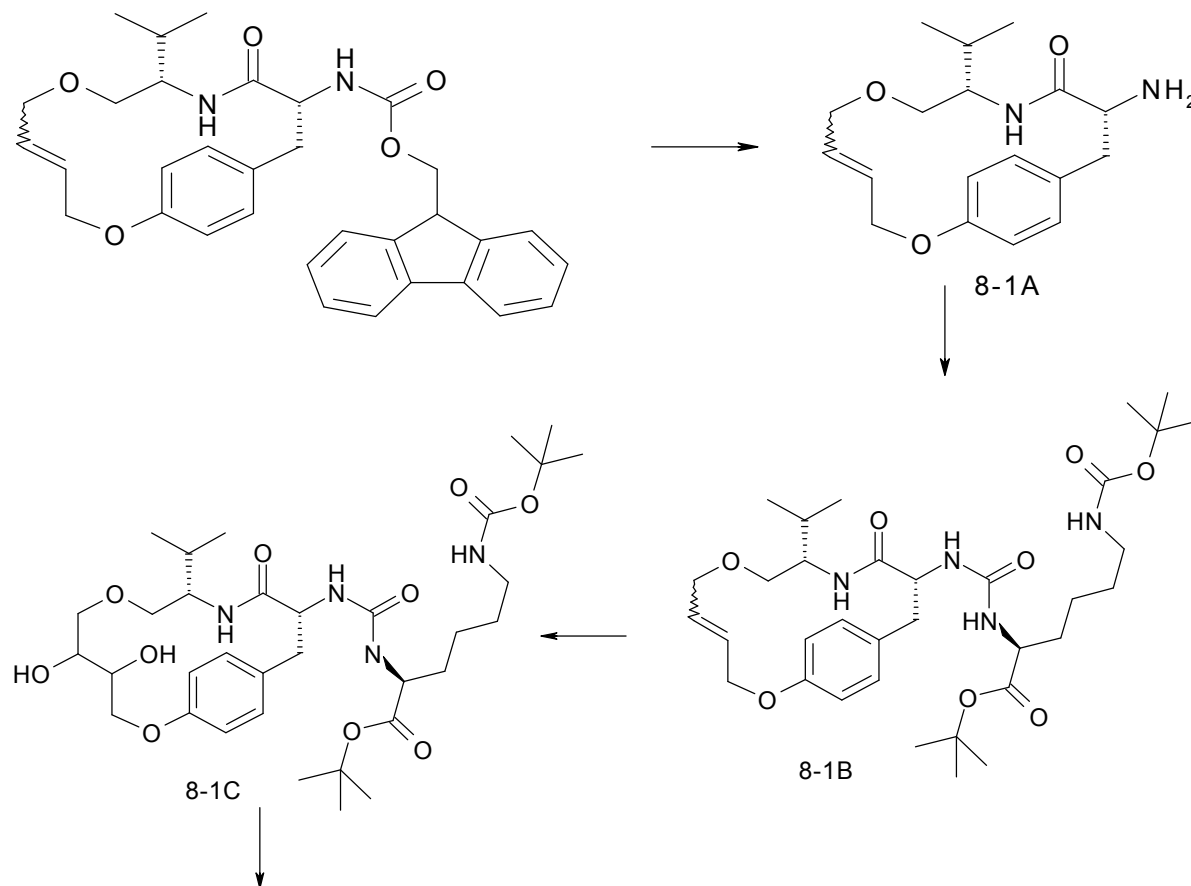
Ejemplo 7-4

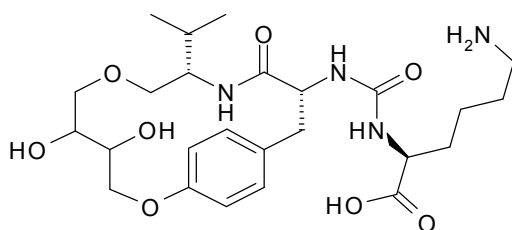
Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((8S,11R)-8-isopropil-2,10-dioxo-6-oxa-3,9-diazabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-il)-ureido]-propiónico

LC/MS (método A): $R_t = 0,82$ min, $m/z: 527,20$ $[MH^+]$.

Ejemplo 8-1

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-4,5-dihidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico





8-1D

A. (9S,12R)-12-Amino-9-isopropil-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-11-ona
Una solución de 3,66 g (6,78 mmol) de ((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-il)carbamato de 9H-fluoren-9-il metilo (1-1D) en 300 ml de diclorometano se mezcló con 75 ml de dietilamina y se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa. El acetonitrilo se retiró de las fracciones del producto combinadas en un evaporador rotatorio, se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, se saturó con cloruro sódico y se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La sustancia resultante era lo suficientemente pura para reacciones adicionales.

LC/MS (método B): R_t = 0,58 min, m/z: 319,2 [MH⁺].

B. (S)-6-terc-Butoxicarbonilamino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-il)ureido]hexanoato de terc-butilo

La reacción se realizó como se ha descrito en 1-1F. Se obtuvieron 1,13 g del compuesto del título.

LC/MS (método B): R_t = 1,00 min, m/z: 647,3 [MH⁺].

C. (S)-6-terc-Butoxicarbonilamino-2-[3-((9S,12R)-4,5-dihidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoato de terc-butilo

Se añadieron 8 mg (9,7 μmol) de (DHQ)2PHAL (1,4-ftalazinadiil diéter de hidroquinina) a una mezcla de 541 mg (387 mmol) de AD-Mix-alfa y 3 mg (7,7 μmol) de osmiato potásico en terc-butanol/agua (1:1, v/v). Después de que se formara una solución transparente, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadieron 41 mg (425 μmol) de metanosulfonamida y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 min. Después, se añadieron 250 mg (387 μmol) de (S)-6-terc-butoxicarbonilamino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-il)ureido]hexanoato de terc-butilo (etapa B) y la mezcla se calentó a TA y se dejó en reposo durante el fin de semana. Después, se añadieron 195 mg (1,55 mmol) de sulfito sódico y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 164 mg del compuesto del título.

