

PCT



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

10-15420

SOLICITUD DE

**PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL**

21. EXPEDIENTE No.



54. TITULO: DERIVADOS DE UREA MACROCICLICOS Y DE
SULFAMIDA COMO INHIBIDORES DE TAFIa

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 413/14, C07D 273/01,
A61K 31/553, A61P 7/00

71. SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO: 174, Avenue de France, 75013 París, FRANCIA

74. APODERADO: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

22. BOGOTA, D.C.,

01 DIC. 2010

06-01-2011

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-151420- -00000-0000

Fecha: 2010-12-01 15:48:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 166

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **SANOFI-AVENTIS**

Dirección: **174, avenue de France**
75013 París
FRANCIA

Nacionalidad o Domicilio: **París - FRANCIA**

Lugar de Constitución: **FRANCIA**

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual: _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09**

Teléfono: **7560770** Fax: **7550158**

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual: _____

Número **2.930.616** TPA **2.698**

④

INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO # 1

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/003650 Fecha 22/05/2009

Publicación Internacional No. WO 2009/146802 A1 Fecha 10/12/2009

⑥

Título (54)

DERIVADOS DE UREA MACROCICLICOS Y DE SULFAMIDA COMO INHIBIDORES DE TAFIa

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 413/14, C07D 273/01, A61K 31/553, A61P 7/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	06/06/2008	08290520,9

⑨

Comprobantes de pago Nos.

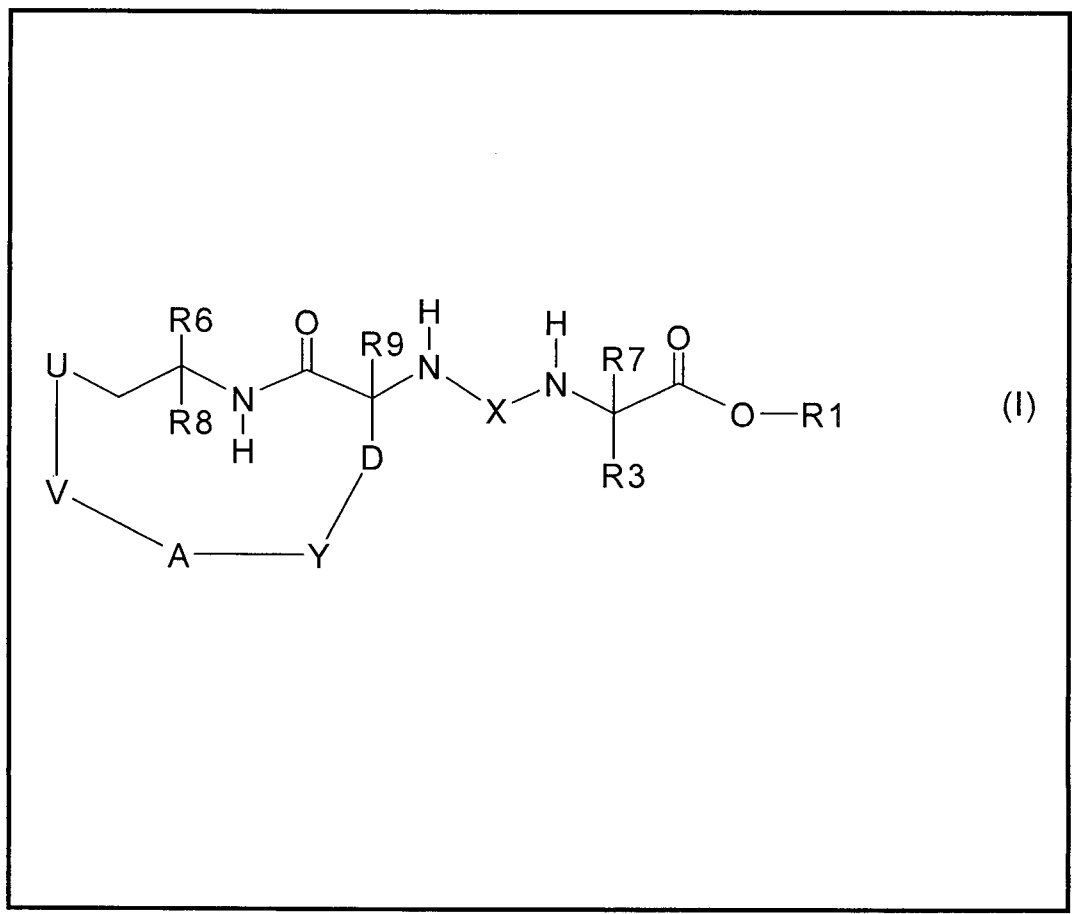
10-96,809 Fecha Noviembre 16 de 2010

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

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. No. 2.930.616 Bogotá - TPA 2.698 C.S.J.

01 DIC. 2010

CASTELLANOS & CO LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

**ANEXO # 1
INVENTORES**

1. **CHRISTOPHER KALLUS**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
2. **MARK BROENSTRUP**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
3. **ANDREAS EVERS**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
4. **ANJA GLOBISCH**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
5. **HERMANN SCHREUDER**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
6. **MICHAEL WAGNER**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

P2027A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 96,809
FECHA : NOVIEMBRE 16 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-151420- -00000-0000

Fecha: 2010-12-01 15:48:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 166

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANDS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	7461521	16/11/2010	18,355,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**G.HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

The undersigned SANOFI AVENTIS... , acting on behalf of and representing of ... , domiciled in 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, hereby

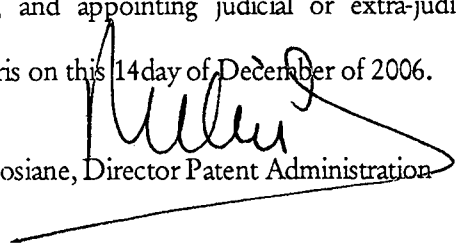
appoint(s) **LUIS PATIÑO LEYVA** and/or **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia , as our true and legal attorney with the necessary powers:

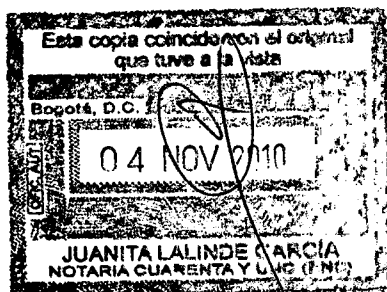
- 1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, ~~utility models, industrial designs and models, commercial ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names~~ as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name;
- 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind;
- 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in Paris on this 14 day of December of 2006.


MERLIER Josiane, Director Patent Administration



**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en , nombro(amos) a **LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO** , con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

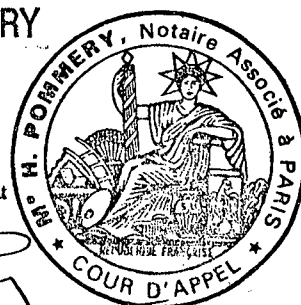
- 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre;
- 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases;
- 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

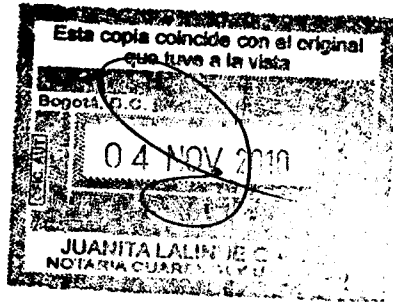
A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Paris el de de .

Je soussigné Me **Hervé POMMERY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Madame
Josiane MERLIER
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par *Maitre PONTREY*

3. agissant en qualité de *Notaire étude*

4. est revêtu du sceau/limbre de

5. a *PARIS*

6. le *20/12/06*

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de *PARIS*

8. sous n° *JF4190*

9. Sceau :

10. Signature : *Mme TEPLIER*

Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou
bre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est

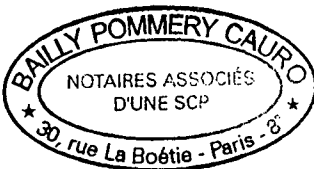
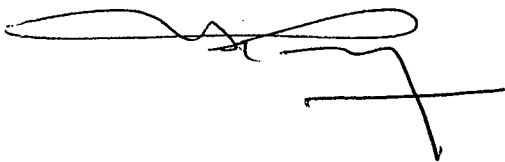
CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Hervé POMMERY certifies: that the preceding signature(s) reading Hervé POMMERY (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Director of Patent Administration that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in _____ in accordance with the Laws of FRANCE. All the foregoing facts are known to me, due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in PARIS on this 19th day of February of 2007.

Hervé POMMERY
NOTAIRE



CERTIFICACIÓN

SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____.

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par Hervé POMMERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS

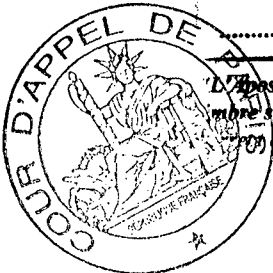
6. le 29/02/2007

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de PARIS

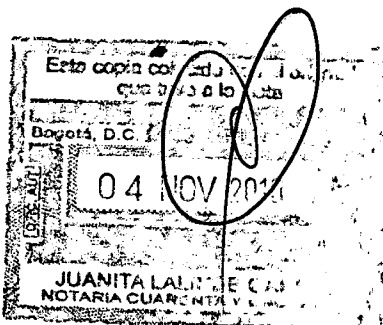
8. sous n° 17350

9. Sceau :

10. Signature :



"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou du timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est vrai ou que la République française reconnaît son contenu."



San Juan, Puerto Rico, January 1, 1964

Mr. [Name]

San Juan, P.R.

Dear Mr. [Name]:

I am writing to you regarding the [Topic]

1

2

Very truly yours,

[Signature]

1. [Text]

2. [Text]

3. [Text]

Very truly yours,

[Signature]

(Enclosure of 10 copies of [Text])

Very truly yours,

64
JUANITA LALI
SAN JUAN, P.R.

EDGAR HERMES PAIXÃO PARDO

Traductor oficial - Traducteur assermenté

Español - Francés
Français - Espagnol

Traducción oficial, parcial, de un documento que me fue presentado en lengua francesa, trabajo realizado en función de mi cargo de traductor oficial de esta ciudad de Santafé de Bogotá.

Contenido del documento:

PODER de SANOFI AVENTIS, 174, Avenue de France, 75013 París, Francia, para Luis Patiño Leyva y/o Gustavo Hollmann Restrepo.

Firma ilegible, Josiane Merlier.

El suscrito, Hervé Pommery, notario en París, autentico la firma de Josiane Merlier. Esta autenticación no implica aceptación del contenido del documento. Firma ilegible y sello de la notaría. París, 19 de febrero de 2007.

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

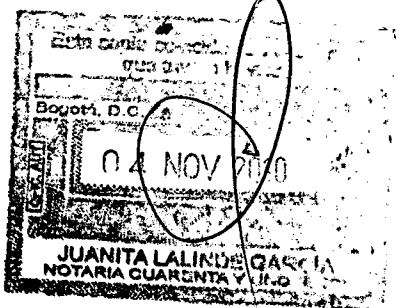
1. República Francesa. El presente documento público. 2. Fue firmado por el señor Pommery. 3. Actuando en calidad de notario. 4. Lleva el sello de la notaría.

CERTIFICADO:

5. En París, 6. El 20 de diciembre de 2006 y el 22 de febrero de 2007. 7. Por el Procurador General de la Corte de Apelaciones de París, 8. bajo los números 174190 y 173350. 9. Sello de la Corte. 10. Firma ilegible.

La apostille confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o estampilla que está sobre el documento. No significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa apruebe su contenido.

Era todo cuanto contenía el documento. Es una traducción fiel y parcial.



Edgar Hermes Paixão Pardo
Francés - Español
Lic. 1706 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

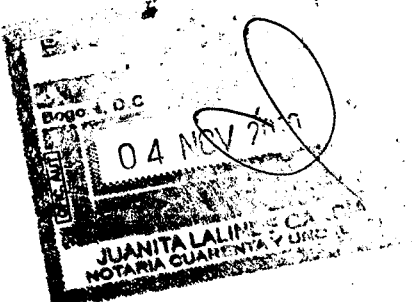
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

6 22 036

2007 JUN 28 A 11:35

Edm. Delgado
COPIA PARA EL
GOBIERNO DE ESPAÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Bam
JEFES DE LEGALIZACIONES
GOBIERNO D.C.



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 December 2009 (10.12.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/146802 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/553 (2006.01)
C07D 273/01 (2006.01) A61P 7/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/003650

(22) International Filing Date: 22 May 2009 (22.05.2009)

(25) Filing Language: German

(26) Publication Language: German

(30) Priority Data: 08290520.9 6 June 2008 (06.06.2008) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France, 75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KALLUS, Christopher, [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). BROENSTRUP, Mark [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). EVERS, Andreas [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). GLOBISCH, Anja [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). SCHREUDER, Herman [NL/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). WAGNER, Michael [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(74) Agent: THEN, Johann; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst, Gebäude K 801, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(81) Designated states (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated states (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

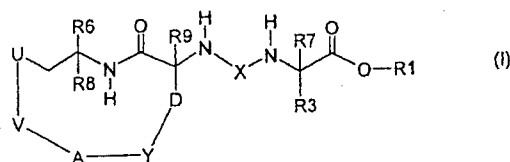
Published:

with international search report (Article 21(3))

As printed

(54) Title: MACROCYCLIC UREA AND SULFAMIDE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF TAFIA

(54) Bezeichnung: MAKROCYCLISCHE HARNSTOFF- UND SULFAMIDDERIVATE ALS INHIBITOREN VON TAFIA



(57) Abstract: The invention relates to compounds of the formula (I) which are inhibitors of activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. The compounds of the formula I are suitable for producing medicaments for prophylaxis, secondary prevention and treatment of one or more disorders associated with thromboses, embolisms, hypercoagulability or fibrotic changes.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), die Inhibitoren von aktivierter Thrombin-aktivierbarer Fibrinolyse Inhibitor sind. Die Verbindungen der Formel (I) eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe, Sekundärprävention und Therapie von einer oder mehrerer Erkrankungen, die mit Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen einhergehen.

WO 2009/146802 A1

Macrocyclic urea and sulfamide derivatives as inhibitors of TAFIa

The invention relates to novel compounds of the formula I which inhibit the enzyme
5 TAFIa (activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor), to process for their preparation and to the use thereof as medicaments.

The enzyme TAFIa is produced for example through thrombin activation from the
thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor zymogen (TAFI). The enzyme TAFI is also
10 referred to as plasma procarboxypeptidase B, procarboxypeptidase U or procarboxypeptidase R and is a proenzyme similar to carboxypeptidase B (L. Bajzar, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000, pages 2511 – 2518).

During formation of a clot, thrombin is generated as the final product of the coagulation
15 cascade and induces conversion of soluble plasma fibrinogen to an insoluble fibrin matrix. At the same time, thrombin activates the endogenous fibrinolysis inhibitor TAFI. Activated TAFI (TAFIa) is thus produced during thrombus formation and lysis from the zymogen TAFI through the action of thrombin; thrombomodulin in a complex with
thrombin increases this effect about 1250-fold. TAFIa cleaves basic amino acids at the
20 carboxy end of fibrin. The loss of carboxy-terminal lysines as binding sites for plasminogen then leads to inhibition of fibrinolysis. Efficient inhibitors of TAFIa prevent the loss of these high-affinity lysine binding sites for plasminogen and, in this way, assist endogenous fibrinolysis by plasmin: TAFIa inhibitors have profibrinolytic effects.

25 In order to maintain hemostasis in the blood, mechanisms which lead to the clotting of blood and to the breaking up of clots have developed; these are in equilibrium. If a disturbed equilibrium favors coagulation, fibrin is produced in larger quantities, so that pathological processes of thrombus formation may lead to serious pathological states in humans.

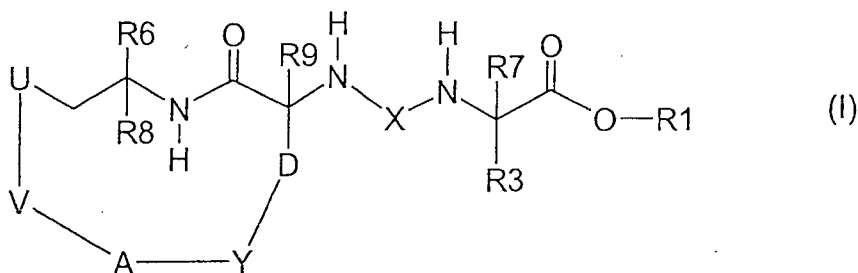
30 Just like excessive coagulation may lead to serious pathological states caused by thrombosis, an antithrombotic treatment entails the risk of unwanted bleeding through disturbance of the formation of a necessary hemostatic plug. Inhibition of TAFIa increases endogenous fibrinolysis - without influencing coagulation and platelet aggregation - i.e. the disturbed equilibrium is shifted in favor of fibrinolysis. It is thus
35 possible both to counter the buildup of a clinically relevant thrombus, and to increase the

lysis of a pre-existing clot. On the other hand, buildup of a hemostatic plug is not impaired, so that a hemorrhagic diathesis is probably not to be expected (Bouma et al., J. Thrombosis and Haemostasis, 1, 2003, pages 1566 – 1574).

- 5 Inhibitors of TAFIa have previously been described in the international application WO2005/105781.

The TAFIa inhibitors of the invention are suitable for a prophylactic and for a therapeutic use in humans suffering from disorders associated with thromboses, embolisms,
10 hypercoagulability or fibrotic changes. They can be employed for secondary prevention and are suitable both for acute and for long-term therapy.

The invention therefore relates to the use of the compound of the formula I



- 15 and/or of a stereoisomeric form of the compound of the formula I and/or mixtures of these forms in any ratio, and/or a physiologically tolerated salt of the compound of the formula I, where

X is -C(O)- or -SO₂-,

U is oxygen atom, sulfur atom, NH, -C(O)-NH- or -(C₀-C₄)-alkylene-,

- 20 A is oxygen atom, sulfur atom, NH, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -NR₂- or -(C₀-C₄)-alkylene-,

V is 1) -(C₂-C₉)-alkylene-, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by -OH, NH₂ or halogen,

- 25 2) -(C₁-C₂)-alkylene-(C₃-C₆)-cycloalkyl-(C₁-C₂)-alkylene-, where cycloalkyl is substituted independently of one another once, twice or three times by R₁₅, or

3) -(C₃-C₉)-alkenylene-,

D is -(C₁-C₂)-alkylene-,

Y is

- 1) covalent bond,
- 2) $-(C_3-C_{12})$ -cycloalkyl, where cycloalkyl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,
- 3) $-(C_6-C_{14})$ -aryl, where aryl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R15, or
- 4) Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems which are connected together, and which comprise, depending on the ring size, one, two, three or four identical or different heteroatoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, and in which Het is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by a $-(C_1-C_3)$ -alkyl, halogen, $-NH_2$, $-CF_3$ or $-O-CF_3$,

R1 is

- 1) hydrogen atom,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -alkyl,
- 3) $-(C_1-C_6)$ -alkyl-OH,
- 4) $-(C_0-C_4)$ -alkyl- $-(C_3-C_6)$ -cycloalkyl,
- 5) $-(C_1-C_{10})$ -alkyl-O-C(O)-O-R2,
- 6) $-(CH_2)_r$ -(C_6-C_{14})-aryl, in which aryl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R15, and r is the integer zero, 1, 2 or 3, or
- 7) $-(CH_2)_s$ -Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems which are connected together, and which comprise, depending on the ring size, one, two, three or four identical or different heteroatoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, and in which Het is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R15, and s is the integer zero, 1, 2 or 3,

R2 is

- 1) $-(C_1-C_6)$ -alkyl,
- 2) $-(CH_2)_r$ -(C_6-C_{14})-aryl, in which aryl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R15, and r is the integer zero, 1, 2 or 3, or

3) $-(C_0-C_4)\text{-alkyl-(}C_3-C_6\text{)-cycloalkyl}$,

R3 is 1) $-(C_2-C_6)\text{-alkylene-NH}_2$, where alkylene is unsubstituted or substituted once, twice, three or four times by halogen,

2) $-(C_1-C_4)\text{-alkylene-O-(}C_1-C_4\text{)-alkylene-NH}_2$,

5 3) $-(C_1-C_4)\text{-alkylene-SO}_2\text{-(}C_1-C_4\text{)-alkylene-NH}_2$,

4) $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-Het}$, where Het is as defined above and is substituted by $-\text{NH}_2$ and once, twice or three times by R15,

5) $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-(}C_3-C_8\text{)-cycloalkyl-NH}_2$ or

6) $-(C_0-C_6)\text{-alkylene-cyclic amine}$,

10 R6 is 1) hydrogen atom,

2) $-(C_1-C_6)\text{-alkyl}$, where alkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R16,

3) $-\text{O-(}C_1-C_6\text{)-alkyl}$, where alkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R16,

15 4) $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-Het}$, where Het is as defined above, where alkylene and Het are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R16,

5) $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-aryl}$, where alkylene and aryl are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R16, or

20 6) $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-(}C_3-C_8\text{)-cycloalkyl}$, where alkylene and cycloalkyl are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R16,

R7 is hydrogen atom, halogen or $-(C_1-C_6)\text{-alkyl}$,

25 R8 is hydrogen atom, halogen or $-(C_1-C_6)\text{-alkyl}$,

R9 is hydrogen atom, halogen or $-(C_1-C_6)\text{-alkyl}$,

R15 is hydrogen atom, $-(C_1-C_4)\text{-alkyl}$, $-\text{O-CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$ or halogen, and

R16 is $-\text{O-CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$ or halogen.

30

2) The invention further relates to a compound of the formula I, where

X is -C(O)- or -SO₂-,

U is oxygen atom, sulfur atom, NH, -C(O)-NH- or -(C₀-C₄)-alkylene-,

A is oxygen atom, sulfur atom, NH, -C(O)-NH- or -(C₀-C₄)-alkylene-,

V is 1) -(C₂-C₉)-alkylene- or

5 2) -(C₃-C₉)-alkenylene-,

D is -(C₁-C₂)-alkylene-,

Y is 1) covalent bond,

2) -(C₃-C₁₂)-cycloalkyl, where cycloalkyl is substituted independently of one another once, twice or three times by R₁₅,

10 3) -(C₆-C₁₄)-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R₁₅, or

4) Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms, which are present in one, two or three ring systems which are connected together, and which comprise, depending on the ring size, one, two, three or four identical or different heteroatoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, and

15 in which Het is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by a -(C₁-C₃)-alkyl, halogen, -NH₂, -CF₃ or -O-CF₃,

20 R₁ is 1) hydrogen atom,

2) -(C₁-C₆)-alkyl,

3) -(C₁-C₆)-alkyl-OH,

4) -(C₀-C₄)-alkyl-(C₃-C₆)-cycloalkyl,

5) -(C₁-C₁₀)-alkyl-O-C(O)-O-R₂,

25 6) -(CH₂)_r-(C₆-C₁₄)-aryl, in which aryl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R₁₅, and r is the integer zero, 1, 2 or 3, or

7) -(CH₂)_s-Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems which are connected together, and which comprise, depending on the ring size, one, two, three or four identical or different heteroatoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, and in which

Het is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R15, and s is the integer zero, 1, 2 or 3,

R2 is 1) $-(C_1-C_6)\text{-alkyl}$,

2) $-(CH_2)_r(C_6-C_{14})\text{-aryl}$, in which aryl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R15, and r is the integer zero, 1, 2 or 3, or

3) $-(C_0-C_4)\text{-alkyl-(C}_3\text{-C}_6\text{)-cycloalkyl}$,

R3 is 1) $-(C_2-C_6)\text{-alkylene-NH}_2$, where alkylene is unsubstituted or substituted once, twice, three or four times by halogen,

2) $-(C_1-C_4)\text{-alkylene-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-alkylene-NH}_2$,

3) $-(C_1-C_4)\text{-alkylene-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-alkylene-NH}_2$,

4) $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-Het}$, where Het is as defined above and is substituted by $-\text{NH}_2$ and once, twice or three times by R15,

5) $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-(C}_3\text{-C}_8\text{)-cycloalkyl-NH}_2$ or

6) $-(C_0-C_6)\text{-alkylene-cyclic amine}$,

R6 is 1) hydrogen atom,

2) $-(C_1-C_6)\text{-alkyl}$, where alkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R16,

3) $-\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, where alkyl is unsubstituted or substituted

independently of one another once, twice or three times by R16,

4) $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-Het}$, where Het is as defined above, where alkylene and Het are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R16,

5) $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-aryl}$, where alkylene and aryl are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R16, or

6) $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-(C}_3\text{-C}_8\text{)-cycloalkyl}$, where alkylene and cycloalkyl are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R16,

R7 is hydrogen atom, halogen or $-(C_1-C_6)\text{-alkyl}$,

R8 is hydrogen atom, halogen or $-(C_1-C_6)\text{-alkyl}$,

R9 is hydrogen atom, halogen or $-(C_1-C_6)$ -alkyl,

R15 is hydrogen atom, $-(C_1-C_4)$ -alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ or halogen,
and

R16 is $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ or halogen.

5

3) The invention further relates to a compound of the formula I where

X is $-C(O)-$ or $-SO_2-$,

U is oxygen atom, sulfur atom, NH , $-C(O)-NH-$ or $-(C_0-C_4)$ -alkylene-,

A is is oxygen atom or $-(C_0-C_4)$ -alkylene-,

10 V is $-(C_2-C_8)$ -alkylene- or $-(C_3-C_6)$ -alkenylene-,

D is $-(C_1-C_2)$ -alkylene-,

Y is 1) covalent bond,

2) $-(C_3-C_6)$ -cycloalkyl, where cycloalkyl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

15 3) $-(C_6-C_{14})$ -aryl, where aryl is selected from the group of phenyl, naphthyl, anthryl or fluorenyl, and in which aryl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R15, or

4) Het, where Het is selected from the group of acridinyl, azepinyl, azetidiny, aziridinyl, benzimidazalinyl, benzimidazolyl, benzo[1,3]dioxolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinoliziny, quinoxalinyl, quinuclidinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydroquinolinyl, dibenzofuranyl, dibenzothiophenyl, dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, dioxolyl, dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-dithiazinyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazoliny, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indoliziny, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolidinyl, 2-isothiazolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, oxothiolanyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl,

25

30

phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purynyl, pyranyl, pyrazinyl, pyroazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridothiophenyl, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienoimidazolyl, thienooxazolyl, thienopyridine, thienothiazolyl, thiomorpholinyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl, and

in which Het is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by a $-(C_1-C_3)$ -alkyl, halogen, $-NH_2$, $-CF_3$ or $-O-CF_3$,

R1 is 1) hydrogen atom or

2) $-(C_1-C_4)$ -alkyl,

R3 is 1) $-(C_2-C_6)$ -alkylene- NH_2 , where alkylene is unsubstituted or substituted once, twice, three or four times by halogen,

2) $-(C_1-C_4)$ -alkylene- SO_2 - (C_1-C_4) -alkylene- NH_2 or

3) $-(C_0-C_4)$ -alkylene-Het, where Het is as defined above and is

substituted by $-NH_2$ and once, twice or three times by R15,

R6 is 1) hydrogen atom,

2) $-(C_1-C_6)$ -alkyl, where alkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R16,

3) $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl, where alkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R16,

4) $-(C_0-C_4)$ -alkylene-Het, where Het is as defined above, where alkylene and Het are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R16,

5) $-(C_0-C_4)$ -alkylene-aryl, where alkylene and aryl are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R16, or

6) $-(C_0-C_4)$ -alkylene- (C_3-C_6) -cycloalkyl, where alkylene and cycloalkyl

are unsubstituted or substituted independently of one another once,
twice or three times by R16,

R7 is hydrogen atom, F or $-(C_1-C_4)$ -alkyl,

R8 is hydrogen atom, F or $-(C_1-C_4)$ -alkyl,

5 R9 is hydrogen atom, F or $-(C_1-C_4)$ -alkyl,

R15 is hydrogen atom, $-(C_1-C_4)$ -alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ or halogen,
and

R16 is $-O-CF_3$, $-OH$, $-CF_3$ or F.

10 4) The invention further relates to a compound of the formula I where

X is $-C(O)-$,

U is oxygen atom,

A is oxygen atom or $-(C_0-C_4)$ -alkylene-,

V is 1) $-(C_2-C_8)$ -alkylene-, where alkylene is unsubstituted or substituted

15 independently of one another once or twice by $-OH$, F or Cl,

2) $-(C_1-C_2)$ -alkylene-cyclopropyl- $-(C_1-C_2)$ -alkylene-, where cyclopropyl is
substituted once or twice by F, or

3) $-(C_3-C_6)$ -alkenylene-,

D is $-(C_1-C_2)$ -alkylene-,

20 Y is 1) covalent bond or

2) phenyl, in which phenyl is unsubstituted or substituted independently of
one another once, twice or three times by R15,

R1 is 1) hydrogen atom or

2) $-(C_1-C_4)$ -alkyl,

25 R3 is 1) $-(C_2-C_6)$ -alkylene- NH_2 ,

2) $-(C_1-C_4)$ -alkylene- SO_2 - $-(C_1-C_4)$ -alkylene- NH_2 or

3) $-(C_0-C_4)$ -alkylene-pyridyl, where pyridyl is substituted by $-NH_2$ and
once, twice or three times by R15,

R6 is 1) hydrogen atom,

30 2) $-(C_1-C_6)$ -alkyl,

3) $-CF_3$,

4) $-(C_0-C_4)$ -alkylene-phenyl or

5) $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-(}C_3-C_6\text{)-cycloalkyl}$,

R7, R8 and R9 are each hydrogen atom, and

R15 is hydrogen atom, $-(C_1-C_4)\text{-alkyl}$, $-\text{CF}_3$ or halogen.

- 5) The invention further relates to a compound of the formula I where
- X is $-\text{C}(\text{O})-$,
- U is oxygen atom,
- A is oxygen atom or $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-}$,
- V is $-(C_2-C_8)\text{-alkylene-}$ or $-(C_3-C_6)\text{-alkenylene-}$,
- 10 D is $-(C_1-C_2)\text{-alkylene-}$,
- Y is 1) covalent bond or
2) phenyl, in which phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R15,
- R1 is 1) hydrogen atom or
15 2) $-(C_1-C_4)\text{-alkyl}$,
- R3 is 1) $-(C_2-C_6)\text{-alkylene-NH}_2$,
2) $-(C_1-C_4)\text{-alkylene-SO}_2\text{-(}C_1-C_4\text{)-alkylene-NH}_2$ or
3) $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-pyridyl}$, where pyridyl is substituted by $-\text{NH}_2$ or once, twice or three times by R15,
- 20 R6 is 1) hydrogen atom,
2) $-(C_1-C_6)\text{-alkyl}$,
3) $-\text{CF}_3$,
4) $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-phenyl}$ or
5) $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-(}C_3-C_6\text{)-cycloalkyl}$,
- 25 R7, R8 and R9 are each hydrogen atom, and
R15 is hydrogen atom, $-(C_1-C_4)\text{-alkyl}$, $-\text{CF}_3$ or halogen.

The term " $(C_1-C_6)\text{-alkyl}$ " means hydrocarbon radicals whose carbon chain is straight-chain or branched and comprises 1 to 6 carbon atoms, for example methyl,
30 ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tertiary butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, 2,3-dimethylbutane or neohexyl.

The term " $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-}$ " means hydrocarbon radicals whose carbon chain is

straight-chain or branched and comprises 1 to 4 carbon atoms, for example methylene, ethylene, propylene, isopropylene, isobutylene, butylene or tertiary butylene. "-C₀-Alkylene" is a covalent bond.

The term "-(C₃-C₉)-alkylene-" means hydrocarbon radicals whose carbon chain is

- 5 straight-chain or branched and comprises 3 to 9 carbon atoms, for example propylene, isopropylene, butylene, isobutylene, pentylene, isopentylene, neopentylene, hexylene, 2,3-dimethylbutanylene, neohexylene, heptylene, octanylene or nonanylene.

The term "-(C₃-C₉)-alkenylene" means hydrocarbon radicals whose carbon chain is

- 10 straight-chain or branched and comprises 3 to 9 carbon atoms and have, depending on the chain length, 1, 2 or 3 double bonds, for example ethenylene, propenylene, isopropenylene, isobutenylene or butenylene; the substituents on the double bond may, where possible in principle, be disposed in E or Z positions.

The term "(C₃-C₁₂)-cycloalkyl" means radicals such as compounds derived from 3-

- 15 to 12-membered mono-, bi- or tricycles or bridged rings such as the monocycles cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane, cycloheptane or cyclooctane, derived from the bicycles bicyclo[4.2.0]octane, octahydroindene, decahydronaphthalene, decahydroazulene, decahydrobenzocycloheptene or dodecahydroheptalene, or from tricycles such as adamantane, or derived from the
- 20 bridged rings such as spiro[2.5]octane, spiro[3.4]octane, spiro[3.5]nonane, bicyclo[3.1.1]heptane, bicyclo[2.2.1]heptane, bicyclo[2.2.2]octane or octahydro-4,7-methanindene.

The term "-(C₆-C₁₄)-aryl" means aromatic carbon radicals having 6 to 14 carbon atoms in the ring. Examples of -(C₆-C₁₄)-aryl radicals are phenyl, naphthyl, for

- 25 example 1-naphthyl, 2-naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl, anthryl or fluorenyl. Naphthyl radicals and especially phenyl radicals are preferred aryl radicals.

The term "4- to 15-membered heterocyclic ring system" or "Het" means ring systems having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems connected together and which comprise, depending on the ring size, one, two, three

30 or four identical or different heteratoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur.

Examples of these ring systems are the radicals acridinyl, azepinyl, azetidiny, aziridinyl, benzimidazalinyl, benzimidazolyl, benzo[1,3]dioxol, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl,

benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinoliziny, quinoxaliny, quinuclidiny, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydroquinolinyl, dibenzofuranyl, dibenzothiophenyl, dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, dioxolyl, dioxanyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, 5 imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indoliziny, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolidinyl, 2-isothiazolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 10 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, oxothiolanyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purynyl, pyranyl, pyrazinyl, pyroazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridothiophenyl, 15 pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-thiadazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienoimidazolyl, thienooxazolyl, thienopyridine, thienothiazolyl, thiomorpholinyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 20 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl. Preferred Het rings are the radicals isoxazolyl, benzo[1,3]dioxole, thiophenyl, imidazole and thiazole.

The term "halogen" means fluorine, chlorine, bromine or iodine, preferably fluorine, chlorine or bromine, especially chlorine or bromine.

25 The term "-SO₂-" means a sulfonyl radical.

The term "-C(O)-" means a carbonyl radical.

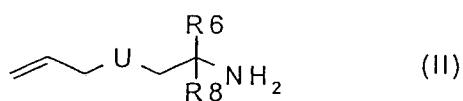
The term "cyclic amines" means ring systems such as cyclic amines, for example azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azepinyl, morpholinyl or thiomorpholinyl.