LC/MS (método B): R_t = 0,84 min, m/z: 681,3 [MH⁺].

D. Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-4,5-dihidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico

Los grupos protectores se eliminaron como se ha descrito anteriormente en una mezcla de TFA/diclorometano. Se obtuvo una mezcla de los diastereómeros.

LC/MS (método B): R_t = 0,42 min (pico doble), m/z: 525,3 [MH⁺].

Ejemplo 8-2

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-5-hidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico y

ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-4-hidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabi-ciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico

A. (S)-6-terc-Butoxicarbonilamino-2-[3-((9S,12R)-5-hidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]-hexa-noato de terc-butilo

Se añadieron 1,55 ml (773 μmol) (0,5 M en THF) de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano a una solución de 50 mg (77 μmol) de (S)-6-terc-butoxicarbonilamino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-il)ureido]hexanoato de terc-butilo (8-1B) en 1,5 ml de THF y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La adición de 250 μl (1,49 mmol) de una solución 6 N de hidróxido sódico y 207 μl (1,83 mmol) de peróxido de hidrógeno se siguió de extracción con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa.

LC/MS (método B): R_t = 0,86 min, m/z: 665,5 [MH⁺].

B. Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-5-hidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico y

ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-4-hidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabi-ciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico

Los grupos protectores se eliminaron como se ha descrito anteriormente en una mezcla de TFA/diclorometano y posteriormente la mezcla se agitó en HCl 1 N.

LC/MS (método B): R_t = 0,48 min, m/z: 509,2 [MH⁺].

Ejemplo 8-3

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-4,5-dihidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico

5 El compuesto del título se obtuvo de una manera similar a los ejemplos descritos anteriormente.

LC/MS (método L): $R_t = 2,15$ min, $m/z: 560,26$ [MH^+].

Ejemplo 9-1

Ácido (S)-6-amino-2-(((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-ilsulfamoil)amino)hexanoico

10 A. (S)-6-terc-Butoxicarbonilamino-2-(((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-

1(17),14(18),15-trien-12-ilsulfamoil)amino)hexanoato de terc-butilo

15 Una solución de 387 mg (0,858 mmol) de (S)-6-terc-butoxicarbonilamino-2-(2-oxooxazolidina-3-

sulfonilamino)hexanoato de terc-butilo y 250 mg (0,780 mmol) de (9S,12R)-12-amino-9-isopropil-2,7-dioxa-10-

azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17), 14(18),15-trien-11-ona (compuesto 1-1E) en 15 ml de acetonitrilo se agitó a

80°C. Después de 1 día (d), se añadió de nuevo la misma cantidad de la oxazolidina y la mezcla se agitó durante 1

20 d. Después, la mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep. Las fracciones que contenían

el producto se combinaron, el acetonitrilo se retiró por evaporación, se hizo ligeramente alcalino con una solución

sat. de $NaHCO_3$ y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre

25 Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 78 mg del compuesto del título.

LC/MS (método B): $R_t = 1,16$ min, $m/z: 585,9$ [$MH-Boc^+$].

B. Ácido (S)-6-amino-2-(((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo-[12.2.2]octadeca-

1(17),14(18),15-trien-12-ilsulfamoil)amino)hexanoico.

25 Una solución de 78 mg (0,114 mmol) de (S)-6-terc-butoxicarbonilamino-2-(((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-

10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18), 15-trien-12-ilsulfamoil)amino)hexanoato de terc-butilo en 3 ml de

diclorometano/TFA (1:1, v/v) se dejó en reposo a TA durante 2 h y después se concentró. El producto en bruto se

purificó por HPLC prep. Las fracciones requeridas se combinaron y se liofilizaron después de la adición de ácido

30 clorhídrico 1 N. Se obtuvieron 34 mg del compuesto del título en forma del hidrobromuro. LC/MS (método F): $R_t =$

2,97 min, $m/z: 529,23$ [MH^+].

Ejemplo 9-2

Ácido (S)-6-amino-2-(((9S,12S)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-

35 12-ilsulfamoil)amino)hexanoico

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al ejemplo descrito anteriormente. LC/MS (método F): $R_t =$

2,81 min, $m/z: 529,23$ [MH^+].

Ejemplos farmacológicos

Las sustancias preparadas se ensayaron para determinar la inhibición de TAFIa usando el Acticrome plasma TAFI

40 Activity Kit de American Diagnostica (N° de producto 874). Esto supuso añadir 28 μ l de tampón de ensayo (Hepes

20 mM, NaCl 150 mM, pH 7,4) y 10 μ l de TAFIa (American Diagnostica n° de producto 874TAFIA; 2,5 μ g/ml) a 2 μ l

de una solución en DMSO 2,5 mM de la sustancia e incubar en una placa de microtitulación de 96 semi-pocillos a

temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción enzimática se inició añadiendo 10 μ l del revelador de TAFIa

45 (prediluido a 1:2 con tampón de ensayo). Se siguió el curso en el tiempo de la reacción a 420 nm en un lector de

placas de microvaloración (SpectraMax plus 384; Molecular Devices) durante 15 minutos.

Se calcularon los valores de CI_{50} a partir de la media de los valores (determinación por duplicado) de diluciones en

serie de la sustancia con la ayuda del software Softmax Pro (versión 4.8; Molecular Devices).

50 La Tabla 1 muestra los resultados.

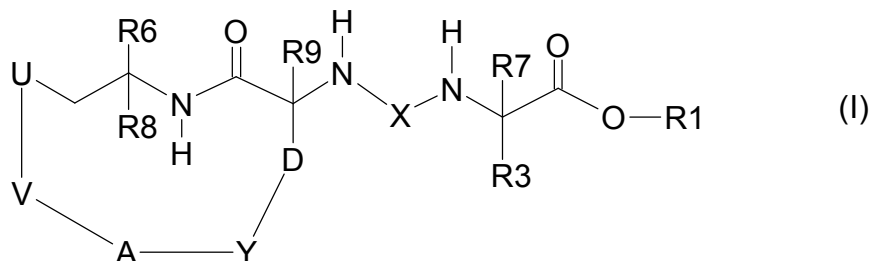
Tabla 1:

Ejemplo N°	CI_{50} [μ M]	Ejemplo N°	CI_{50} [μ M]	Ejemplo N°	CI_{50} [μ M]	Ejemplo N°	CI_{50} [μ M]
1-1	0,006	1-8	0,029	5-3	0,032	7-4	0,040
1-2	9,044	1-9	0,019	6-1	0,052	8-1	0,023
1-3	0,269	2-1	0,0088	6-2	0,021	8-2	0,033
1-4	0,071	3-1	0,0077	6-3	0,012	8-3	0,059
1-5	0,105	4-1	0,017	6-4	0,055		
1-6	0,811	5-1	0,849	6-6	0,053		
1-7	0,049	5-2	0,009	7-1	0,022		

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I

5



y/o una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o una sal fisiológicamente tolerada del compuesto de la fórmula I, en la que

- X representa -C(O)- o -SO₂-,
- U representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH, -C(O)-NH- o -alquileo (C₀-C₄)-,
- A representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH, -C(O)-NH- -NH-C(O)- -NR₂- o -alquileo (C₀-C₄)-,
- V representa
- 1) -alquileo (C₂-C₉)-, donde el alquileo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con -OH, NH₂ o halógeno,
 - 3) -alquileo (C₁-C₂)-cicloalquil (C₃-C₆)-alquileo (C₁-C₂)-, donde el cicloalquilo está sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R₁₅, o
 - 3) -alquilenilo (C₃-C₉)-,
- D representa -alquileo (C₁-C₂)-,
- Y representa
- 1) un enlace covalente,
 - 2) -cicloalquilo (C₃-C₁₂), donde el cicloalquilo está sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R₁₅,
 - 3) -arilo (C₆-C₁₄), donde el arilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R₁₅, o
 - 4) Het, donde Het se refiere a un sistema de anillos heterocíclicos de 4 a 15 miembros que tiene de 4 a 15 átomos en el anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas de anillos que están conectados entre sí, y que comprenden, dependiendo del tamaño del anillo, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o diferentes de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, y donde Het está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con un -alquilo (C₁-C₃), halógeno, -NH₂, -CF₃ o -O-CF₃,
- R₁ representa
- 1) un átomo de hidrógeno,
 - 2) -alquilo (C₁-C₆)-,
 - 3) -alquil (C₁-C₆)-OH,
 - 4) -alquil (C₀-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆)-,
 - 5) -alquil (C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-R₂,
 - 6) -(CH₂)_r-arilo (C₆-C₁₄), donde el arilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R₁₅, y r es el número entero cero, 1, 2 ó 3, o
 - 7) -(CH₂)_s-Het, donde Het se refiere a un sistema de anillos heterocíclicos de 4 a 15 miembros que tiene de 4 a 15 átomos en el anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas de anillos que están conectados entre sí, y que comprenden, dependiendo del tamaño del anillo, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o diferentes de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, y donde Het está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R₁₅, y s es el número entero cero, 1, 2 ó 3,
- R₂ representa
- 1) -alquilo (C₁-C₆),
 - 2) -(CH₂)_r-arilo (C₆-C₁₄), donde el arilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R₁₅, y r es el número entero cero, 1, 2 ó 3, o
 - 3) -alquil (C₀-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆)-,
- R₃ representa
- 1) -alquileo (C₂-C₆)-NH₂, donde el alquileo está sin sustituir o sustituido una, dos, tres o cuatro veces con halógeno,
 - 2) -alquileo (C₁-C₄)-O-alquileo (C₁-C₄)-NH₂,
 - 3) -alquileo (C₁-C₄)-SO₂-alquileo (C₁-C₄)-NH₂,
 - 4) -alquileo (C₀-C₄)-Het, donde Het es como se ha definido anteriormente y está sustituido con -NH₂ y una, dos o tres veces con R₁₅,
 - 5) -alquileo (C₀-C₄)-cicloalquil (C₃-C₈)-NH₂ o