30

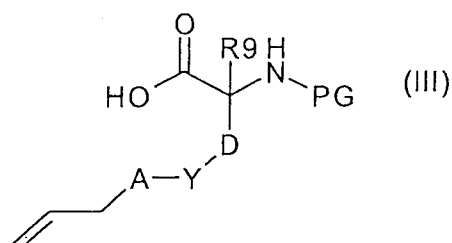
The invention further relates to a process for preparing the compound of the formula I, which comprises

a) reacting a compound of the formula (II)

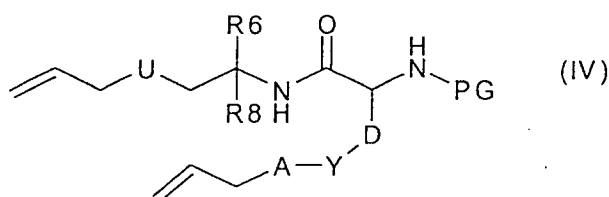
13



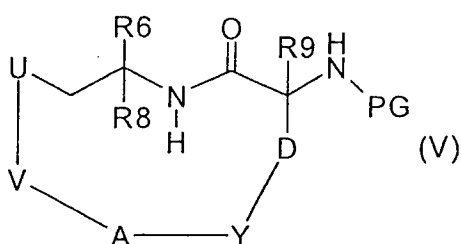
where U, R6 and R8 have the meanings mentioned in the compound of the formula (I), with an amino acid of the formula (III)



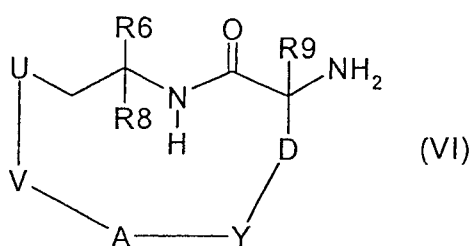
5 in which R9, A, Y and D have the meanings mentioned in the compound of the formula (I), resulting in a compound of the formula (IV)



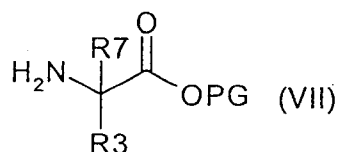
10 which is converted under the conditions of ring-closure metathesis and subsequent hydrogenation of the resulting double bond into a compound of the formula (V)

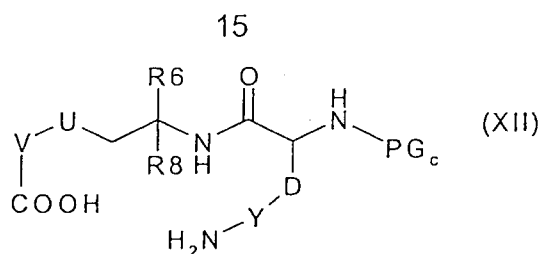


where V is $-(\text{C}_2-\text{C}_9)\text{-alkylene-}$ or $-(\text{C}_3-\text{C}_9)\text{-alkenylene-}$, subsequently eliminating the protective group PG, and obtaining the compound of the formula (VI),



15 and reacting with a compound of the formula (VII)





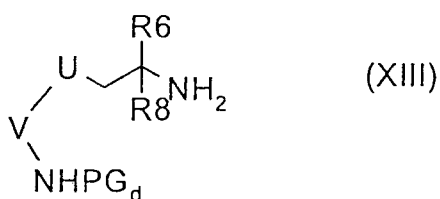
which is converted by means of an amide coupling into a compound of the formula (V),

in which A has the meanings mentioned in the compound of the formula I, subsequently the protective group is eliminated and the compound of the formula (VI) is obtained,

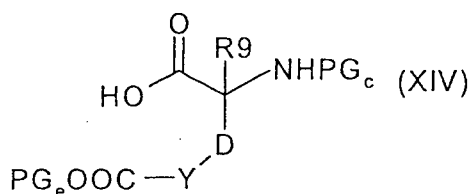
and reacted with a compound of the formula (VII)

in which R3 and R7 have the meanings mentioned in formula I, PG is a suitable ester protective group radical, and the nitrogen in R3 is protected where appropriate by a suitable amino protective group, with phosgene or a phosgene equivalent to give a compound of the formula (VIII), subsequently the protective group PG and the protective group which is present where appropriate on the nitrogen in R3 are eliminated, resulting in the compound of the formula (I), or

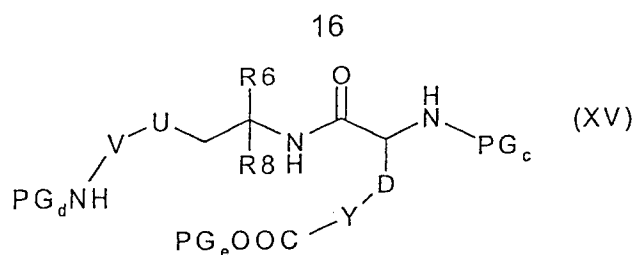
c) reacting a compound of the formula (XIII)



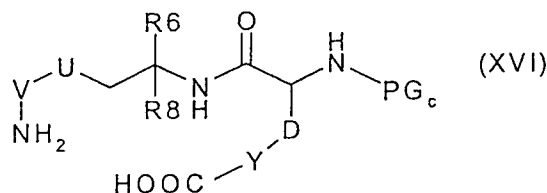
in which U, V, R6 and R8 have the meanings mentioned in the compound of the formula I, and PG_d is a suitable amino protective group, with an amino acid of the formula (XIV)



in which R9, Y and D have the meanings mentioned in the compound of the formula I, and PG_c is a suitable amino protective group and PG_e is a suitable carboxyl protective group, resulting in a compound of the formula (XV)

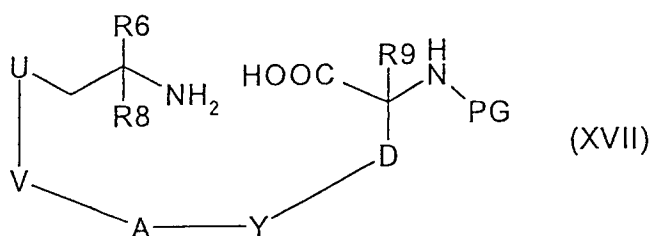


which, after elimination of the protective groups PG_d and PG_e , is converted into the compound of the formula (XVI)



- 5 which is reacted to give a compound of the formula (V),
 in which A has the meanings mentioned in the compound of the formula I,
 subsequently the protective group is eliminated and the compound of the
 formula (VI) is obtained,
 and reacted with a compound of the formula (VII),
 10 in which R_3 and R_7 have the meanings mentioned in formula I, PG is a
 suitable ester protective group radical, and the nitrogen in R_3 is protected
 where appropriate by a suitable amino protective group, with phosgene or a
 phosgene equivalent to give a compound of the formula (VIII), subsequently
 the protective group PG and the protective group which is present where
 15 appropriate on the nitrogen in R_3 are eliminated, resulting in the compound of
 the formula (I), or

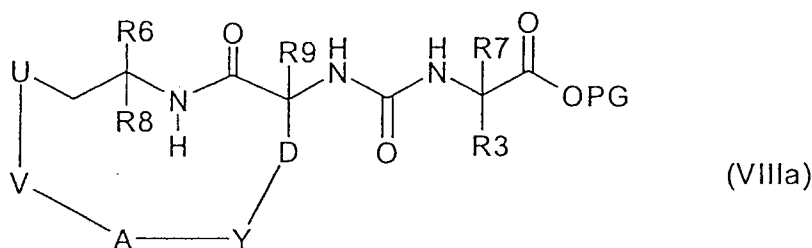
d) reacting a compound of the formula XVII



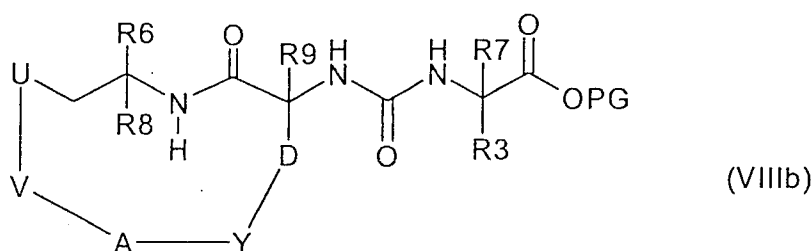
- 20 in which U, V, A, Y, D, R_6 , R_8 and R_9 have the meanings mentioned in the
 compound of the formula I, with a compound of the formula (V),
 subsequently the protective groups are eliminated, and a compound of the
 formula (VI) is obtained,
 and reacted with a compound of the formula (VII),
 25 in which R_3 and R_7 have the meanings mentioned in formula I, PG is a

suitable ester protective group radical, and the nitrogen in R3 is protected where appropriate by a suitable amino protective group, with phosgene or a phosgene equivalent to give a compound of the formula (VIII), and subsequently the protective groups PG and, where appropriate, the protective group on the nitrogen in R3 are eliminated, resulting in the compound of the formula (I), or

e) converting a compound of the formula (VIIIa)

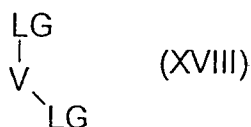


in which V is $-(C_3-C_9)\text{-alkenylene-}$, into the compound of the formula (VIIIb)



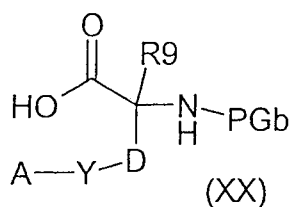
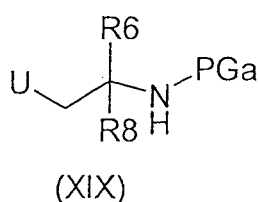
in which V is $-(C_3-C_9)\text{-alkylene-}$, where alkylene is substituted independently of one another once, twice or three times by $-\text{OH}$, NH_2 or halogen, or is $-(C_1-C_2)\text{-alkylene-}(C_3-C_6)\text{-cycloalkyl-}(C_1-C_2)\text{-alkylene-}$, where cycloalkyl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15, subsequently the compound of the formula (VIIIb) is converted in analogy to process a) into the compound of the formula (I), or

f) reacting a compound of the formula (XVIII)

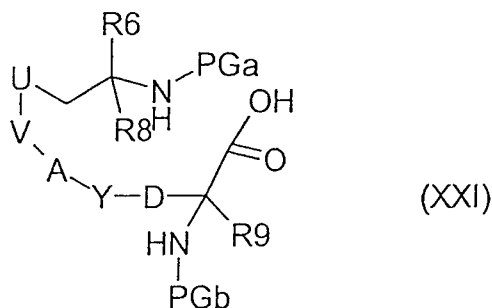


in which V is as defined in the compound of the formula (I), successively with the compounds of the formula (XIX) and (XX)

18

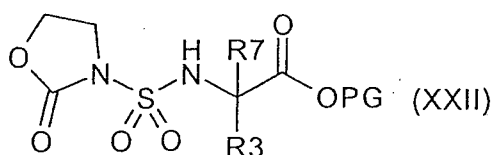


employing bases in polar, aprotic solvents, and converting the resulting compounds of the formula (XXI)

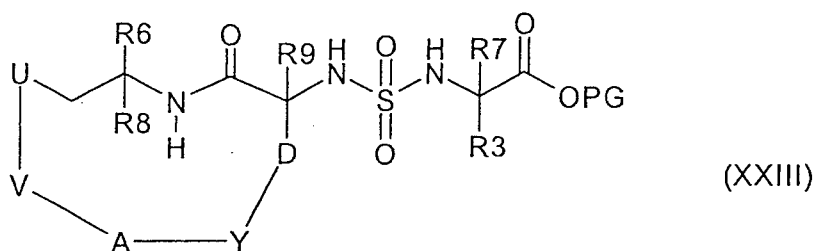


by removing the protective group PGa and subsequent formation of a peptide linkage into a compound of the formula (V), and reacting the latter as in process a) to give compounds of the formula (I) in which R6, R8, R9, and A, D, U, V and Y have the meanings mentioned in formula (I), and PG is suitable protective groups, and LG is a leaving group such as chlorine, bromine, iodine or sulfonic ester, or

g) reacting a compound of the formula VI with a compound of the formula (XXII)



in which R3 and R7 have the meanings mentioned in the compound of the formula I, and PG is a suitable protective group radical, to give a compound of the formula (XXIII)



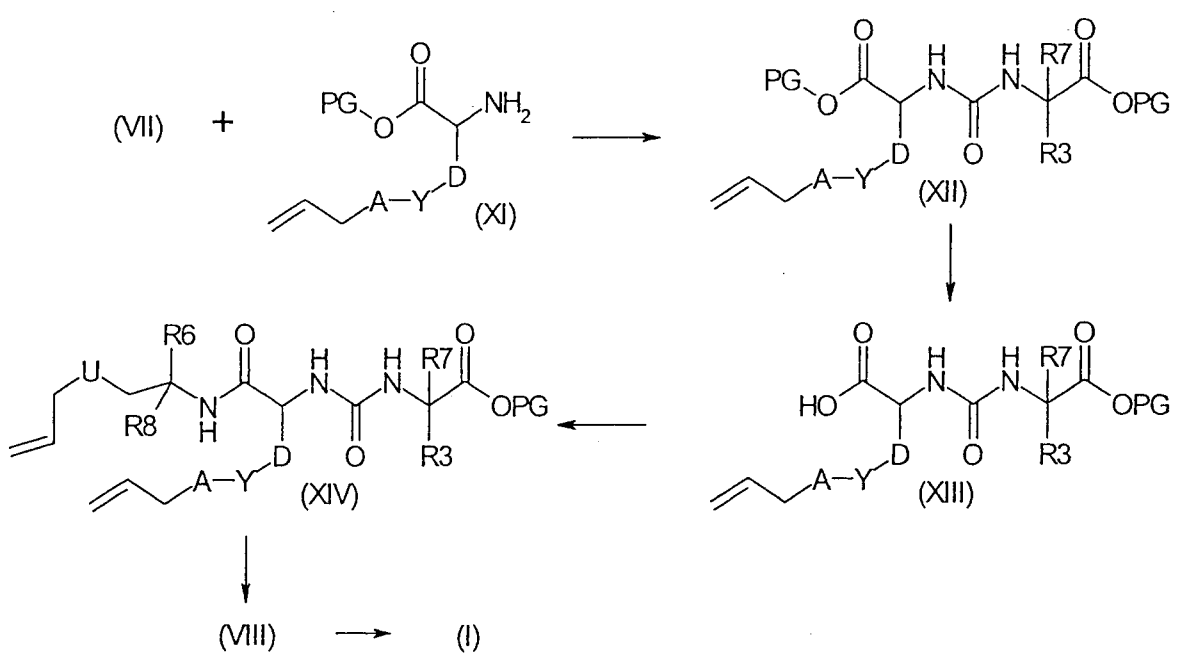
and then converging into a compound of the formula (I), or

h) fractionating a compound of the formula I prepared by processes a), b), c), d),

e), f) or g), or a suitable precursor of the formula (I) which occurs in enantiomeric forms owing to its chemical structure, by salt formation with enantiopure acids or bases, chromatography on chiral stationary phases or derivatization by means of chiral enantiopure compounds such as amino acids, separation of the diastereomers obtained in this way, and elimination of the chiral auxiliary groups into the pure enantiomers, or

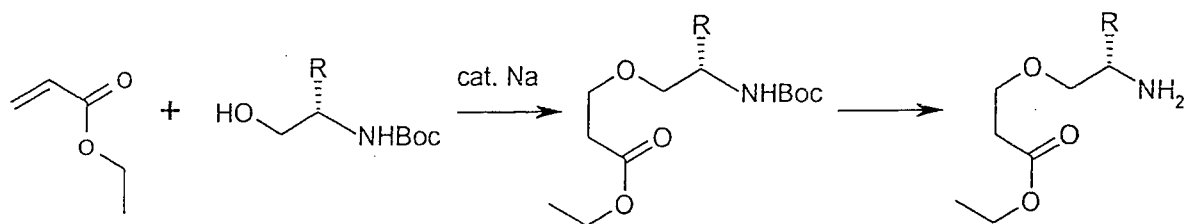
i) either isolating in free form the compound of the formula (I) prepared by processes a), b), c), d), e), f) or g), or converting into physiologically tolerated salts in the case where acidic or basic groups are present.

The preparation options described in processes a) to f) may be varied in the sequence of the process steps and are not confined to the processes described in this way; thus, for example, the urea or sulfamide linkage can first be formed to give compounds of the type XII (depicted here for the urea type), subsequently deprotected and reacted with a compound of type II to give compounds of type XIV, which then afford the compounds I of the invention in analogy to VIII and further.

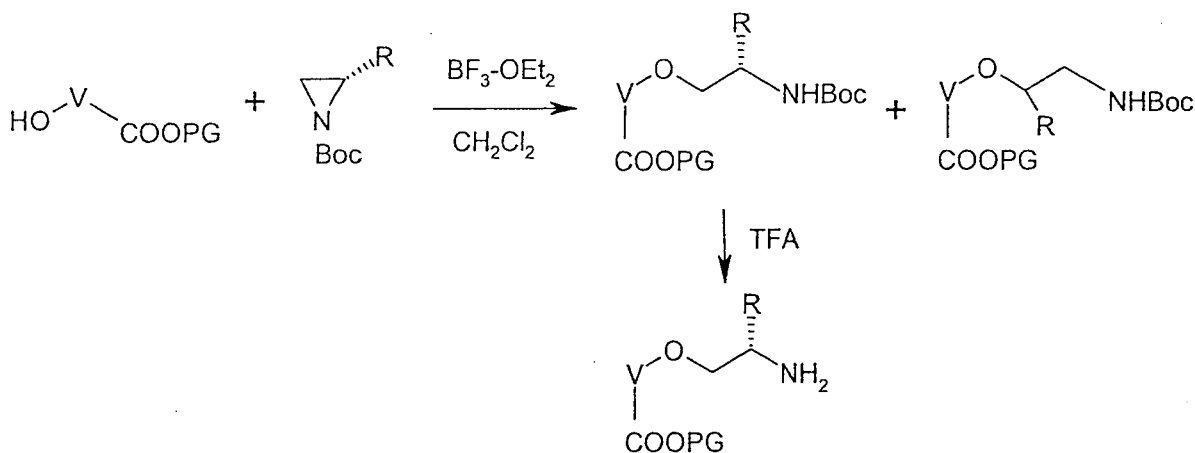


Preparation of compounds of type II is for example by direct allylation of commercially available amino alcohols using allylating agents such as allyl halides or allyl sulfonic esters in polar aprotic solvents such as tetrahydrofuran (THF) or dimethylformamide (DMF) employing strong bases such as sodium hydride, lithium

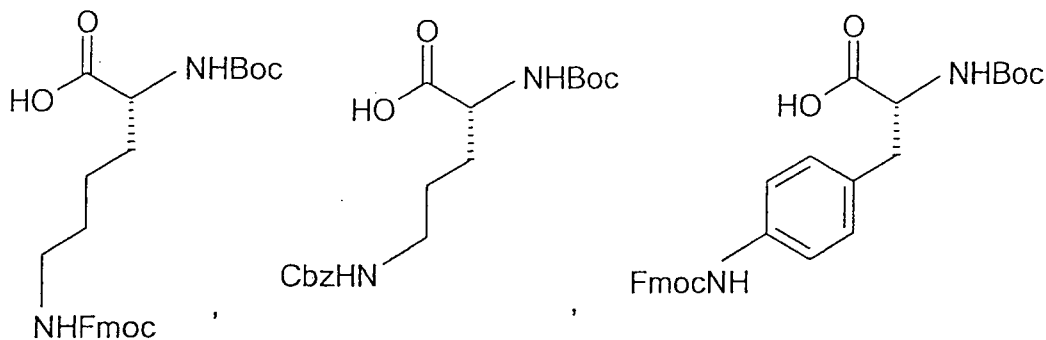
hexamethyldisilazane or alkali metal carbonates described in Organic Preparations and Procedures International, 34 (5) 511-514. Alternatively, the amino group can previously be protected, for example by formation of the Schiff's bases as described in Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry, (14), 2139-2145; 1997. Removal of the protective group can take place in acidic media, preferably dilute hydrochloric acid, in water-soluble organic solvents such as THF or methanol or mixtures of a plurality of such solvents. Compounds of type III are commercially available or can be obtained from commercially available amino acid derivatives as described above by allylation on an atom, preferably on a heteroatom of the side chain. Compounds of type VII are commercially available or can be obtained by standard processes of protective group chemistry (see below). Compounds of type IX can be prepared by standard processes of organic chemistry, such as by Michael addition of substituted β -amino alcohols onto α,β -unsaturated ester compounds in the presence of catalytic amounts of sodium (J. Org. Chem. Vol. 69, No. 5, 2004, 1716-1719)



or else by Lewis acid-catalyzed addition of appropriately substituted alcohols onto protected aziridines

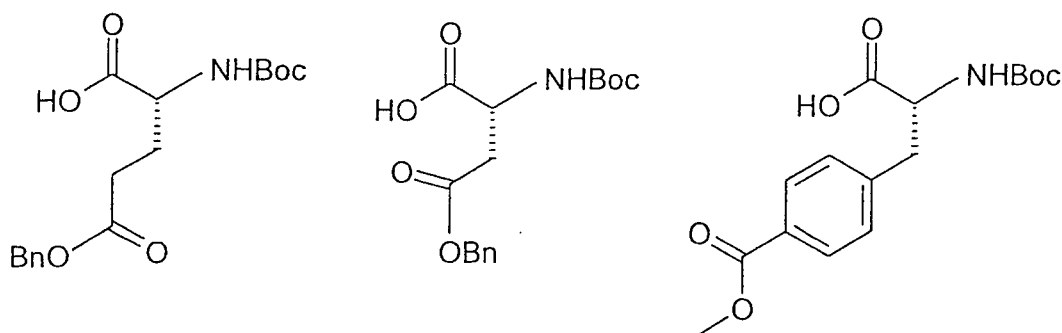


Compounds of type X are ordinarily commercially available, such as



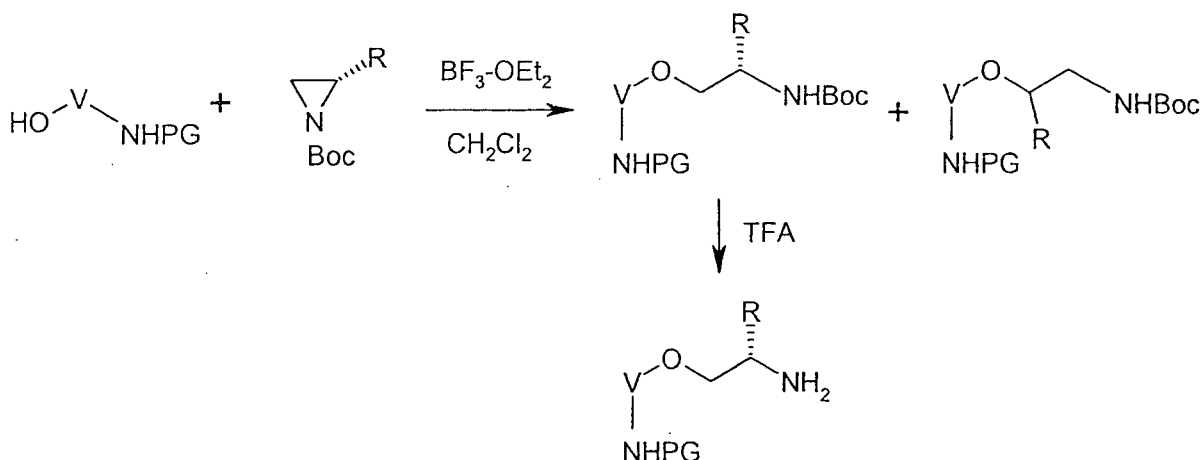
or can be prepared therefrom by standard transformations.

Likewise, compounds of type XIV are ordinarily commercially available, such as



5 or can be prepared therefrom by standard transformations.

Compounds of type XIII can be obtained, as described above, by Lewis acid-catalyzed addition of appropriate amino alcohols onto protected substituted aziridines



10 as described in Tetrahedron Letters, Vol. 34, No. 41, 1993, 6513-6516.

Preparation of 2-oxooxazolidine-3-sulfonamides of type XVIII and subsequent conversion into sulfamides is described for example in Organic Process Research & Development (2006), 10(4), 770-775 and can be undertaken here from known amino acid derivatives.

15 Methods for peptide coupling are described for instance in Bodanszky (M. Bodanszky, Principles of Peptide Synthesis, 2nd ed, Springer, Berlin, 1993). Mention

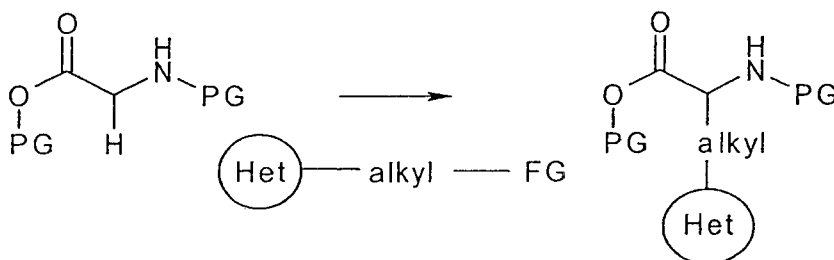
may be made for example from the diversity of known methods of the activations of carboxylic acids by the carbodiimide process (J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 1067) and by active ester processes such as, for example, by phosphonium salts (Tetrahedron Lett., 1975, 14; Int. J. Peptide Protein Res. 1988, 31, 231) or uronium salts (Tetrahedron Lett., 1978, 1269, Tetrahedron Lett. 1989, 30, 1927, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1994, 201). Protective groups, the introduction, elimination and stability thereof are described for example in Greene (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed, Wiley, New York, 1999). Preferred protective groups are for example amino protective groups such as tert-butylloxycarbonyl, fluorenyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, benzylidene or diphenylmethyldiene protective groups; preferred carboxyl protective groups are alkyl esters such as methyl, ethyl, benzyl or silyl esters such as trimethylsilyl esters. The preparation of ureas is described in detail for example in G. Sartori; R. Maggi, Acyclic and cyclic ureas Science of Synthesis (2005), 18, 665-758. The two amino components are in this case reacted in polar or nonpolar aprotic solvents such as DMF, dichloromethane, acetonitrile, where appropriate with the addition of a base such as alkali metal carbonate or organic nitrogen bases, preferably triethylamine or diisopropylethylamine and, where appropriate, an acylation catalyst such as dimethylaminopyridine, with phosgene, triphosgene, diphosgene or phosgene equivalents such as 1,1'-carbonyldiimidazole or disuccidinyll carbonate or chloroformic esters to form activated urea precursors. Formation of the urea linkage can also take place by using the appropriate isocyanates of one of the two coupling partners. Ring closure metathesis (olefin metathesis) means the ring-closing carbon-carbon linkage between two alkenyl groups through the action of the metallocarbene catalysts of Grubbs, Hoyveda-Grubbs or Schrock in solvents such as, for example, dichloromethane, benzene, pentane or THF with elimination of ethylene, preferably at temperatures between 25 and 50°C, and is described for example in 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, Germany, 2003; Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 1900-1923; Angew. Chem., Int. Ed. 2005, 44, 4490-4527. Hydrogenation means the well-known transfer of hydrogen to unsaturated carbon-carbon bond in suitable solvents such as lower alcohols, ethers and esters through the action of a hydrogen atmosphere and use of transition metals as catalyst. These and further modifications of carbon multiple bonding such as

hydroboration, oxymercuration and epoxidation are described in detail for example in Organikum, Wiley-VCH, 22nd edition, pages 288 et seq. Dihydroxylation of a double bond can be carried out for example by a Sharpless dihydroxylation with conversion of a carbon multiple bond into 1,2-diols using an osmium catalyst, a stoichiometric oxidizing agent such as $K_3Fe(CN)_6$ in a buffer, where appropriate with the addition of chiral ligands or premade mixtures such as AD-Mix in suitable solvents.

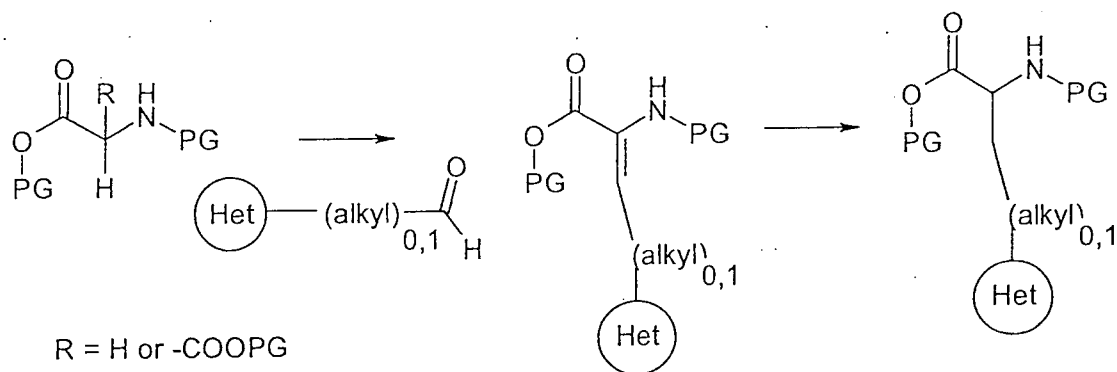
Cyclopropanations are carried out on carbon multiple bonds by employing carbene sources in inert solvents such as ethers, for example by the method of Simmons-Smith (dihalomethane and zinc/copper couple) or Furukawa (dihalomethane and diethylzinc) as described for example in J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 5323-5324; difluorocyclopropanations can be carried out as described in J. Fluorine Chem. 2004, 125, 459, for example by heating with trimethylsilyl fluorosulfonyldifluoroacetate and catalytic amounts of fluoride without diluent or in inert high-boiling solvents.

Amino acid derivatives having a sulfone group in the side chain can be obtained for example by oxidizing the corresponding cysteine derivatives or other sulfur-containing side chains in inert solvents with oxidizing agents such as, for example, oxone or m-chloroperbenzoic acid.

Amino acid derivatives having a Het-alkylidene radical in the side chain are either commercially available or can be obtained by alkylation as shown in the following scheme under conditions as described above for the allylation,



where FG is a suitable leaving group such as halogen or sulfonic ester and PG is a suitable protective group. The enantiomers of these amino acids can be obtained for example by chiral chromatography. Alternatively, the derivatives can be obtained by condensation of the heterocyclic aldehydes with amino acids or aminomalonic acid derivatives, where appropriate with the addition of mineral acids or organic acid catalysts or dehydrating agents such as orthoformic esters or inorganic sulfates and subsequent hydrogenation, where appropriate with chiral hydrogenation catalysts



where PG is a suitable protective group.

A compound of the formula I prepared by these processes, or a suitable precursor of
 the formula I which occurs in enantiomeric form owing to its chemical structure, can
 be fractionated by salt formation with enantiopure acids or bases, chromatography
 on chiral stationary phases or derivatization by means of chiral enantiopure
 compounds such as amino acids, separation of the diastereomers obtained in this
 way, and elimination of the chiral auxiliary groups into the pure enantiomers
 (process b), or the compound of the formula I prepared as in Scheme 1 or 3 can
 either be isolated in free form or be converted into physiologically tolerated salts in
 the case where acidic or basic groups are present (process d).
 In process step h), the compound of the formula I, if it occurs as mixture of
 diastereomers or enantiomers, or results as mixtures thereof in the chosen
 synthesis, is separated into the pure stereoisomers, either by chromatography on an
 optionally chiral support material or, if the racemic compound of the formula I is able
 to form salts, by fractional crystallization of the diastereomeric salts formed with an
 optically active base or acid as auxiliary. Examples of suitable chiral stationary
 phases for thin-layer or column chromatographic separation of enantiomers are
 modified silica gel supports (called Pirkle phases) and high molecular weight
 carbohydrates such as triacetylcellulose. For analytical purposes it is also possible to
 use gas chromatography methods, after appropriate derivatization known to the
 skilled worker, on chiral stationary phases. To separate enantiomers of the racemic
 carboxylic acids, diastereomeric salts differing in solubility are formed with an
 optically active, usually commercially available base such as (-)-nicotine, (+)- and (-)-
 phenylethylamine, quinine bases, L-lysine or L- and D-arginine, the less soluble
 component is isolated as solid, the more soluble diastereomer is deposited from the
 mother liquor, and the pure enantiomers are obtained from the diastereomeric salts

obtained in this way. It is possible in the same way in principle to convert the racemic compounds of the formula I comprising a basic group such as an amino group with optically active acids such as (+)-camphor-10-sulfonic acid, D- and L-tartaric acid, D- and L-lactic acid, and (+) and (-)-mandelic acid into the pure
5 enantiomers. Chiral compounds comprising alcohol or amine functions can also be converted with appropriately activated or optionally N-protected enantiopure amino acids into the corresponding esters or amides, or conversely chiral carboxylic acids can be converted with carboxy-protected enantiopure amino acids into the amides, or with enantiopure hydroxy carboxylic acids such as lactic acid into the
10 corresponding chiral esters. The chirality of the amino acid or alcohol residue introduced in enantiopure form can then be utilized for separating the isomers by carrying out a separation of the diastereomers now present by crystallization or chromatography on suitable stationary phases, and then eliminating the included chiral moiety again by suitable methods.

15 A further possibility with some of the compounds of the invention is to employ diastereomerically or enantiomerically pure starting materials to prepare the framework structures. It is thus possible where appropriate also to employ other or simplified processes for purifying the final products. These starting materials have
20 previously been prepared enantiomerically or diastereomerically pure by processes known from the literature. This may mean in particular that either enantioselective processes are employed in the synthesis of the basic structures, or else a separation of enantiomers (or diastereomers) is carried out at an early stage of the synthesis and not at the stage of the final products. A simplification of these separations can
25 likewise be achieved by proceeding in two or more stages.

Acidic or basic products of the compound of the formula I may be in the form of their salts or in free form. Pharmacologically acceptable salts are preferred, for example alkali metal or alkaline earth metal salts such as hydrochlorides, hydrobromides,
30 sulfates, hemisulfates, all possible phosphates, and salts of amino acids, natural bases or carboxylic acids.

Physiologically tolerated salts are prepared from compounds of the formula I able to form salts, including their stereoisomeric forms, in step h) of the process in a manner known per se. The compounds of the formula I form stable alkali metal, alkaline

earth metal or, where appropriate, substituted ammonium salts with basic reagents such as hydroxides, carbonates, bicarbonates, alcoholates and ammonia or organic bases, for example trimethyl- or triethylamine, ethanolamine, diethanolamine or triethanolamine, trometamol or else basic amino acids, for example lysine, ornithine or arginine. If the compounds of the formula I have basic groups, it is also possible to prepare stable acid addition salts with strong acids. Suitable for this purpose are both inorganic and organic acids such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, hemisulfuric, phosphoric, methanesulfonic, benzenesulfonic, p-toluenesulfonic, 4-bromobenzenesulfonic, cyclohexylamidodisulfonic, trifluoromethylsulfonic, 2-hydroxyethanesulfonic, acetic, oxalic, tartaric, succinic, glycerolphosphoric, lactic, malic, adipic, citric, fumaric, maleic, gluconic, glucuronic, palmitic, or trifluoroacetic acid.

The invention also relates to medicaments characterized by an effective content of at least one compound of the formula I and/or of a physiologically tolerated salt of the compound of the formula I and/or an optionally stereoisomeric form of the compound of the formula I, together with a pharmaceutically suitable and physiologically tolerated carrier, additive and/or further active ingredients and excipients.

By reason of the pharmacological properties, the compounds of the invention are suitable for the prophylaxis, secondary prevention and therapy of all disorders which can be treated by inhibition of TAFIa. Thus, TAFIa inhibitors are suitable both for a prophylactic and for a therapeutic use in humans. They are suitable both for an acute treatment and for a long-term therapy. TAFIa inhibitors can be employed in patients suffering from impairments of wellbeing or diseases associated with thromboses, embolisms, hypercoagulability or fibrotic changes.

These include myocardial infarction, angina pectoris and all other forms of acute coronary syndrome, stroke, peripherally vascular disorders, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, embolic or thrombotic events caused by cardiac arrhythmias, cardiovascular events such as restenosis following revascularization, angioplasty and similar procedures such as stent implantations and bypass operations. TAFIa inhibitors can additionally be employed in all procedures leading to contact of the blood with foreign surfaces such as, for example, for dialysis patients and patients

with indwelling catheters. TAFIa inhibitors can be employed to reduce the risk of thrombosis after surgical procedures such as operations on the knee and hip joints.

- TAFIa inhibitors are suitable for the treatment of patients with disseminated
- 5 intravascular coagulation, sepsis and other intravascular events associated with inflammation. TAFIa inhibitors are additionally suitable for the prophylaxis and treatment of patients with atherosclerosis, diabetes and the metabolic syndrome and the sequelae thereof. Impairments of the hemostatic system (e.g. fibrin deposits)
- 10 have been implicated in mechanisms leading to tumor growth and tumor metastasis, and for inflammatory and degenerative articular disorders such as rheumatoid arthritis and arthrosis. TAFIa inhibitors are suitable for slowing down or preventing such processes.

- Further indications for the use of TAFIa inhibitors are fibrotic changes of the lung
- 15 such as chronic obstructive pulmonary disease, adult respiratory distress syndrome (ARDS) and of the eye such as fibrin deposits following eye operations. TAFIa inhibitors are also suitable for the prevention and/or treatment of scarring.

- The medicaments of the invention can be administered by oral, inhalational, rectal or
- 20 transdermal administration or by subcutaneous, intraarticular, intraperitoneal or intravenous injection. Oral administration is preferred. It is possible for stents and other surfaces which come into contact with blood in the body to be coated with TAFIa inhibitors.

- 25 The invention also relates to a process for producing a medicament, which comprises making a suitable dosage form from at least one compound of the formula I with a pharmaceutically suitable and physiologically tolerated carrier and, where appropriate, further suitable active ingredients, additives or excipients.
- 30 Suitable solid or pharmaceutical formulations are, for example, granules, powder, coated tablets, tablets, (micro)capsules, suppositories, syrups, solutions, suspensions, emulsions, drops or injectable solutions, and products with protracted release of active ingredient, in the production of which conventional aids such as carriers, disintegrants, binders, coating agents, swelling agents, glidants or

lubricants, flavorings, sweeteners and solubilizers are used. Excipients which are frequently used and which may be mentioned are magnesium carbonate, titanium dioxide, lactose, mannitol and other sugars, talc, milk protein, gelatin, starch, cellulose and its derivatives, animal and vegetable oils such as fish liver oil, sunflower, peanut or sesame oil, polyethylene glycol and solvents such as, for example, sterile water and monohydric or polyhydric alcohols such as glycerol.

The pharmaceutical products are preferably produced and administered in dosage units, where each unit comprises as active ingredient a particular dose of the compound of the invention of the formula I. In the case of solid dosage units such as tablets, capsules, coated tablets or suppositories, this dose can be up to about 1000 mg, but preferably about 50 to 300 mg and, in the case of injection solutions in ampoule form, up to about 300 mg but preferably about 10 to 100 mg.

The daily doses indicated for the treatment of an adult patient weighing about 70 kg are, depending on the activity of the compound of formula I, from about 2 mg to 1000 mg of active ingredient, preferably about 50 mg to 500 mg. However, in some circumstances, higher or lower daily doses may also be appropriate. The daily dose can be administered either by a single administration in the form of a single dosage unit or else a plurality of smaller dosage units or by multiple administration of divided doses at particular intervals.

TAFIa inhibitors can be administered both as monotherapy and in combination or together with all antithrombotics (anticoagulants and platelet aggregation inhibitors), thrombolytics (plasminogen activators of every type), other substances having profibrinolytic activity, antihypertensives, regulators of blood glucose, lipid-lowering agents and antiarrhythmics.

Examples

Final products are normally determined by mass spectroscopic methods (FAB-, ESI-MS) and $^1\text{H-NMR}$; the main peak or two main peaks are indicated in each case. Temperatures are stated in degrees Celsius, RT means room temperature (21°C to 24°C). TFA means trifluoroacetic acid, THF means tetrahydrofuran, DMF means dimethylformamide, HATU means 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-

tetramethyluronium hexafluorophosphate, HOAt means 1-hydroxy-7-azabenzotriazole. Abbreviations used are either explained or correspond to usual conventions.