- 5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
- R6 representa
- 6) -alquileo (C₀-C₆)-amina cíclica,
 - 1) un átomo de hidrógeno,
 - 2) -alquilo (C₁-C₆), donde el alquilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16,
 - 3) -O-alquilo (C₁-C₆), donde el alquilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16,
 - 4) -alquileo (C₀-C₄)-Het, donde Het es como se ha definido anteriormente, donde el alquileo y Het están sin sustituir o sustituidos independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16,
 - 5) -alquileo (C₀-C₄)-arilo, donde el alquileo y el arilo están sin sustituir o sustituidos independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16, o
 - 6) -alquileo (C₀-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈), donde el alquileo y el cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16,
- R7 representa un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo (C₁-C₆),
R8 representa un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo (C₁-C₆),
R9 representa un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo (C₁-C₆),
R15 representa un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₄), -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ o halógeno, y
R16 representa -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ o halógeno.
2. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
- X representa -C(O)- o -SO₂-,
U representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH, -C(O)-NH- o -alquileo (C₀-C₄)-,
A representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH, -C(O)-NH- o -alquileo (C₀-C₄)-,
V representa -alquileo (C₂-C₉)- o -alquilenilo (C₃-C₉)-,
D representa -alquileo (C₁-C₂)-,
Y representa
- 1) un enlace covalente,
 - 2) -cicloalquilo (C₃-C₁₂), donde el cicloalquilo está sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15,
 - 3) -arilo (C₆-C₁₄), donde el arilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15, o
 - 4) Het, donde Het se refiere a un sistema de anillos heterocíclicos de 4 a 15 miembros que tiene de 4 a 15 átomos en el anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas de anillos que están conectados entre sí, y que comprenden, dependiendo del tamaño del anillo, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o diferentes de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, y donde Het está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con un -alquilo (C₁-C₃), halógeno, -NH₂, -CF₃ o -O-CF₃,
- R1 representa
- 1) un átomo de hidrógeno,
 - 2) -alquilo (C₁-C₆)-,
 - 3) -alquil (C₁-C₆)-OH,
 - 4) -alquil (C₀-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆)-,
 - 5) -alquil (C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-R2,
 - 6) -(CH₂)_r-arilo (C₆-C₁₄), donde el arilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15, y r significa el número entero cero, 1, 2 ó 3, o
 - 7) -(CH₂)_s-Het, donde Het se refiere a un sistema de anillos heterocíclicos de 4 a 15 miembros que tiene de 4 a 15 átomos en el anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas de anillos que están conectados entre sí, y que comprenden, dependiendo del tamaño del anillo, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o diferentes de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, y donde Het está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15, y s significa el número entero cero, 1, 2 ó 3,
- R2 representa
- 1) -alquilo (C₁-C₆),
 - 2) -(CH₂)_r-arilo (C₆-C₁₄), donde el arilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15, y r significa el número entero cero, 1, 2 ó 3, o
 - 3) -alquil (C₀-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆)-,
- R3 representa
- 1) -alquileo (C₂-C₆)-NH₂, donde el alquileo está sin sustituir o sustituido una, dos, tres o cuatro veces con halógeno,
 - 2) -alquileo (C₁-C₄)-O-alquileo (C₁-C₄)-NH₂,
 - 3) -alquileo (C₁-C₄)-SO₂-alquileo (C₁-C₄)-NH₂,
 - 4) -alquileo (C₀-C₄)-Het, donde Het es como se ha definido anteriormente y está sustituido con -NH₂ y una, dos o tres veces con R15,
 - 5) -alquileo (C₀-C₄)-cicloalquil (C₃-C₈)-NH₂ o
 - 6) -alquileo (C₀-C₆)-amina cíclica,

- R6 representa
- 1) un átomo de hidrógeno,
 - 2) -alquilo (C₁-C₆), donde el alquilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16,
 - 3) -O-alquilo (C₁-C₆), donde el alquilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16,
 - 4) -alquileo (C₀-C₄)-Het, donde Het es como se ha definido anteriormente, donde el alquileo y Het están sin sustituir o sustituidos independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16,
 - 5) -alquileo (C₀-C₄)-arilo, donde el alquileo y el arilo están sin sustituir o sustituidos independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16, o
 - 6) -alquileo (C₀-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈), donde el alquileo y el cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16,
- R7 representa un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo (C₁-C₆),
R8 representa un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo (C₁-C₆),
R9 representa un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo (C₁-C₆),
R15 representa un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₄), -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ o halógeno, y
R16 representa -O-CF₃, -NH₂, .OH, -CF₃ o halógeno.
3. Compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en el que
- X representa -C(O)- o -SO₂-,
U representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH, -C(O)-NH- o -alquileo (C₀-C₄)-,
A representa un átomo de oxígeno o -alquileo (C₀-C₄)-,
V representa -alquileo (C₂-C₈)- o -alquilenilo (C₃-C₆)-,
D representa -alquileo (C₁-C₂)-,
Y representa
- 1) un enlace covalente,
 - 2) -cicloalquilo (C₃-C₆), donde el cicloalquilo está sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15,
 - 3) -arilo (C₆-C₁₄), donde el arilo se selecciona entre el grupo de fenilo, naftilo, antrilo o fluorenilo, y donde el arilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15, o
 - 4) Het, donde Het se selecciona entre el grupo de acridinilo, azepinilo, azetidínilo, aziridinilo, benzoimidazalinilo, benzoimidazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidínilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazínilo, furanilo, furazanilo, imidazolidínilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (benzoimidazolilo), isotiazolidínilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidínilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidínilo, oxazolilo, oxazolidínilo, oxotiolanilo, pirimidínilo, fenantridinilo, fenantrolínilo, fenazinilo, fenotiazínilo, fenoxatiínilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purínilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidínilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidínilo, pirrolidinilo, pirrolínilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridina, tienotiazolilo, tiomorfolínilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, y
donde Het está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con un -alquilo (C₁-C₃), halógeno, -NH₂, -CF₃ o -O-CF₃,
- R1 representa un átomo de hidrógeno o
R3 representa -alquilo-(C₁-C₄),
1) -alquileo (C₂-C₆)-NH₂, donde el alquileo está sin sustituir o sustituido una, dos, tres o cuatro veces con halógeno,
2) -alquileo (C₁-C₄)-SO₂-alquileo (C₁-C₄)-NH₂ o
3) -alquileo (C₀-C₄)-Het, donde Het es como se ha definido anteriormente y está sustituido con -NH₂ y una, dos o tres veces con R15,
R6 representa
- 1) un átomo de hidrógeno,
 - 2) -alquilo (C₁-C₆), donde el alquilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16,