Unless stated otherwise, the LC/MS analyses were carried out under the following conditions:

- 5 Method A: = method column: YMC Jsphere H80 20x2 mm, packing material 4 μ m, mobile phase: CH₃CN:H₂O + 0.05% trifluoroacetic acid (TFA), gradient: 4:96 (0 min.) to 95:5 (2.0 min.) to 95:5 (2.4 min.) to 4:96 (2.45 min.) flow rate: 1.0 ml/min., temperature: 30°C.
- 10 Method B: column: Phenomenex LunaC₁₈ 10 x 2.0 mm, packing material 3 μ m, mobile phase: CH₃CN:H₂O + 0.05% TFA, gradient: 7:93 (0 min) to 95:5 (1.2 min) to 95:5 (1.4 min) to 7:93 (1.45 min), flow rate: 1.1 ml/min, temperature: 30°C.
- Method C: column: WatersXBridgeC₁₈, 4.6*50 mm, 2.5 μ m, gradient: H₂O + 0.05% TFA:CH₃CN + 0.05% TFA 95:5 (0 min) to 95:5 (0.3 min) to 5:95 (3.5 min) to 5:95 (4 min), flow rate: 1.3 ml/min, temperature: 40°C.
- 15 Method D: column: Waters XBridge C₁₈ 4.6*50 mm; 2.5 μ m gradient: H₂O + 0.1% formic acid:CH₃CN + 0.08% formic acid 97:3 (0 min) to 40:60 (3.5 min) to 2: 98(4 min) to 2:98(5 min) to 97:3 (5.2 min) to 97:3 (6.5 min), flow rate: 1.4 ml/min, temperature: RT.
- 20 Method E: column: YMC Jsphere 33*2 mm, 4 μ m, H80, gradient: H₂O + 0.05% TFA:CH₃CN + 0.05% TFA 98:2 (1 min) to 5:95 (5.0 min) to 5:95 (6.25 min), flow rate: 1 ml/min, temperature: RT.
- Method F: column: WatersXBridgeC₁₈, 4.6*50 mm, 2.5 μ m, gradient: H₂O + 0.1% formic acid:CH₃CN + 0.1% formic acid 97:3 (0 min) to 40:60 (3.5 min) to 2:98 (4 min) to 2:98 (5 min) to 97:3 (5.2 min) to 97:3 (6.5 min), temperature: RT.
- 25 Method G: column: WatersXBridgeC₁₈, 4.6*50 mm, 2.5 μ m; gradient: H₂O + 0.05% TFA:CH₃CN + 0.05% TFA 95:5 (0 min) to 95:5 (0.2 min) to 5:95 (2.4 min) to 5:95 (3.5 min) to 95:5 (3.6 min) to 95:5 (4.5 min), flow rate: 1.7 ml/min, temperature: 50°C.
- 30 Method H: column WatersXBridgeC₁₈, 4.6*50 mm, 2.5 μ m; gradient: H₂O + 0.05% TFA:CH₃CN + 0.05% TFA 95:5 (0 min) to 95:5 (0.2 min) to 5:95 (2.4 min) to 5:95 (3.2 min) to 95:5 (3.3 min) to 95:5 (4.0 min), flow rate: 1.7 ml/min, temperature: 40°C.

Method I: column Merck Chromolith FastGrad RP-18e, 50x2 mm; gradient: H₂O + 0.05% TFA:CH₃CN + 0.05% TFA 98:2 (0.2 min) to 2:98 (2.4 min) to 2:98 (3.2 min) to 98:2 (3.3 min) to 98:2 (4 min), flow rate: 2.0 ml/min, temperature: RT.

Method J: column: YMC Jsphere 33*2 mm, 4 μm, gradient: H₂O +

- 5 0.05% TFA:CH₃CN + 0.05% TFA 98:2 (1 min) to 5:95 (5.0 min) to 5:95 (6.25 min), flow rate: 1ml/min, temperature: RT.

Method K: column YMC Jsphere 33*2 mm, 4 μm, H80, gradient: H₂O + 0.05%

TFA:CH₃CN + 0.05% TFA 96:4 (0 min) to 5:95 (2.0 min) to 5:95 (2.4 min) to 96:4 (2.45 min).

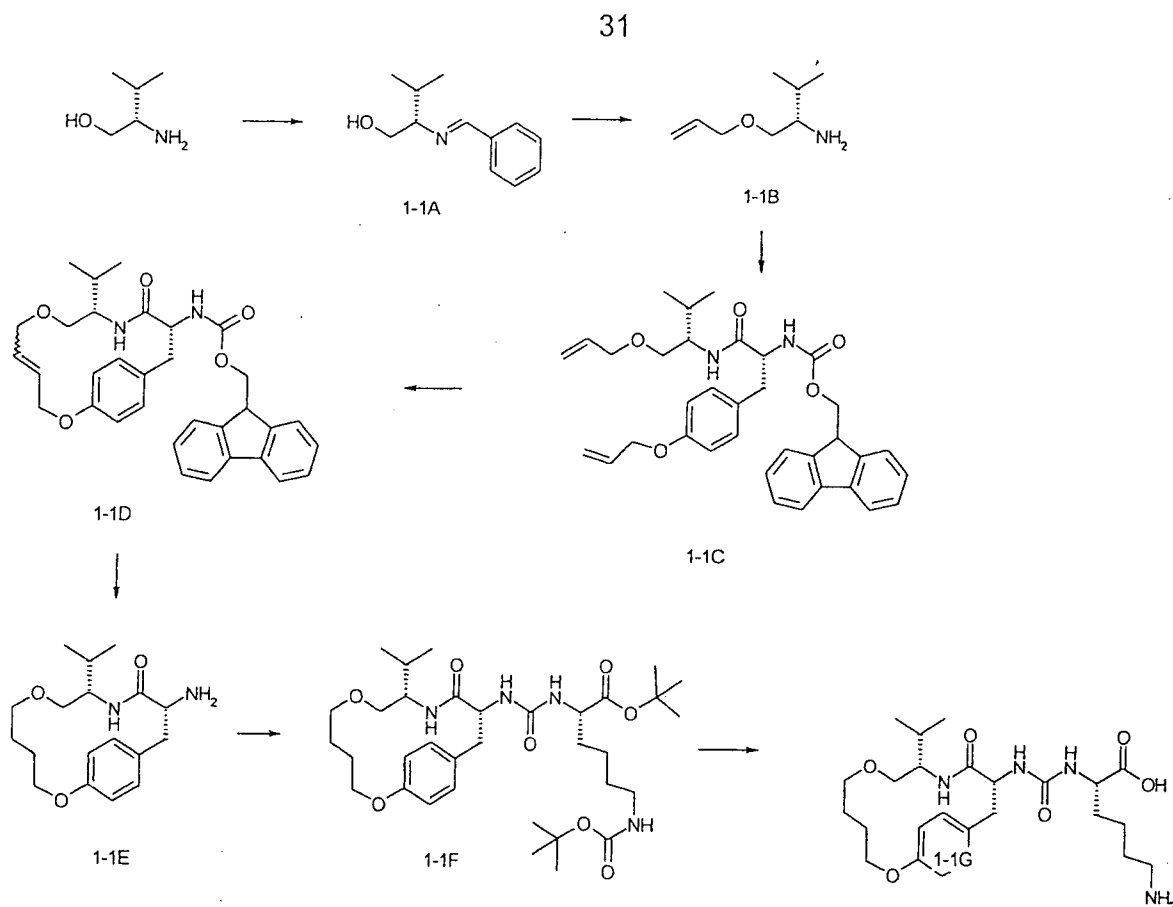
- 10 Method L: column YMC Jsphere 33*2 mm, 4 μm, gradient: CH₃OH + 0.05% TFA: H₂O + 0.05% TFA 2:98 (1 min) to 95:5 (5 min) to 95:5 (6.25 min), flow rate: 1 ml/min, temperature: RT.

- Unless indicated otherwise, chromatographic separations were carried out on silica gel with ethyl acetate/heptane mixtures as mobile phase. Preparative separations on reversed phase (RP) silica gel (HPLC) were carried out, unless indicated otherwise, on C18-RP phases as stationary phase and H₂O-TFA-acetonitrile mixtures as mobile phase.

Evaporation of solvents normally took place under reduced pressure in a rotary evaporator at 35°C to 45°C.

- 20 Example 1-1

(S)-6-Amino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid



A. (S)-3-Methyl-2-[(1-phenylmethyldene)amino]butan-1-ol

2.64 ml (2.78 g, 26.16 mmol) of benzaldehyde were added to a stirred solution of 2.57 g (24.91 mmol) of L-valinol in 28 ml of toluene, and the mixture was heated under reflux with a water trap for one hour. Cooling was followed by concentration and recrystallization from heptane. The colorless solid was filtered off with suction and dried under reduced pressure (3.74g).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 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-Allyloxymethyl-2-methylpropylamine

1.25 g (60%, 31.36 mmol) of sodium hydride were added to a solution of 3.00 g (15.68 mmol) of (S)-3-methyl-2-[(1-phenylmethyldene)amino]butan-1-ol in 28 ml of dry THF, and the mixture was stirred at RT for 45 min. Then 1.43 ml (16.46 mmol) of allyl bromide were added, and the mixture was stirred further at RT overnight. 20 ml of methanol were added to quench, and the mixture was acidified (pH 1) with 1N hydrochloric acid and stirred further. After 3 h, the reaction mixture was washed twice with dichloromethane, and the combined dichloromethane phases were extracted with 1N hydrochloric acid. The combined aqueous phases were basified with 1N sodium hydroxide solution (pH 14), saturated with sodium chloride

and extracted three times with ethyl acetate, readjusting the pH after each extraction step. The combined organic phases were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated, and taken up once in dichloromethane and again concentrated. 1.56 g of the title compound were obtained as a pale yellow liquid.

5 LC/MS (method A): $R_t = 0.68$ min, m/z : 144.2 $[MH^+]$.

C. 9H-Fluoren-9-ylmethyl [(R)-1-((S)-1-allyloxymethyl-2-methylpropylcarbamoyl)-2-(4-allyloxyphenyl)ethyl]carbamate

25.74 g (58.04 mmol) of (R)-3-(4-allyloxyphenyl)-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)propionic acid were introduced into 400 ml of THF and, after successive
10 addition of 8.88 g (58.04 mmol) of N-hydroxybenzotriazole and 11.98 g (58.04 mmol) of N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, stirred at RT. After leaving the mixture to stand overnight it was filtered and concentrated. The residue was taken up in ethyl acetate and washed successively with saturated sodium bicarbonate solution and dilute hydrochloric acid. The organic phase was dried over sodium sulfate and
15 concentrated, and the residue was separated by chromatography on silica gel. 13.55 g of the desired compound were obtained.

LC/MS (method A): $R_t = 1.95$ min, m/z : 569.3 $[MH^+]$.

D. 9H-Fluoren-9-ylmethyl ((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-yl)carbamate

20 A solution of 1.25 g (2.20 mmol) of 9H-fluoren-9-ylmethyl [(R)-1-((S)-1-allyloxymethyl-2-methylpropylcarbamoyl)-2-(4-allyloxyphenyl)ethyl]carbamate and 0.40 g (0.659 mmol) of dichloro(o-isopropoxyphenylmethylene)(tricyclohexylphosphine)ruthenium (Hoyveda-Grubbs catalyst) in 610 ml of dichloromethane was stirred at 40°C for 24 h. The reaction
25 mixture was then concentrated, and the residue was purified by chromatography on silica gel. 1.03 g of the desired compound were obtained as a colorless solid.

LC/MS (method A): $R_t = 1.75$ min, m/z : 541.3 $[MH^+]$.

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

30 A mixture of 6.82 g (12.62 mmol) of 9H-fluoren-9-ylmethyl ((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-yl)carbamate and 4.4 g of 10% Pd/C in 880 ml of methanol was stirred under a hydrogen atmosphere at RT. After 6 h, it was filtered and freed of solvent. The residue was separated by preparative HPLC. The required fractions were combined,

acetonitrile was evaporated off, and the resulting aqueous solution was made slightly alkaline with sodium bicarbonate. The aqueous phase was extracted several times with ethyl acetate, and the combined organic phases were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Chromatography on silica gel with ethyl

5 acetate/methanol mixtures afforded the title compound (2.90 g).

LC/MS (method A): $R_t = 1.02$ min, m/z : 321.2 $[MH^+]$.

F. tert-Butyl (S)-6-tert-butoxycarbonylamino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoate

10 A solution of 1.59 g (4.68 mmol) of tert-butyl (S)-2-amino-6-tert-butoxycarbonylaminohexanoate hydrochloride, 1.43 ml (1.04 g, 10.30 mmol) of triethylamine and 0.76 g (4.68 mmol) of carbonyldiimidazole in 25 ml of dimethylformamide (DMF) was stirred at RT for 1 h and then a solution of 1.5 g in 20 ml of DMF was added. The mixture was stirred at RT and left to stand overnight.

15 Evaporation of the solvent was followed by partition between ethyl acetate and water, and the organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was separated by preparative HPLC, and the required fractions were combined and freed of acetonitrile. Sodium bicarbonate was used to make slightly alkaline, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The
20 combined organic phases were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. 0.73 g of the title compound was obtained.

LC/MS (method A): $R_t = 1.68$ min, m/z : 649.4 $[MH^+]$.

G. (S)-6-Amino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid

25 0.71 g (1.10 mmol) of tert-butyl (S)-6-tert-butoxycarbonylamino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoate was dissolved in 11 ml of dichloromethane, and the same volume of trifluoroacetic acid was added. Stirring at RT for 4 h was followed by concentration and fractionation of the residue by preparative HPLC. The required
30 fractions were combined and, after evaporation of acetonitrile, mixed with dilute hydrochloric acid, concentrated further and finally freeze dried. 0.42 g of the title compound was obtained as hydrochloride.

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ [ppm] = 7.79 (3H, s, br), 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 (method A): $R_t = 0.94$ min, m/z : 493.4 $[MH^+]$.

The following examples were obtained in an analogous manner by employing the

5 appropriate amino alcohols instead of valinol:

Example	Name	R_t (min)	m/z $[MH^+]$	Method
1-2	(S)-6-Amino-2-[3-((R)-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid	0.77	451.4	A
1-3	(S)-6-Amino-2-[3-((R)-9,9-dimethyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid	0.93	479.2	A
1-4	(S)-6-Amino-2-[3-((9S,12R)-11-oxo-9-phenyl-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid	0.96	527.5	A
1-5	(S)-6-Amino-2-[3-((9S,12R)-9-benzyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid	1.03	541.3	A
1-6	(S)-6-Amino-2-[3-((9S,12R)-9-cyclohexyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid	1.02	533.3	A
1-7	(S)-6-Amino-2-[3-((9S,12R)-9-ethyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid	2.26	479.26	C

1-8	(S)-6-Amino-2-[3-((9S,12R)-9-methyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid	2.21	465.25	C
1-9	(S)-6-Amino-2-[3-((9S,12R)-9-tert-butyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid	2.39	507.33	E
1-10	(S)-6-Amino-2-[3-[(9S,12R)-9-((S)-sec-butyl)-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid	2.41	507.24	C

Example 2-1

(S)-6-Amino-2-[3-((13S,16R)-13-isopropyl-15-oxo-2,11-dioxo-14-azabicyclo[16.2.2]docosa-1(21),18(22),19-trien-16-yl)ureido]hexanoic acid

5 A. (R)-1-(2-Hept-6-enyloxyethyl)-2-methylpropylamine

A solution of 3.00 g (15.68 mmol) of (S)-3-methyl-2-[[1-phenylmethylidene]amino]butan-1-ol (1-1A) was prepared in 28 ml of dry THF under argon, 1.50 g (60%, 37.51 mmol) of sodium hydride were added, and the mixture was stirred for 45 min. Addition of 2.83 g (15.68 mmol) of 7-bromohept-1-ene was followed by stirring further overnight, cautious quenching with 20 ml of methanol, subsequent addition of 300 ml of 1N hydrochloric acid (pH =1) and stirring at 40°C for 2 h. The mixture was washed with dichloromethane, and the aqueous phase was adjusted to pH 14 with 1N sodium hydroxide solution and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. 0.91 g of the crude product was obtained. The crude product was reacted further without further purification.

LC/MS (method B): R_t = 0.72min, m/z: 200.2 $[MH^+]$.

B. 9H-Fluoren-9-yl-methyl [(R)-2-(4-allyloxyphenyl)-1-((S)-1-hept-6-enyloxymethyl-2-methylpropylcarbamoyl)ethyl]carbamate

A solution of 2.02 g (4.57 mmol) of N- α -(9-fluorenylmethyloxycarbonyl)-O-allyl-D-tyrosine in 46 ml of DMF was mixed with 0.77g (5.02 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole and 1.04 g (5.02 mmol) of N,N'-dicyclohexylcarbodiimide and stirred at RT for 2 h. Then 0.91 g (4.57 mmol) of (R)-1-(2-hept-6-enyloxyethyl)-2-methylpropylamine was added, and the mixture was stirred further at RT and left to stand overnight. The precipitate was then filtered off, the filtrate was concentrated, the residue was taken up in ethyl acetate and washed successively with saturated sodium bicarbonate solution and dilute hydrochloric acid, and the organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was separated by preparative HPLC, and the required fractions were combined, freed of acetonitrile and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. 1.02 g of the title compound were obtained (method D): R_t = 5.49 min, m/z: 669 [M-H+HCOOH].

C. 9H-Fluoren-9-yl-methyl ((13S,16R)-13-isopropyl-15-oxo-2,11-dioxo-14-azabicyclo[16.2.2]docosa-1(21),4,18(22),19-tetraen-16-yl)carbamate

A solution of 1.01 g (1.61 mmol) of 9H-fluoren-9-yl-methyl [(R)-2-(4-allyloxyphenyl)-1-((S)-1-hept-6-enyloxymethyl-2-methylpropylcarbamoyl)ethyl]carbamate and 0.15 g (0.24 mmol) of dichloro(o-isopropoxyphenylmethylene)(tricyclohexylphosphine)-ruthenium (Hoyveda-Grubbs catalyst) in 460 ml of dichloromethane was stirred at 40°C for 24 h. The reaction mixture was then concentrated, and the residue was purified by chromatography on silica gel. 0.87g of the desired compound was obtained as a colorless solid.

LC/MS (method C): R_t = 4.30 min, m/z: 597.39 [MH⁺].

D. (13S,16R)-16-Amino-13-isopropyl-2,11-dioxo-14-azabicyclo[16.2.2]docosa-1(21),18(22),19-trien-15-one

A mixture of 0.87 (1.46 mmol) of 9H-fluoren-9-yl-methyl ((13S,16R)-13-isopropyl-15-oxo-2,11-dioxo-14-azabicyclo[16.2.2]docosa-1(21),4,18(22),19-tetraen-16-yl)-carbamate and 0.16 g of 10% Pd/C in 100 ml of methanol was stirred under a hydrogen atmosphere at RT. After stirring overnight and addition of 0.5 ml of piperidine, stirring was continued for 2 h, and the mixture was filtered and freed of solvent. The residue was separated by preparative HPLC. The required fractions were combined and freeze dried. 0.18 g of the title compound was obtained as trifluoroacetate.