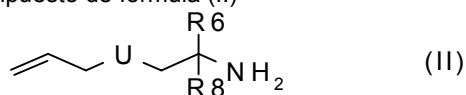
- 3) -O-alquilo (C₁-C₆), donde el alquilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16,
- 4) -alquileo (C₀-C₄)-Het, donde Het es como se ha definido anteriormente, donde el alquileo y Het están sin sustituir o sustituidos independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16,
- 5) -alquileo (C₀-C₄)-arilo, donde el alquileo y el arilo están sin sustituir o sustituidos independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16, o
- 6) -alquileo (C₀-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆), donde el alquileo y el cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16,
- 10 R7 representa un átomo de hidrógeno, F o -alquilo (C₁-C₄),
 R8 representa un átomo de hidrógeno, F o -alquilo (C₁-C₄),
 R9 representa un átomo de hidrógeno, F o -alquilo (C₁-C₄),
 R15 representa un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₄), -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ o halógeno, y
 R16 representa -O-CF₃, -OH, -CF₃ o F.
- 15 4. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en el que
- X representa -C(O)-,
 U representa un átomo de oxígeno,
 A representa un átomo de oxígeno o -alquileo (C₀-C₄)-,
 20 V representa 1) -alquileo (C₂-C₈)-, donde el alquileo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una o dos veces con -OH, F o Cl,
 2) -alquileo (C₁-C₂)-ciclopropil-alquileo (C₁-C₂)-, donde el ciclopropilo está sustituido una o dos veces con F, o
 3) -alquileo (C₃-C₆)-,
- 25 D representa -alquileo (C₁-C₂)-,
 Y representa 1) un enlace covalente o
 2) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15,
- 30 R1 representa 1) un átomo de hidrógeno o
 2) -alquilo-(C₁-C₄),
 R3 representa 1) -alquileo (C₂-C₆)-NH₂,
 2) -alquileo (C₁-C₄)-SO₂-alquileo (C₁-C₄)-NH₂ o
 3) -alquileo (C₀-C₄)-piridilo, donde el piridilo está sustituido con -NH₂ y una, dos o tres veces con R15,
- 35 R6 representa 1) un átomo de hidrógeno,
 2) -alquilo (C₁-C₆)-,
 3) -CF₃,
 4) -alquileo (C₀-C₄)-fenilo o
 5) -alquileo (C₀-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆),
- 40 cada uno de R7, R8 y R9 representa un átomo de hidrógeno, y
 R15 representa un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₄), -CF₃ o halógeno.
5. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en el que
- X representa -C(O)-,
 45 U representa un átomo de oxígeno,
 A representa un átomo de oxígeno o -alquileo (C₀-C₄)-,
 V representa -alquileo (C₂-C₈)- o -alquileo (C₃-C₆)-,
 D representa -alquileo (C₁-C₂)-,
 Y representa 1) un enlace covalente o
 50 2) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15,
- R1 representa 1) un átomo de hidrógeno o
 2) -alquilo-(C₁-C₄),
 R3 representa 1) -alquileo (C₂-C₆)-NH₂,
 55 2) -alquileo (C₁-C₄)-SO₂-alquileo (C₁-C₄)-NH₂ o
 3) -alquileo (C₀-C₄)-piridilo, donde el piridilo está sustituido con -NH₂ y una, dos o tres veces con R15,
- R6 representa 1) un átomo de hidrógeno,
 2) -alquilo (C₁-C₆)-,
 60 3) -CF₃,
 4) -alquileo (C₀-C₄)-fenilo o
 5) -alquileo (C₀-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆),
 cada uno de R7, R8 y R9 representa un átomo de hidrógeno, y
 R15 representa un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₄), -CF₃ o halógeno.

6. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, que es el compuesto de la fórmula I
- 5 ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo-[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico,
 ácido (S)-6-amino-2-[3-((R)-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico,
 ácido (S)-6-amino-2-[3-((R)-9,9-dimetil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]-octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico,
 10 ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-11-oxo-9-fenil-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]-octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico,
 ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-bencil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo-[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico,
 15 ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-ciclohexil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo-[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico,
 ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-etil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]-octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico,
 ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-metil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]-octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico,
 20 ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-terc-butil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo-[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico,
 ácido (S)-6-amino-2-[3-((13S,16R)-13-isopropil-15-oxo-2,11-dioxa-14-azabicyclo [16.2.2] docosa-1(21),18(22),19-trien-16-il)ureido]hexanoico,
 25 ácido (S)-6-amino-2-[3-((E)-(9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo [12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-il)ureido]hexanoico,
 ácido (S)-6-amino-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1-oxa-4-azacicotetradec-6-il)ureido]hexanoico,
 ácido (R)-3-(2-aminoetanosulfonil)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]propiónico,
 30 ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]propiónico,
 ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-((S)-secf-butil)-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico,
 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1-oxa-4-azacicotetra-dec-6-il)ureido]propiónico,
 35 ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-metil-5-oxo-1-oxa-4-azacicotetradec-6-il)ureido]propiónico,
 (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1-oxa-4-azacicotetradec-6-il)ureido]propionato de etilo,
 (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-metil-5-oxo-1-oxa-4-azacicotetradec-6-il)ureido]propionato de etilo,
 ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-ciclopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]propiónico,
 40 ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo-[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]-6-metilheptanoico,
 (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]propionato de etilo,
 ácido (S)-2-[3-((9S,12R)-9-Isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octa-deca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]-3-piperidin-3-il-propiónico,
 45 ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-metil-10-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]propiónico,
 ácido (S)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octa-deca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]-3-piperidin-3-il-propiónico,
 50 ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((8S,11R)-8-isopropil-10-oxo-6-oxa-1,9,14-triazabicyclo[11.2.1]hexadeca-13(16),14-dien-11-il)ureido]propiónico,
 ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3R,6S)-6-isopropil-4-oxo-8-oxa-5-azabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-3-il)ureido]propiónico,
 ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-16-fluoro-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]propiónico, ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1,8-dioxa-4-azaciclododec-6-il)ureido]propiónico,
 55 (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1,8-dioxa-4-azaciclodo-dec-6-il)ureido]propionato de metilo,
 ácido (S)-6-amino-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1,8-dioxa-4-azaciclododec-6-il)ureido]hexanoico,
 60 ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12S)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo-[12.2.2]octadec-12-il)ureido]hexanoico,
 ácido (S)-6-amino-2-((8S,11R)-8-isopropil-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diazabicyclo-[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-il)ureido]hexanoico,
 ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((8S,11R)-8-metil-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diaza-bicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-il)-ureido]-propiónico,

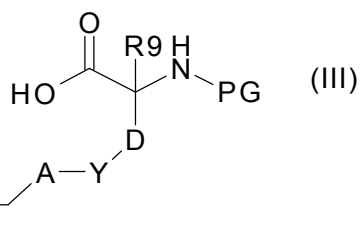
ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5,9-dioxo-1-oxa-4,10-diazaciclotridec-6-il)-ureido]-propiónico,
 ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((8S,11R)-8-isopropil-2,10-dioxo-6-oxa-3,9-diazabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-il)-ureido]propiónico,
 5 ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-4,5-dihidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]hexanoico,
 ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-5-hidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]hexanoico,
 10 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-4,5-dihidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico,
 ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-4-hidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]hexanoico o
 15 ácido (S)-6-amino-2-[(9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]-octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il-sulfamoil)amino]hexanoico.

7. Procedimiento para preparar el compuesto de fórmula I, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque

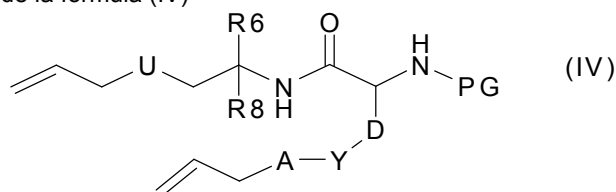
a) se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



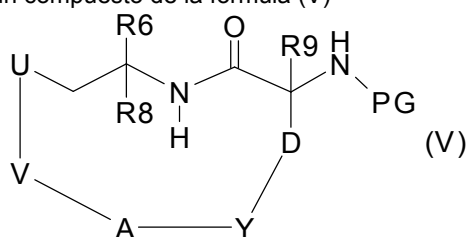
20 en la que U, R6 y R8 tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula (I), con un aminoácido de la fórmula (III)



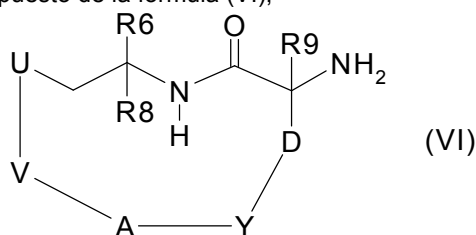
en la que R9, A, Y y D tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula (I), dando como resultado un compuesto de la fórmula (IV)



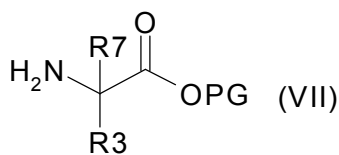
25 que se hace reaccionar, en las condiciones de metátesis de cierre del anillo y posterior hidrogenación del doble enlace resultante, para dar un compuesto de la fórmula (V)



30 en la que V representa -alquileo (C₂-C₉)- o -alquilenilo (C₃-C₉)-, eliminando posteriormente el grupo protector PG, y obteniendo el compuesto de la fórmula (VI),

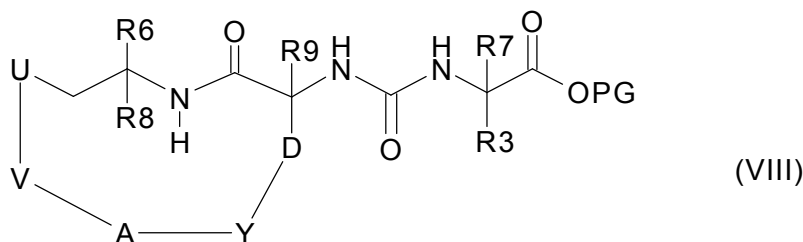


y se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (VII)



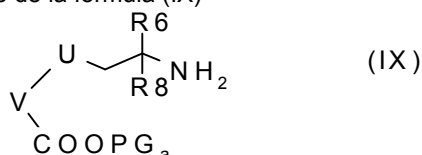
en la que R3 y R7 tienen los significados mencionados en la fórmula (I), PG representa un radical de grupo protector de éster adecuado, y el nitrógeno de R3 se protege cuando sea apropiado mediante un grupo protector de amino adecuado, con fosgeno o un equivalente de fosgeno para dar un compuesto de la fórmula (VIII)

5



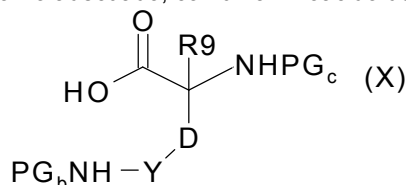
posteriormente se eliminan el grupo protector PG y el grupo protector que está presente cuando sea apropiado sobre el nitrógeno de R3, dando como resultado el compuesto de la fórmula (I), o se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (IX)

b)



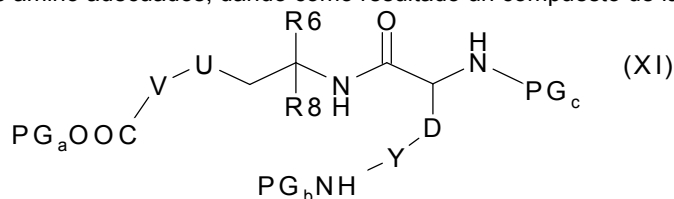
10

en la que U, V, R6 y R8 tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula (I), y PG_a representa un grupo protector de carboxilo adecuado, con un aminoácido de la fórmula (X)

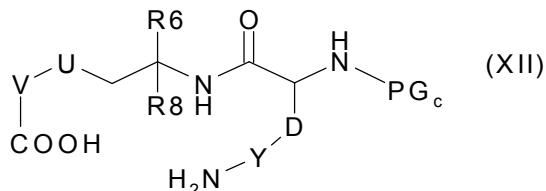


15

en la que R9, Y y D tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula I, y PG_b y PG_c son grupos protectores de amino adecuados, dando como resultado un compuesto de la fórmula (XI)



que, después de la eliminación de los grupos protectores PG_a y PG_b, se convierte en el compuesto de la fórmula (XII)