LC/MS (method C): R_t = 3.07 min, m/z: 377.22 [MH⁺].

E. (S)-6-Amino-2-[3-((13S,16R)-13-isopropyl-15-oxo-2,11-dioxo-14-azabicyclo[16.2.2]docosa-1(21),18(22),19-trien-16-yl)ureido]hexanoic acid

A solution of 0.18 g (0.37 mmol) of (13S,16R)-16-amino-13-isopropyl-2,11-dioxo-14-azabicyclo[16.2.2]docosa-1(21),18(22),19-trien-15-one in 3.8 ml of DMF was added

5 to 60 mg (0.37 mmol) of 1,1'-carbonyldiimidazole and, after addition of 0.2 ml (0.15 g, 1.47 mmol) of triethylamine, stirred under argon. After 10 min, 124 mg (0.37 mmol) of tert-butyl (S)-2-amino-6-tert-butoxycarbonylaminohexanoate hydrochloride were added, and the mixture was stirred for 3 h. It was concentrated and partitioned between water and ethyl acetate, and the organic phase was dried
10 over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC. The required fractions were combined and concentrated. The residue was taken up in 20 ml of dichloromethane/TFA (1:1, v/v) and left to stand for 2 h. The mixture was concentrated, dissolved in 1N hydrochloric acid with a little acetonitrile and freeze dried. An amorphous solid (0.12 g) was obtained as

15 hydrochloride. LC/MS (method C): $R_t = 2.88$ min, m/z : 549.21 $[MH^+]$.

Example 3-1 (S)-6-Amino-2-[3-((E)-(9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-yl)ureido]hexanoic acid

The title compound was obtained in analogy to Example 1-1 with omission of the
20 hydrogenation step and without final freeze drying with hydrochloric acid directly as trifluoroacetate. LC/MS (method A): $R_t = 0.89$ min, m/z : 491.2 $[MH^+]$.

Example 4-1 (S)-6-Amino-2-[3-((3S,6R)-3-isopropyl-5-oxo-1-oxa-4-azacyclotetradec-6-yl)ureido]hexanoic acid

25 The title compound was obtained in analogy to Example 2-1 using Fmoc-D-allylglycine instead of Fmoc-D-O-allyltyrosine.

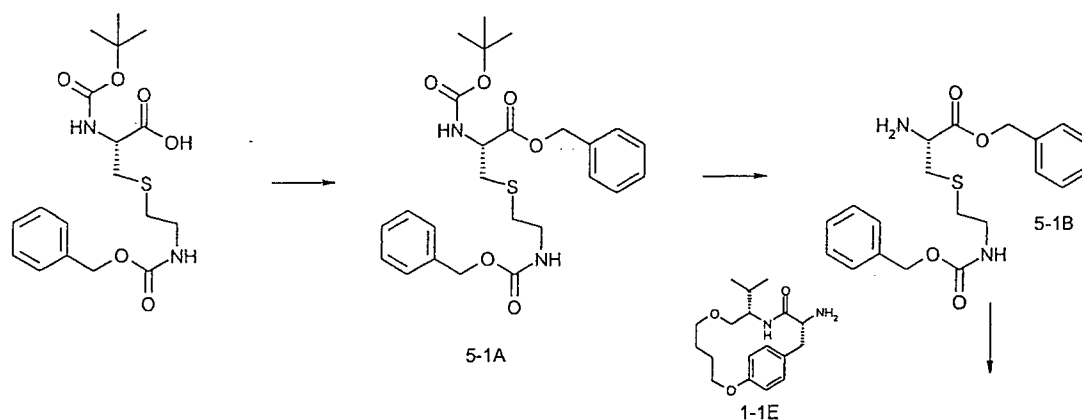
LC/MS (method C): $R_t = 2.35$ min, m/z : 443.34 $[MH^+]$.

The following were obtained in the same way using other amino alcohols and, where appropriate, using or introducing an ester protective group:

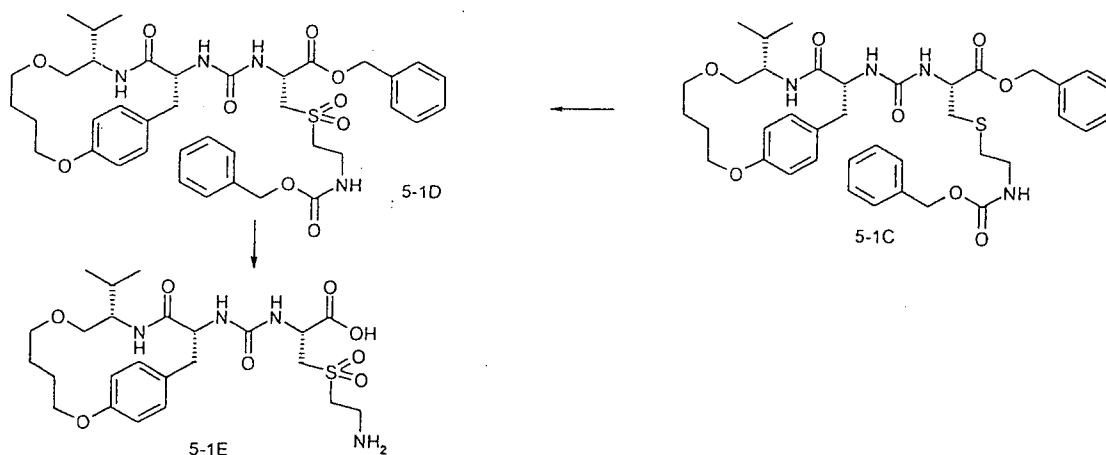
Ex-ample	Name	R _t (min)	m/z [MH ⁺]	Method 1
4-2	(S)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropyl-5-oxo-1-oxa-4-azacyclotetradec-6-yl)ureido]propionic acid	2.52	478.27	H
4-3	(S)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-[3-((3S,6R)-3-methyl-5-oxo-1-oxa-4-azacyclotetradec-6-yl)ureido]propionic acid	1.66	450.26	G
4-4	Ethyl (S)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropyl-5-oxo-1-oxa-4-azacyclotetradec-6-yl)ureido]propionate	0.66	506.4	B
4-5	Ethyl (S)-3-(6-amino-pyridin-3-yl)-2-[3-((3S,6R)-3-methyl-5-oxo-1-oxa-4-azacyclotetradec-6-yl)ureido]propionate	1.81	478.37	G

Example 5-1

(R)-3-(2-Aminoethanesulfonyl)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]propionic acid



39



A. Benzyl (R)-3-(2-benzyloxycarbonylaminoethylsulfanyl)-2-tert-butoxycarbonylaminopropionate

A solution of 2.30 g (5.77 mmol) of (R)-3-(2-benzyloxycarbonylaminoethylsulfanyl)-2-tert-butoxycarbonylaminopropionic acid, 0.60 ml (0.62 g, 5.77 mmol) of benzyl alcohol, 0.07 g (0.58 mmol) of 4-dimethylaminopyridine and 1.33 g (6.93 mmol) of N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride in 30 ml of dichloromethane was stirred at RT overnight. The reaction mixture was washed successively with 1N hydrochloric acid, 1N sodium bicarbonate solution and with water. After drying over sodium sulfate, filtering and concentrating, the residue was chromatographed on silica gel. 2.09 g of the title compound were obtained as a colorless oil. LC/MS (method C): $R_t = 3.63$ min, m/z : 389.17 $[M-Boc+H^+]$.

B. Benzyl (R)-2-amino-3-(2-benzyloxycarbonylaminoethylsulfanyl)propionate

A solution of 0.50 g (1.023 mmol) of benzyl (R)-3-(2-benzyloxycarbonylaminoethylsulfanyl)-2-tert-butoxycarbonylaminopropionate in 5 ml of dichloromethane was mixed with the same volume of trifluoroacetic acid and left to stand at RT for 1 h. It was then concentrated and directly reacted further.

LC/MS (method A): $R_t = 1.06$ min, m/z : 389.1 $[MH^+]$.

C. Benzyl (R)-3-(2-benzyloxycarbonylaminoethylsulfanyl)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]propionate

A solution of 166 mg (1.02 mmol) of 1,1'-carbonyldiimidazole in 8 ml of DMF was mixed with 515 mg (1.02 mmol) of the trifluoroacetate from step B and 0.57 ml (415 mg, 4.10 mmol) of triethylamine. A solution of 328 mg (1.02 mmol) of (9S,12R)-12-amino-9-isopropyl-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-11-one (1-1E) in 8 ml of DMF was added to this mixture under argon, and the mixture was stirred at RT overnight. The reaction mixture was then concentrated and

separated by preparative HPLC. The required fractions were combined and freed of acetonitrile. The resulting aqueous solution was extracted with ethyl acetate, and the organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. 222 mg of the title compound were obtained.

5 LC/MS (method A): $R_t = 1.72$ min, m/z : 735.3 $[MH^+]$.

D. Benzyl (R)-3-(2-benzyloxycarbonylaminoethanesulfonyl)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]propionate

A mixture of 222 mg (0.30 mmol) of benzyl (R)-3-(2-benzyloxycarbonylaminoethyl-sulfanyl)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]propionate in 5 ml of methanol and 5 ml of water was cooled to 0 °C and 742 mg (1.21 mmol) of Oxone were added in portions. After 2 h, the mixture is diluted with ethyl acetate, and the organic phase is separated off and extracted twice more with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. 198 mg were obtained and were reacted further without further purification.

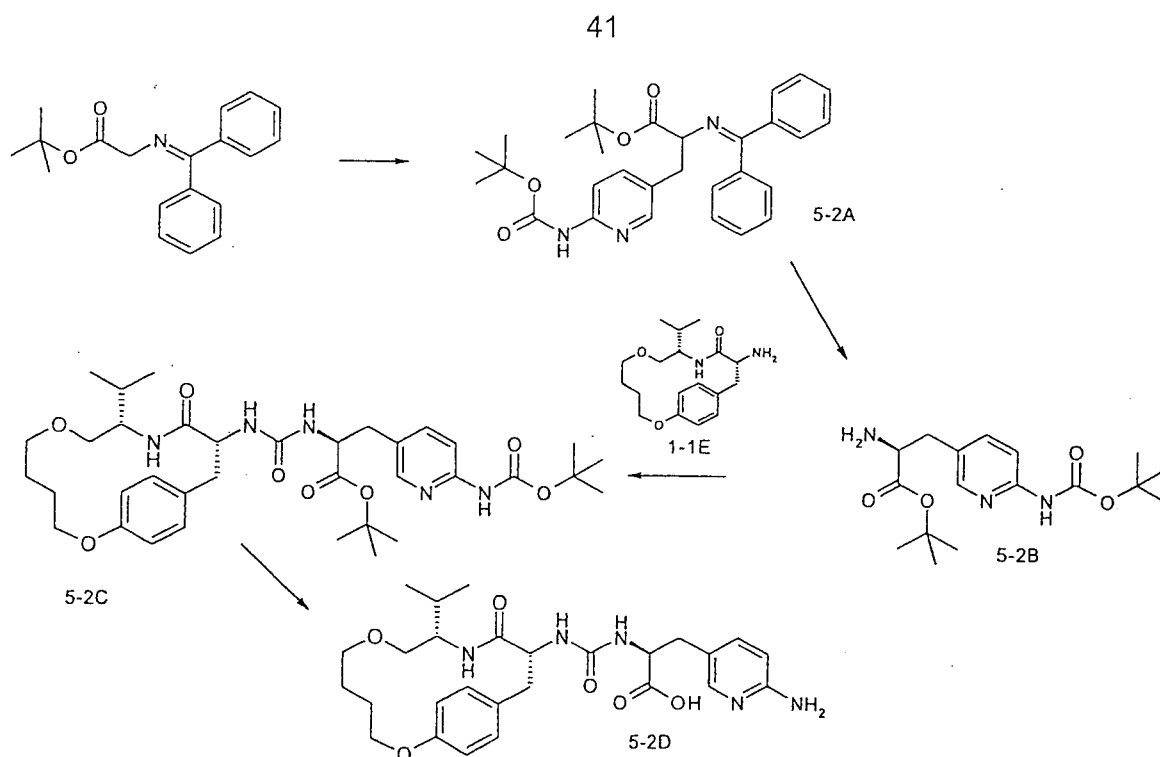
LC/MS (method A): $R_t = 1.54$ min, m/z : 767.3 $[MH^+]$.

E. (R)-3-(2-Aminoethanesulfonyl)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]propionic acid

20 83 mg of 5% palladium/C were added to a solution of 198 mg (0.26 mmol) of benzyl (R)-3-(2-benzyloxycarbonylaminoethanesulfonyl)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]propionate in 10 ml of methanol, and the mixture was hydrogenated under a hydrogen atmosphere (balloon pressure). After leaving to stand for 2 days, the mixture was filtered, concentrated and purified by preparative HPLC. The required fractions were combined and freeze dried after addition of 1N hydrochloric acid. 23 mg of the title compound were obtained as hydrochloride.

LC/MS (method C): $R_t = 2.35$ min, m/z : 543.26 $[MH^+]$.

30 Example 5-2 (S)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]propionic acid



A. tert-Butyl 2-(benzhydrylideneamino)-3-(6-tert-butoxycarbonylaminopyridin-3-yl)propionate

84.64 ml (84.64 mmol) of a 1M solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide in THF were added dropwise to a solution of 25.00 g (84.64 mmol) of N-(diphenylmethylene)glycine tert-butyl ester in 185 ml of THF under argon at 0°C. After stirring at this temperature for 15 min, 24.31g (84.64 mmol) of tert-butyl (5-bromomethylpyridin-2-yl)carbamate were added as solid, and stirring was continued for 1 h. The reaction mixture was cautiously diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. 44.08 g of the crude product were obtained and were reacted further without further purification.

LC/MS (method A): $R_t = 1.68$ min, m/z : 502.2 $[MH^+]$.

B. tert-Butyl (S)-2-amino-3-(6-tert-butoxycarbonylaminopyridin-3-yl)propionate

After addition of 4.14 g of 10% palladium/carbon to a solution of 19.50 g (38.87 mmol) of the crude product from step A in 1.8 l of methanol it was hydrogenated under autogenous pressure. After the reaction was complete, the mixture was filtered and concentrated. The crude mixture was taken up in heptane and mixed with 45 ml of 1N hydrochloric acid and 90 ml of water, and the aqueous phase was added to 90 ml of 1N sodium hydroxide solution and extracted four times with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The racemate was separated by chiral chromatography.

LC/MS (method A): $R_t = 0.89$ min, m/z : 338.1 $[MH^+]$. Chiral chromatography (Chiralpak AD-H/44, 250x4.6mm, ethanol:methanol 1:1 + 0.1% diethylamine, 40min): $R_t = 17.48$ min.

C. tert-Butyl (S)-3-(6-tert-butoxycarbonylaminopyridin-3-yl)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]propionate

112 mg (0.69 mmol) of 1,1'-carbonyldiimidazole were added to a mixture of 234 mg (0.69 mmol) of tert-butyl (S)-2-amino-3-(6-tert-butoxycarbonylaminopyridin-3-yl)-propionate and 106 μ l (77 mg, 0.76 mmol) of triethylamine in 2.5 ml of DMF. The solution was stirred at RT for 1 h, before a solution of 222 mg (0.69 mmol) of (9S,12R)-12-amino-9-isopropyl-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-11-one (1-1E) in 2.5 ml of DMF was added. The mixture was left to stand overnight and then concentrated and partitioned between water and ethyl acetate. The organic phase was separated off, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC. The required fractions were combined, freed of acetonitrile, made slightly alkaline with sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. LC/MS (method A): $R_t = 1.47$ min, m/z : 684.3 $[MH^+]$.

D. (S)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]propionic acid
160 mg (0.23 mmol) of tert-butyl (S)-3-(6-tert-butoxycarbonylaminopyridin-3-yl)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]propionate were dissolved in 6 ml of dichloromethane and, after addition of the same volume of TFA, stirred at RT. After 5 h, the mixture was concentrated and purified by preparative HPLC. The required fractions were combined, freed of acetonitrile, mixed with 1N hydrochloric acid, concentrated further and finally freeze dried. 108 mg of the title compound were obtained as hydrochloride.

LC/MS (method A): $R_t = 0.92$ min, m/z : 528.3 $[MH^+]$.

Example 5-3

(S)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-[3-((9S,12R)-9-cyclopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]propionic acid

The title compound was prepared in analogy to Example 5-2 from (S)-2-amino-2-cyclopropylethanol (US 6,191,306) instead of 1-1E using (9S,12R)-12-amino-9-cyclopropyl-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-11-one.

LC/MS (method J): $R_t = 2.39$ min, m/z : 526.41 $[MH^+]$.

5

Example 5-4

(S)-6-Amino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]-6-methylheptanoic acid

10 The title compound is obtained in analogy to Example 5-2 by using ethyl (S)-2,6-diamino-6-methylheptanoate hydrochloride with the addition of triethylamine as auxiliary base.

LC/MS (method C): $R_t = 2.34$ min, m/z : 521.26 $[MH^+]$.

15 Example 5-5

Ethyl (S)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]propionate

The title compound is obtained in analogy to Example 5-2 by using N-(diphenylmethylene)glycine ethyl ester instead of N-(diphenylmethylene)glycine
20 tert-butyl ester.

LC/MS (method C): $R_t = 2.53$ min, m/z : 556.2 $[MH^+]$.

The following compound was prepared in an analogous manner:

25 Example 5-6

(S)-2-[3-((9S,12R)-9-Isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]-3-piperidin-3-ylpropionic acid

LC/MS (method I): $R_t = 1.20$ min, m/z : 519.38 $[MH^+]$.

30 Example 5-7

(S)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-[3-((9S,12R)-9-methyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]propionic acid

LC/MS (method B): $R_t = 0.54$ min, m/z : 500.3 $[MH^+]$.

Example 6-1

(S)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-[3-((8S,11R)-8-isopropyl-10-oxo-6-oxa-1,9,14-triazabicyclo[11.2.1]hexadeca-13(16),14-dien-11-yl)ureido]propionic acid

A. (R)-3-(1-Allyl-1H-imidazol-4-yl)-2-benzyloxycarbonylaminopropionic acid

- 5 3.53 ml (4.24 g, 24.84 mmol) of benzyl chloroformate were added to a solution of 4.85 g (24.84 mmol) of (R)-3-(1-allyl-1H-imidazol-4-yl)-2-aminopropionic acid (as described for the (S)-enantiomer in Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 5981-5988) in 13 ml of 2N sodium hydroxide solution while stirring at 0°C, and stirring was continued at this temperature with addition of a further 13 ml of 2N sodium hydroxide solution for 2 h, and the mixture was then warmed to RT. The reaction mixture was covered with a layer of ethyl acetate, and the pH was adjusted to 3 to 4 with 6N hydrochloric acid. The organic phase was separated off, and the aqueous phase was washed again with ethyl acetate and then freeze dried. The residue was mixed with THF and DMF until stirrable and was thoroughly stirred, and the suspension was filtered. The resulting solution was concentrated and reacted without further purification in the next step.