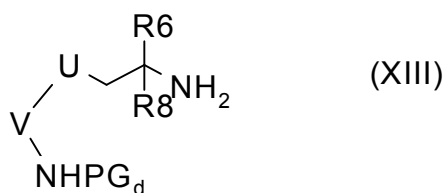
20

que se convierte por medio de un acoplamiento de amida en un compuesto de la fórmula (V), en la que A tiene el significado mencionado en el compuesto de la fórmula I, posteriormente se elimina el grupo protector y se obtiene el compuesto de la fórmula (VI), y se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (VII)

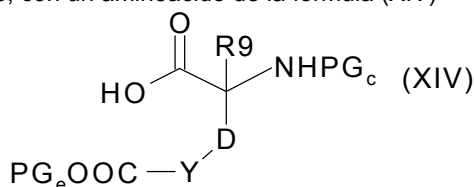
25

en la que R3 y R7 tienen los significados mencionados en la fórmula I, PG es un radical de grupo protector de éster adecuado, y el nitrógeno de R3 se protege cuando sea apropiado con un grupo protector de amino adecuado, con fosgeno o un equivalente de fosgeno para dar un compuesto de la fórmula (VIII), posteriormente se eliminan el grupo protector PG y el grupo protector que está presente cuando sea apropiado sobre el nitrógeno de R3, dando como resultado el compuesto de la fórmula (I), o se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (XIII)

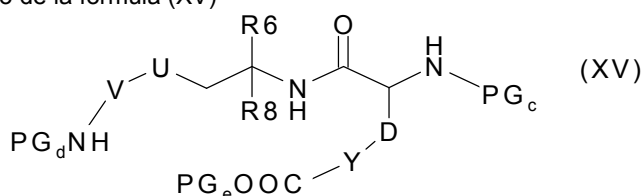
c)



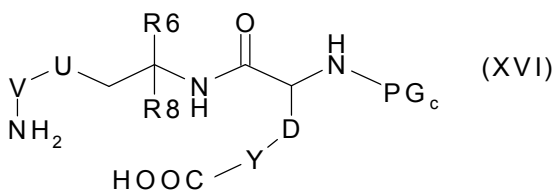
en la que U, V, R6 y R8 tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula I, y PG_d es un grupo protector de amino adecuado, con un aminoácido de la fórmula (XIV)



5 en la que R9, Y y D tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula I, y PG_c es un grupo protector de amino adecuado y PG_e es un grupo protector de carboxilo adecuado, dando como resultado un compuesto de la fórmula (XV)



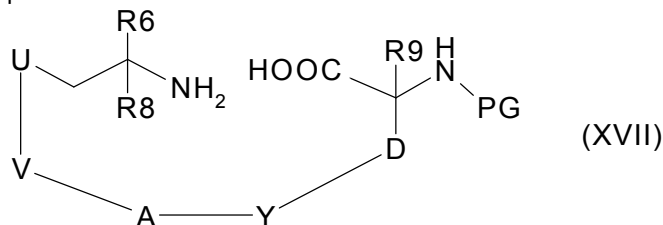
10 que, después de la eliminación de los grupos protectores PG_d y PG_e, se convierte en el compuesto de la fórmula (XVI)



15 que se hace reaccionar para dar un compuesto de la fórmula (V), en la que A tiene el significado mencionado en el compuesto de la fórmula I, posteriormente se elimina el grupo protector y se obtiene el compuesto de la fórmula (VI), y se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (VII),

en la que R3 y R7 tienen los significados mencionados en la fórmula I, PG es un radical de grupo protector de éster adecuado, y el nitrógeno de R3 se protege cuando sea apropiado con un grupo protector de amino adecuado, con fosgeno o un equivalente de fosgeno para dar un compuesto de la fórmula (VIII), posteriormente se eliminan el grupo protector PG y el grupo protector que está presente cuando sea apropiado sobre el nitrógeno de R3, dando como resultado el compuesto de la fórmula (I), o

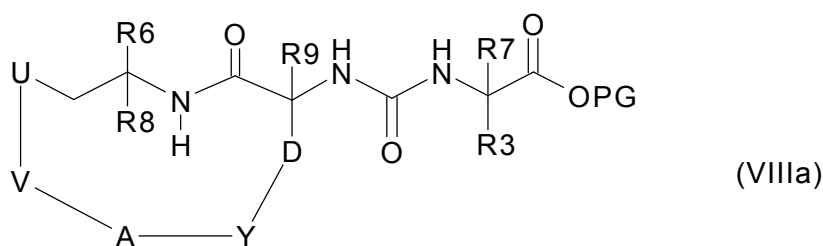
20 d) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula XVII



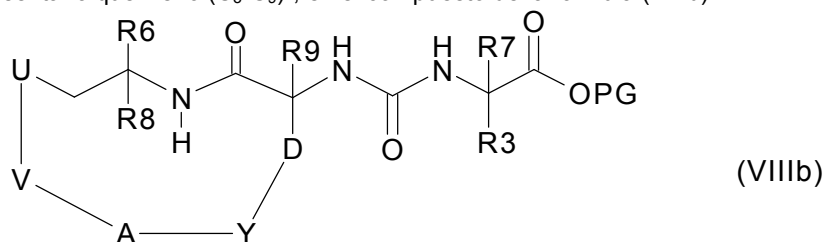
25 en la que U, V, A, Y, D, R6, R8 y R9 tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula I, con un compuesto de la fórmula (V), posteriormente se eliminan los grupos protectores, y se obtiene un compuesto de la fórmula (VI), y se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (VII),

30 en la que R3 y R7 tienen los significados mencionados en la fórmula I, PG representa un radical de grupo protector de éster adecuado, y el nitrógeno de R3 se protege cuando sea apropiado con un grupo protector de amino adecuado, con fosgeno o un equivalente de fosgeno para dar un compuesto de la fórmula (VIII), y posteriormente se eliminan los grupos protectores PG y, cuando sea apropiado, el grupo protector del nitrógeno de R3, dando como resultado el compuesto de la fórmula (I), o

e) se convierte un compuesto de la fórmula (VIIIa)

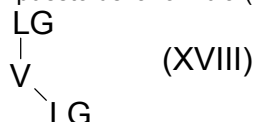


en la que V representa -alquenileno (C₃-C₉)-, en el compuesto de la fórmula (VIIIa)

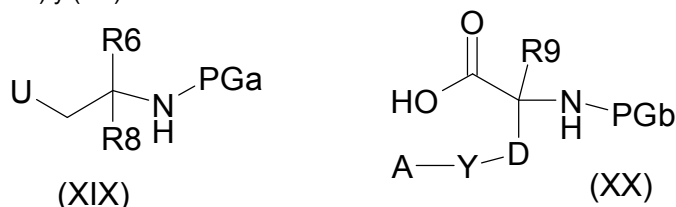


en la que V representa -alquileo (C₃-C₉)-, donde el alquileo está sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con -OH, NH₂ o halógeno, o representa -alquileo (C₁-C₂)-cicloalquil (C₃-C₆)-alquileo (C₁-C₂)-, donde el cicloalquilo está sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15, posteriormente el compuesto de la fórmula (VIIIb) se hace reaccionar de forma análoga al procedimiento a) para dar el compuesto de la fórmula (I), o

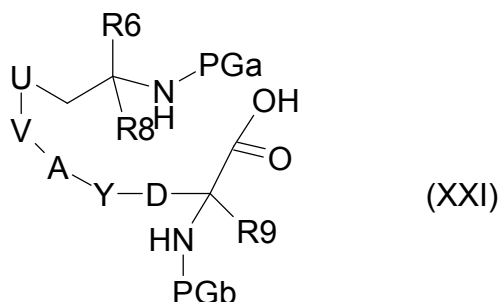
f) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (XVIII)



en la que V es como se ha definido en el compuesto de la fórmula (I), sucesivamente con los compuestos de las fórmulas (XIX) y (XX)

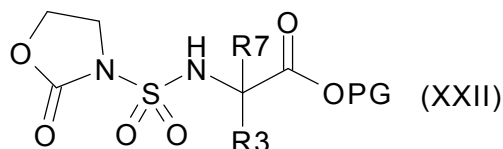


empleando bases en disolventes apróticos polares, y convirtiendo los compuestos resultantes de la fórmula (XXI)



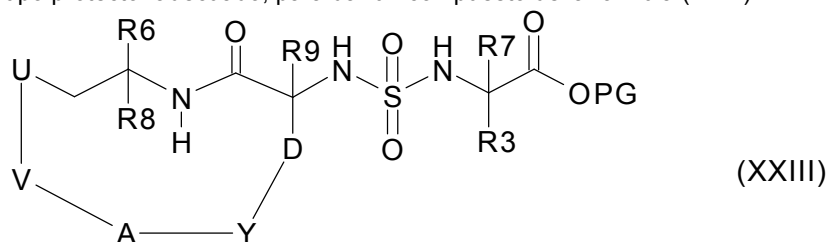
por retirada del grupo protector PGa y posterior formación de un enlace peptídico en un compuesto de la fórmula (V), y haciendo reaccionar este último como en el procedimiento a) para dar compuestos de la fórmula (I) en la que R6, R8, R9, así como A, D, U, V e Y tienen los significados mencionados en la fórmula (I), y PG representa un grupo protector adecuado, y LG representa un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo o éster sulfónico, o

g) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula VI con un compuesto de la fórmula (XXII)



en la que R3 y R7 tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula I, y PG representa

un radical de grupo protector adecuado, para dar un compuesto de la fórmula (XXIII)



y después se convierte en un compuesto de la fórmula (I), o

- 5 h) separar un compuesto de fórmula I preparado por los procedimientos a), b), c), d), e), f) o g), o un precursor adecuado de la fórmula (I), que se produce en formas enantioméricas debido a su estructura química, por formación de sal con ácidos o bases enantiopuras, cromatografía en fases estacionarias quirales o derivatización por medio de compuestos enantiopuros quirales tales como aminoácidos, separación de los diastereómeros obtenidos de esta manera y eliminación de los grupos auxiliares quirales en los enantiómeros puros, o
- 10 i) aislar en la forma libre el compuesto de la fórmula (I) preparado por los procedimientos a), b), c), d), e), f) o g), o convertirlo en sales fisiológicamente toleradas en caso de que estén presentes grupos ácidos o básicos.
8. Medicamento, caracterizado por un contenido eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6 junto con un vehículo, aditivo y/u otros ingredientes activos y excipientes farmacéuticamente adecuados y fisiológicamente tolerados.
9. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6 para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de uno o más trastornos que están asociados con trombosis, embolias, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos.
- 20 10. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque se trata de una o más enfermedades de la serie de infarto de miocardio, angina de pecho y otras formas de síndrome coronario agudo, ictus, trastornos vasculares periféricos, trombosis de venas profundas, embolismo pulmonar, acontecimientos embólicos o trombóticos provocados por arritmias cardíacas, acontecimientos cardiovasculares tales como reestenosis después de una revascularización, angioplastia y procesos similares tales como implantes de endoprótesis vasculares y operaciones de bypass, o reducir el riesgo de trombosis después de procesos quirúrgicos tales como operaciones de articulaciones de rodilla y cadera, o en el contexto de coagulación intravascular diseminada, sepsis y otros acontecimientos intravasculares asociados con inflamación, aterosclerosis, diabetes y el síndrome metabólico y sus secuelas, crecimiento tumoral y metástasis tumoral, trastornos articulares inflamatorios y degenerativos tales como artritis reumatoide y artrosis, alteraciones del sistema hemostático tales como depósitos de fibrina, cambios fibróticos del pulmón tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos o depósitos de fibrina en el ojo después de operaciones oculares o prevención o tratamiento de la formación de cicatrices.
- 25
- 30