LC/MS (method B): $R_t = 0.52$ min, m/z : 330.2 $[MH^+]$.

B. Benzyl [(R)-2-(1-allyl-1H-imidazol-4-yl)-1-((S)-1-allyloxymethyl-2-methylpropylcarbamoyl)ethyl]carbamate

- 20 A solution of the material from step A in 180 ml of DMF was mixed with 4.18 g (27.32 mmol) of N-hydroxybenzotriazole and 5.64 g (27.32 mmol) of N,N'-dicyclohexylcarbodiimide and stirred at RT for 2 h. Addition of 3.56 g (24.84 mmol) of (S)-1-allyloxymethyl-2-methylpropylamine (1-1B) was followed by stirring at RT for a further 24 h and then concentration, and the residue was partitioned between ethyl acetate and saturated NaHCO₃ solution. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC. After washing with saturated NaHCO₃ solution, 5.02 g of the title compound are obtained.

LC/MS (method B): $R_t = 0.75$ min, m/z : 454.9 $[MH^+]$.

- 30 C. Benzyl ((8S,11R)-8-isopropyl-10-oxo-6-oxa-1,9,14-triazabicyclo[11.2.1]hexadeca-3,13(16),14-trien-11-yl)carbamate

A solution of 0.735 g (1.62 mmol) of benzyl [(R)-2-(1-allyl-1H-imidazol-4-yl)-1-((S)-1-allyloxymethyl-2-methylpropylcarbamoyl)ethyl]carbamate in 370 ml of dichloromethane was mixed with 0.210 g (0.24 mmol) of benzylidene[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene]dichloro(tricyclohexylphosphine)ruthenium

(Grubbs II catalyst) and stirred at RT. The mixture was stirred at RT for several days with repeated addition of Grubbs II catalyst until starting material was no longer present (LC/MS). The mixture was concentrated and the residue was chromatographed on silica gel (dichloromethane/ methanol 99:1 → 9:1). 0.506 g of the title compound was obtained.

LC/MS (method B): $R_t = 0.64$ min, m/z : 427.3 $[MH^+]$.

D. (8S,11R)-11-Amino-8-isopropyl-6-oxa-1,9,14-triazabicyclo[11.2.1]hexadeca-13(16),14-dien-10-one

A solution of 0.49 g (1.14 mmol) of benzyl ((8S,11R)-8-isopropyl-10-oxo-6-oxa-1,9,14-triazabicyclo[11.2.1]hexadeca-3,13(16),14-trien-11-yl)carbamate from step C in 80 ml of methanol was hydrogenated over 0.12 g of palladium on carbon (10%) under a hydrogen atmosphere under autogenous pressure at RT. After the starting material had completely reacted, the mixture was filtered and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC. 0.06 g of the title compound was obtained.

LC/MS (method B): $R_t = 0.22$ min, m/z : 295 $[MH^+]$.

E. tert-Butyl (S)-3-(6-tert-butoxycarbonylaminopyridin-3-yl)-2-[3-((8S,11R)-8-isopropyl-10-oxo-6-oxa-1,9,14-triazabicyclo[11.2.1]hexadeca-13(16),14-dien-11-yl)ureido]propionate

A solution of 56 mg (190 μ mol) of (8S,11R)-11-amino-8-isopropyl-6-oxa-1,9,14-triazabicyclo[11.2.1]hexadeca-13(16),14-dien-10-one from step D in 5 ml of DMF was cooled to 0°C and, while stirring, 32 mg (194 μ mol) of 1,1'-carbonyldiimidazole were added. The mixture was stirred for 30 min, and then 64 mg (190 μ mol) of tert-butyl (S)-2-amino-3-(6-tert-butoxycarbonylaminopyridin-3-yl)propionate were added, and the mixture was warmed to RT. After standing overnight, the same amount of 1,1'-carbonyldiimidazole was again added, and the mixture was stirred for a further 24 h. It was then concentrated and purified by preparative HPLC. 27 mg of the desired compound were obtained.

LC/MS (method B): $R_t = 0.58$ min, m/z : 658.9 $[MH^+]$.

F. (S)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-[3-((8S,11R)-8-isopropyl-10-oxo-6-oxa-1,9,14-triazabicyclo[11.2.1]hexadeca-13(16),14-dien-11-yl)ureido]propionic acid

A solution of 27 mg (41 μ mol) in 6 ml of TFA/dichloromethane (1:1, v/v) was stirred at RT for 4 h. It was then concentrated and taken up in 1N hydrochloric acid and subsequently freeze dried. 20 mg of the title compound were obtained as

hydrochloride.

LC/MS (method B): $R_t = 0.36$ min, m/z : 502.9 $[MH^+]$.

Example 6-2

5 (S)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-[3-((3R,6S)-6-isopropyl-4-oxo-8-oxa-5-azabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-3-yl)ureido]propionic acid

A. (R)-3-(4-Allylphenyl)-2-tert-butoxycarbonylaminopropionic acid

A solution of 2.03 g (6.36 mmol) of methyl (R)-3-(4-allylphenyl)-2-tert-butoxycarbonylaminopropionate (prepared as in Synlett, 2005, 12, 1877-1880) in 20
10 ml of dioxane/water (1:1, v/v) and 0.30 g (12.71 mmol) of lithium hydroxide was stirred at RT for 2 h and then neutralized with 1N hydrochloric acid. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. 1.90 g of the title compound were obtained.

LC/MS (method B): $R_t = 0.97$ min, m/z : 206.0 $[MH^+]$.

15 The compound was employed instead of (R)-3-(4-allyloxyphenyl)-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)propionic acid in order to prepare Example 6-2 in analogy to Example 5-2. The Boc protective group used instead of the Fmoc protective group was eliminated in a known manner with dichloromethane/TFA mixtures.

LC/MS (method I): $R_t = 1.29$ min, m/z : 512.3 $[MH^+]$.

20

Example 6-3

(S)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-[3-((9S,12R)-16-fluoro-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]propionic acid

A. (R)-3-(4-Allyloxy-3-fluorophenyl)-2-tert-butoxycarbonylaminopropionic acid

25 1.18 g (60%, 29.39 mmol) of sodium hydride were added to a solution of 4.0 g (13.36 mmol) of (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)propionic acid in 23 ml of DMF while stirring at 0°C, and the mixture was stirred at this temperature. After 15 min, 1.27 ml (1.78 g, 14.7 mmol) of allyl bromide were added, and stirring was continued for 1 h while the mixture reached
30 RT. It was quenched with methanol and, after cooling, excess methanol was removed in a rotary evaporator. Dilution with diethyl ether was followed by acidification with 1N hydrochloric acid, and the aqueous phase was extracted twice more with diethyl ether, and the combined organic phases were washed with saturated sodium chloride solution, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated.

4.50 g of a yellowish oil were obtained.

LC/MS (method B): $R_t = 0.94$ min, m/z : 239.9 $[MH^+]$.

The compound was employed instead of (R)-3-(4-allyloxyphenyl)-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)propionic acid in order to prepare Example 6-3 in analogy to Example 5-2. The Boc protective group used instead of the Fmoc protective group was eliminated in a known manner with dichloromethane/TFA mixtures.

LC/MS (method E): $R_t = 2.40$ min, m/z : 546.43 $[MH^+]$.

10 The following examples were prepared in the same manner as above using (R)-3-allyloxy-2-tert-butoxycarbonylamino propionic acid (prepared as described analogously in JACS, 129 (22), 6986-6987, 2007) instead of (R)-3-(4-allyloxyphenyl)-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)propionic acid:

Ex-ample	Name	R_t (min)	m/z $[MH^+]$	Method
6-4	(S)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropyl-5-oxo-1,8-dioxo-4-azacyclododec-6-yl)ureido]propionic acid	1.42	452.29	G
6-5	Methyl (S)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropyl-5-oxo-1,8-dioxo-4-azacyclododec-6-yl)ureido]propionate	2.40	466.33	D
6-6	(S)-6-Amino-2-[3-((3S,6R)-3-isopropyl-5-oxo-1,8-dioxo-4-azacyclododec-6-yl)ureido]-hexanoic acid	1.94	417.23	C

Example 6-7

15 (S)-6-Amino-2-[3-((9S,12S)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo-[12.2.2]octadec-12-yl)ureido]hexanoic acid

A. (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(4-hydroxycyclohexyl)propionic acid

0.74 g (7.17 mmol) of rhodium was added to a solution of 7.00 g (24.88 mmol) of (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-(4-hydroxyphenyl)propionic acid in 50 ml of methanol, and hydrogenation was carried out at 50 C/6 bar pressure of hydrogen. After conversion was complete, the catalyst was filtered off and the filtrate was concentrated. The product was pure enough for further reactions.

LC/MS (method K): $R_t = 1.00$ min, m/z : 188.2 $[MH^+]$.

B. (S)-3-(4-Allyloxycyclohexyl)-2-tert-butoxycarbonylaminopropionic acid

A solution of 5.42 g (18.86 mmol) of (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-(4-hydroxycyclohexyl)propionic acid in 20 ml of DMF was added dropwise over the course of 30 min to a suspension of 1.89 g (47.14 mmol) of 60% sodium hydride in 20 ml of DMF at 0°C. Then 2.28 g (18.86 mmol) of allyl bromide were added, and the mixture was warmed to RT and then stirred for 3 h. It was cautiously quenched with water and concentrated. The residue was dissolved in water and washed with ethyl acetate. The aqueous phase was adjusted to pH 2 with 6M HCl and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated.

The title compound obtained in this way was reacted further without further purification.

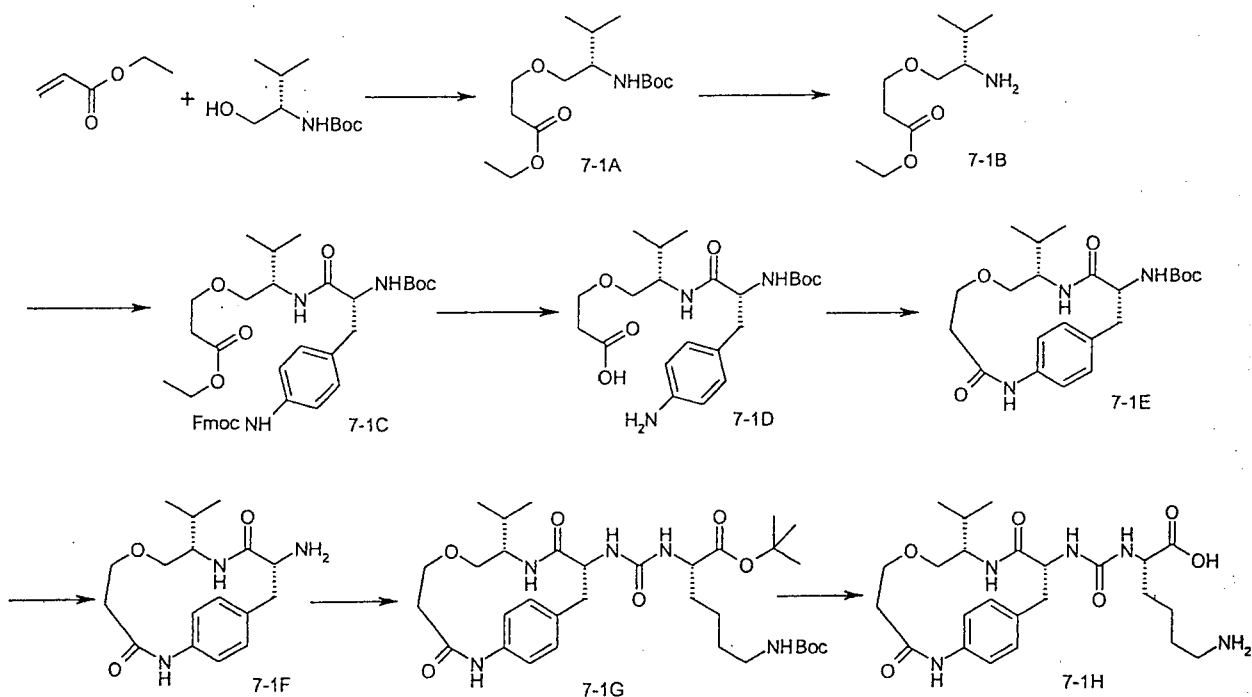
LC/MS (method K): $R_t = 1.46$ min, m/z : 228.1 [MH⁺-Boc].

The further reactions to give Example 6-7 were carried out as described above by employing B. instead of D-Boc-O-allyltyrosine.

LC/MS (method F): $R_t = 2.8$ min, m/z : 499.55 [MH⁺].

Example 7-1

(S)-6-Amino-2-[3-((8S,11R)-8-isopropyl-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diazabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-yl)ureido]hexanoic acid



A. Ethyl 3-((S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-methylbutoxy)propionate

About 200 mg of sodium were added to a solution of 3.00 g (14.76 mmol) of Boc-L-valinol in 20 ml of absol. THF under argon. After 2 h, the solution was transferred by needle into an argon-flushed flask – leaving undissolved sodium behind. 2.25 ml (2.22 g, 22.14 mmol) of ethyl acrylate were added to the solution, and the mixture was stirred at room temp. for 2 h. 6 drops of glacial acetic acid were added to the reaction mixture, which was concentrated under reduced pressure. The residue obtained in this way (4.45 g of colorless oil) was employed crude in the next stage.

B. Ethyl 3-((S)-2-amino-3-methylbutoxy)propionate

The crude product (~ 4.45 g) obtained in 7-1 A was dissolved in a mixture of 10 ml of CH₂Cl₂ and 10 ml of TFA and stirred at room temp. for 2 h. After the reaction was complete, the mixture was concentrated in vacuo and codistilled with toluene several times. The crude product obtained in this way was purified by preparative HPLC (acetonitrile/water+ addition of 0.5% TFA). 370 mg of ethyl 3-((S)-2-amino-3-methylbutoxy)propionate were obtained in this way as trifluoroacetate in the form of a colorless oil (yield ~ 8%).

LC/MS (method B): R_t = 0.52 min, m/z: 204.3 [MH⁺].

C. Ethyl 3-((S)-2-((R)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-[4-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)phenyl]propionylamino)-3-methylbutoxy)propionate

158.7 mg (1.17 mmol) of HOAt, 0.6 ml (3.5 mmol) of N,N-diisopropylethylamine and 443.3 mg (1.17 mmol) of HATU were successively added to a mixture of 586.0 mg (1.17 mmol) of R-2-tert-butoxycarbonylamino-3-[4-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)phenyl]propionic acid and 370.0 mg (1.17 mmol) of ethyl 3-((S)-2-amino-3-methylbutoxy)propionate in 10 ml of DMF, and the mixture was stirred at room temp. for 2 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo. The remaining residue was taken up in dichloromethane, washed with sat. NaHCO₃ solution, dried and freed of solvent under reduced pressure. The crude product obtained in this way was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/ethyl acetate 1:1). 355.0 mg of pure ethyl 3-((S)-2-((R)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-[4-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)phenyl]propionylamino)-3-methylbutoxy)propionate are obtained in this way (yield ~ 44%).

LC/MS (method B): $R_t = 1.23$ min, m/z : 588.3 $[M-Boc+H^+]$.

D. 3-((S)-2-((R)-3-(4-Aminophenyl)-2-tert-butoxycarbonylamino)propionylamino)-3-methylbutoxypropionic acid

- 5 355.0 mg (0.52 mmol) of ethyl 3-((S)-2-((R)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-[4-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)phenyl]propionylamino)-3-methylbutoxy)propionate were dissolved in a mixture of 9 ml of THF and 3 ml of MeOH. 1.29 ml (1.29 mmol) of an aqueous 1M LiOH solution were added, and the resulting reaction mixture was stirred at room temp. for 1 h. After the reaction was
- 10 complete, the mixture was neutralized by adding a little aqueous 1N HCl solution, concentrated under reduced pressure and codistilled with toluene. The product obtained in this way (225.0 mg) was employed crude in the next reaction.

LC/MS (method B): $R_t = 0.63$ min, m/z : 438.3 $[MH^+]$.

- 15 E. tert-Butyl ((8S,11R)-8-isopropyl-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diazabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-yl)carbamate
- The 3-((S)-2-((R)-3-(4-aminophenyl)-2-tert-butoxycarbonylamino)propionylamino)-3-methylbutoxypropionic acid (~ 225 mg) obtained as crude product in 7-1 D was dissolved in 225 ml of DMF. 70.0 mg (0.51 mmol) of HOAt, 0.26 ml (1.5 mmol) of
- 20 N,N-diisopropylethylamine and 195.4 mg (0.51 mmol) of HATU were successively added to this solution, and the mixture was stirred at room temp. for 1 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo. The residue obtained in this way was taken up in CH_2Cl_2 , washed with sat. $NaHCO_3$ solution, dried over $MgSO_4$ and freed of solvent in vacuo. The ring-closed compound obtained in this way was employed
- 25 crude in the next stage. Yield: 215.0 mg.

LC/MS (method B): $R_t = 0.76$ min, m/z : 364.3 $[M-tBu+H^+]$.

F. (8S,11R)-11-Amino-8-isopropyl-6-oxa-2,9-diazabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-triene-3,10-dione

- 30 The crude product (~ 215 mg) obtained in 7-1 E was stirred in a mixture of 4.75 ml of TFA, 0.13 ml of water and 0.13 ml of triisopropylsilane at room temp. for 2 h. After the reaction was complete, the mixture was concentrated in vacuo and codistilled with toluene several times. The crude product obtained in this way was purified by preparative HPLC (acetonitrile/water+ addition of 0.1% TFA). 80 mg of (8S,11R)-11-

amino-8-isopropyl-6-oxa-2,9-diazabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-triene-3,10-dione were obtained in this way as trifluoroacetate in the form of a colorless amorphous material.

LC/MS (method B): R_t = 0.44 min, m/z : 321.3 $[MH^+]$.

5

G. tert-Butyl (S)-6-tert-butoxycarbonylamino-2-[3-((8S,11R)-8-isopropyl-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diazabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-yl)ureido]hexanoate

81.9 mg (0.41 mmol) of 4-nitrophenyl chloroformate were dissolved in 3 ml of CH_2Cl_2 . While cooling in an ice bath, a solution of 80 mg (0.19 mmol) of the (8S,11R)-11-amino-8-isopropyl-6-oxa-2,9-diazabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-triene-3,10-dione obtained in 7-1 F and 69 μ l (0.41 mmol) of N,N-diisopropylethylamine in 3 ml of CH_2Cl_2 were added. The mixture was then stirred at room temp. for 3 h. The reaction mixture was washed with sat. $NaHCO_3$ solution, water and saturated NaCl solution, dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo. The residue obtained in this way was dissolved in 3 ml of DMF and mixed with a solution of 68.8 mg (0.2 mmol) of H-Lys(Boc)-OtBu hydrochloride and 65.9 μ l (0.39 mmol) of N,N-diisopropylethylamine in 3 ml of DMF. The reaction mixture was stirred at room temp. overnight and then concentrated in vacuo. The crude product obtained in this way was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/ethyl acetate 1:1). Yield: 20 mg of tert-butyl (S)-6-tert-butoxycarbonylamino-2-[3-((8S,11R)-8-isopropyl-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diazabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-yl)ureido]hexanoate.

LC/MS (method B): R_t = 0.91 min, m/z : 648.5 $[MH^+]$.

25

H. (S)-6-Amino-2-[3-((8S,11R)-8-isopropyl-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-

diazabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-yl)ureido]hexanoic acid

20.0 mg (0.03 mmol) of tert-butyl (S)-6-tert-butoxycarbonylamino-2-[3-((8S,11R)-8-isopropyl-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diazabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-yl)ureido]hexanoate were stirred in a mixture of 0.95 ml of TFA, 25 μ l of water and 25 μ l of triisopropylsilane at room temp. for 2 h. After the reaction was complete, the mixture was concentrated in vacuo and codistilled with toluene several times. The crude product obtained in this way was purified by preparative HPLC (acetonitrile/water+ addition of 0.1% TFA). 5 mg of the title compound were obtained

in this way as trifluoroacetate in the form of a colorless amorphous material.

LC/MS (method B): $R_t = 0.47$ min, m/z : 492.3 $[MH^+]$.

The following examples were prepared in an analogous manner:

5

Example 7-2

(S)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-[3-((8S,11R)-8-methyl-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diazabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-yl)ureido]propionic acid

LC/MS (method B): $R_t = 0.28$ min, m/z : 499.25 $[MH^+]$.

10

Example 7-3

(S)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropyl-5,9-dioxo-1-oxa-4,10-diazacyclotridec-6-yl)ureido]propionic acid

LC/MS (method B): $R_t = 0.42$ min, m/z : 479.33 $[MH^+]$.

15

Example 7-4

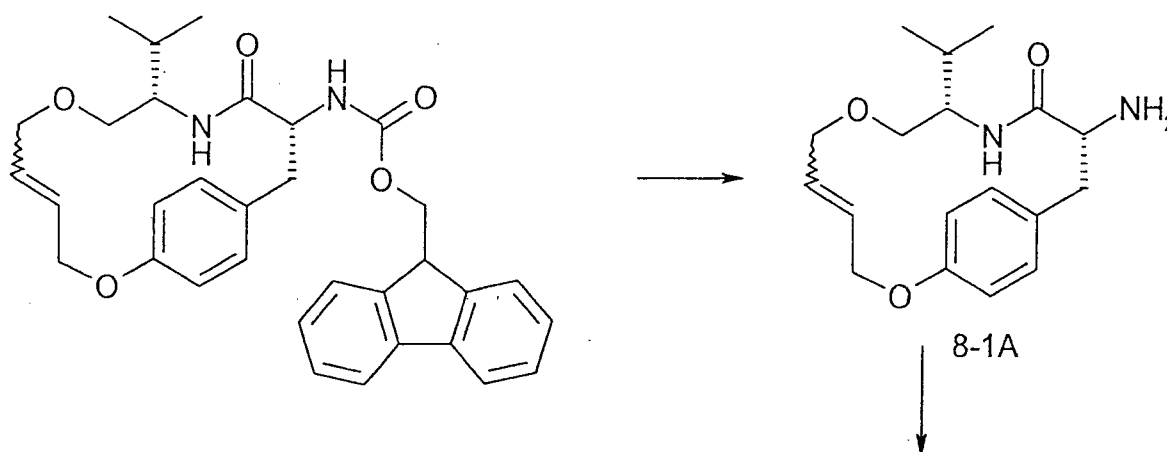
(S)-3-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-[3-((8S,11R)-8-isopropyl-2,10-dioxo-6-oxa-3,9-diazabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-yl)ureido]propionic acid

LC/MS (method A): $R_t = 0.82$ min, m/z : 527.20 $[MH^+]$.

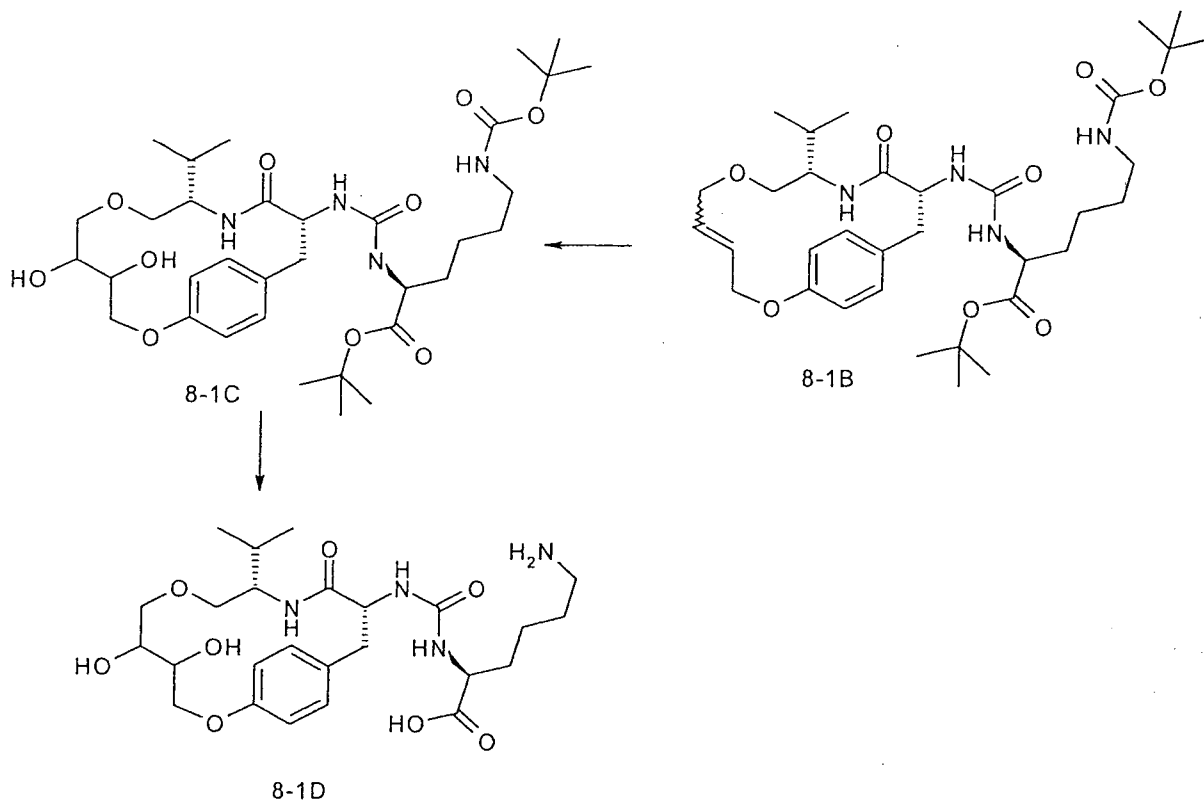
20

Example 8-1

(S)-6-Amino-2-[3-((9S,12R)-4,5-dihydroxy-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid



25



A. (9S,12R)-12-Amino-9-isopropyl-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-11-one

A solution of 3.66 g (6.78 mmol) of 9H-fluoren-9-yl methyl ((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-yl)carbamate (1-1D) in 300 ml of dichloromethane was mixed with 75 ml of diethylamine and stirred at RT for 5 h. The mixture was concentrated and purified by preparative HPLC. Acetonitrile was removed from the combined product fractions in a rotary evaporator, saturated NaHCO₃ solution was added, and the mixture was extracted twice with ethyl acetate, saturated with sodium chloride and again extracted with ethyl acetate. The combined ethyl acetate phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting substance was pure enough for further reactions.

LC/MS (method B): R_t = 0.58 min, m/z: 319.2 [MH⁺].

B. tert-Butyl (S)-6-tert-butoxycarbonylamino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-yl)ureido]hexanoate

The reaction took place as described in 1-1F. 1.13 g of the title compound were obtained.

LC/MS (method B): R_t = 1.00 min, m/z: 647.3 [MH⁺].

C. tert-Butyl (S)-6-tert-butoxycarbonylamino-2-[3-((9S,12R)-4,5-dihydroxy-9-

isopropyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoate

- 8 mg (9.7 μ mol) of (DHQ)2PHAL (hydroquinine 1,4-phthalazinediyl diether) were added to a mixture of 541 mg (387 mmol) of AD-Mix-alpha and 3 mg (7.7 μ mol) of potassium osmate in tert-butanol/water (1:1, v/v). After a clear solution had formed, the reaction mixture was cooled to 0°C, 41 mg (425 μ mol) of methanesulfonamide were added, and the mixture was stirred at this temperature for 15 min. Then 250 mg (387 μ mol) of tert-butyl (S)-6-tert-butoxycarbonylamino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-yl)ureido]hexanoate (step B) were added, and the mixture was warmed to RT and left to stand over the weekend. 195 mg (1.55 mmol) of sodium sulfite were then added, and the mixture was stirred at RT for 1 h. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in a rotary evaporator. The residue was purified by preparative HPLC. 164 mg of the title compound were obtained.

LC/MS (method B): R_t = 0.84 min, m/z: 681.3 [MH⁺].

D. (S)-6-Amino-2-[3-((9S,12R)-4,5-dihydroxy-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid

The protective groups were eliminated as described above in a

- 20 TFA/dichloromethane mixture. A mixture of the diastereomers was obtained.

LC/MS (method B): R_t = 0.42 min (double peak), m/z: 525.3 [MH⁺].

Example 8-2

- (S)-6-Amino-2-[3-((9S,12R)-5-hydroxy-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid and (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-4-hydroxy-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid
- A. tert-Butyl (S)-6-tert-butoxycarbonylamino-2-[3-((9S,12R)-5-hydroxy-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]-hexanoate

1.55 ml (773 μ mol) (0.5M in THF) of 9-borabicyclo[3.3.1]nonane were added to a solution of 50 mg (77 μ mol) of tert-butyl (S)-6-tert-butoxycarbonylamino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-yl)ureido]hexanoate (8-1B) in 1.5 ml of THF, and the

mixture was stirred at RT overnight. Addition of 250 μ l (1.49 mmol) of 6N sodium hydroxide solution and 207 μ l (1.83 mmol) of hydrogen peroxide was followed by extraction with dichloromethane. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue

5 was purified by preparative HPLC.

LC/MS (method B): $R_t = 0.86$ min, m/z : 665.5 $[\text{MH}^+]$.

B. (S)-6-Amino-2-[3-((9S,12R)-5-hydroxy-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid and (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-4-hydroxy-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-aza-

10 bicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]henanoic acid.

The protective groups were eliminated as described above in a TFA/dichloromethane mixture and subsequent stirring in 1 N HCl.

LC/MS (method B): $R_t = 0.48$ min, m/z : 509.2 $[\text{MH}^+]$.

15 Example 8-3

3-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-[3-((9S,12R)-4,5-dihydroxy-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]propionic acid

The title compound was obtained in analogy to the preceding examples.

LC/MS (method L): $R_t = 2.15$ min, m/z : 560.26 $[\text{MH}^+]$.

20

Example 9-1

(S)-6-Amino-2-(((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-ylsulfamoyl)amino)hexanoic acid

25 A. tert-Butyl (S)-6-tert-butoxycarbonylamino-2-(((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-ylsulfamoyl)amino)hexanoate

A solution of 387 mg (0.858 mmol) of tert-butyl (S)-6-tert-butoxycarbonylamino-2-(2-oxooxazolidine-3-sulfonylamino)hexanoate and 250 mg (0.780 mmol) of (9S,12R)-

30 12-amino-9-isopropyl-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-11-one (compound 1-1E) in 15 ml of acetonitrile was stirred at 80°C. After 1 day (d), the same amount of the oxazolidine was again added, and the mixture was stirred for 1 d. The reaction mixture was then concentrated and the residue was purified by prep. HPLC. Product-containing fractions were combined, the acetonitrile was

evaporated off, made slightly alkaline with sat. NaHCO_3 solution and extracted several times with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. 78 mg of the title compound were obtained.

LC/MS (method B): $R_t = 1.16$ min, m/z : 585.9 $[\text{MH-Boc}^+]$.

- 5 B. (S)-6-Amino-2-[[[(9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-ylsulfamoyl)amino]hexanoic acid. A solution of 78 mg (0.114 mmol) of tert-butyl (S)-6-tert-butoxycarbonylamino-2-[[[(9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-ylsulfamoyl)amino]hexanoate in 3 ml of
- 10 dichloromethane/TFA (1:1, v/v) was left to stand at RT for 2 h and then concentrated. The crude product was purified by prep. HPLC. The required fractions were combined and freeze dried after addition of 1N hydrochloric acid. 34 mg of the title compound were obtained as hydrochloride. LC/MS (method F): $R_t = 2.97$ min, m/z : 529.23 $[\text{MH}^+]$.

15

Example 9-2

(S)-6-Amino-2-[[[(9S,12S)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-ylsulfamoyl)amino]hexanoic acid

- The title compound was obtained in analogy to the preceding examples. LC/MS
- 20 (method F): $R_t = 2.81$ min, m/z : 529.23 $[\text{MH}^+]$

Pharmacological examples

- The prepared substances were tested for TAFIa inhibition using the Actichrome plasma TAFI Activity Kit from American Diagnostica (Pr. No. 874). This entailed
- 25 adding 28 μl of assay buffer (20 mM Hepes, 150 mM NaCl, pH 7.4) and 10 μl of TAFIa (American Diagnostica Pr. No. 874TAFIA; 2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) to 2 μl of 2.5 mM DMSO solution of the substance and incubating in a 96 half-well microtiter plate at room temperature for 15 minutes. The enzyme reaction was started by adding 10 μl of TAFIa developer (prediluted 1:2 with assay buffer). The time course of the reaction
- 30 was followed at 420 nm in a microtiter plate reader (SpectraMax plus 384; Molecular Devices) for 15 minutes.

The IC_{50} values were calculated from the averaged values (duplicate determination) of serial dilutions of the substance with the aid of the Softmax Pro software (version

WO 2009/146802

PCT/EP2009/003650

57

4.8; Molecular Devices).

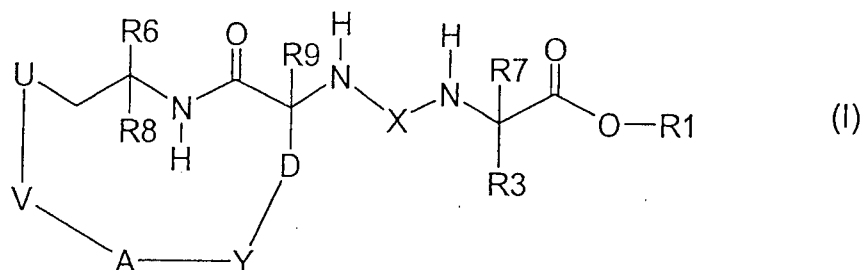
Table 1 shows the results.

Table 1:

Example No.	IC ₅₀ [M]	Example No.	IC ₅₀ [M]	Example No.	IC ₅₀ [M]	Example No.	IC ₅₀ [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	0.649	6-6	0.053		
1-7	0.049	5-2	0.009	7-1	0.022		

Claims

1. A compound of the formula I



and/or of a stereoisomeric form of the compound of the formula I and/or mixtures of these forms in any ratio, and/or a physiologically tolerated salt of the compound of the formula I, where

X is $-\text{C}(\text{O})-$ or $-\text{SO}_2-$,

U is oxygen atom, sulfur atom, NH, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ or $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-alkylene-}$,

A is oxygen atom, sulfur atom, NH, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}_2-$ or $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-alkylene-}$,

V is

- 1) $-(\text{C}_2-\text{C}_9)\text{-alkylene-}$, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by $-\text{OH}$, NH_2 or halogen,
- 2) $-(\text{C}_1-\text{C}_2)\text{-alkylene-}(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{-cycloalkyl-}(\text{C}_1-\text{C}_2)\text{-alkylene-}$, where cycloalkyl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15, or
- 3) $-(\text{C}_3-\text{C}_9)\text{-alkenylene-}$,

D is $-(\text{C}_1-\text{C}_2)\text{-alkylene-}$,

Y is

- 1) covalent bond,
- 2) $-(\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{-cycloalkyl}$, where cycloalkyl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,
- 3) $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-aryl}$, where aryl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R15, or

4) Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or

three ring systems which are connected together, and which comprise, depending on the ring size, one, two, three or four identical or different heteroatoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, and in which Het is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by a $-(C_1-C_3)$ -alkyl, halogen, $-NH_2$, $-CF_3$ or $-O-CF_3$,

- R1 is
- 1) hydrogen atom,
 - 2) $-(C_1-C_6)$ -alkyl,
 - 3) $-(C_1-C_6)$ -alkyl-OH,
 - 4) $-(C_0-C_4)$ -alkyl- (C_3-C_6) -cycloalkyl,
 - 5) $-(C_1-C_{10})$ -alkyl-O-C(O)-O-R2,
 - 6) $-(CH_2)_r$ -(C_6-C_{14})-aryl, in which aryl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R15, and r is the integer zero, 1, 2 or 3, or
 - 7) $-(CH_2)_s$ -Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems which are connected together, and which comprise, depending on the ring size, one, two, three or four identical or different heteroatoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, and in which Het is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R15, and s is the integer zero, 1, 2 or 3,
- R2 is
- 1) $-(C_1-C_6)$ -alkyl,
 - 2) $-(CH_2)_r$ -(C_6-C_{14})-aryl, in which aryl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R15, and r is the integer zero, 1, 2 or 3, or
 - 3) $-(C_0-C_4)$ -alkyl- (C_3-C_6) -cycloalkyl,
- R3 is
- 1) $-(C_2-C_6)$ -alkylene- NH_2 , where alkylene is unsubstituted or substituted once, twice, three or four times by halogen,
 - 2) $-(C_1-C_4)$ -alkylene-O- (C_1-C_4) -alkylene- NH_2 ,
 - 3) $-(C_1-C_4)$ -alkylene-SO₂- (C_1-C_4) -alkylene- NH_2 ,
 - 4) $-(C_0-C_4)$ -alkylene-Het, where Het is as defined above and is

substituted by -NH₂ and once, twice or three times by R15,

5) -(C₀-C₄)-alkylene-(C₃-C₈)-cycloalkyl-NH₂ or

6) -(C₀-C₆)-alkylene-cyclic amine,

R6 is 1) hydrogen atom,

2) -(C₁-C₆)-alkyl, where alkyl is unsubstituted or substituted
independently of one another once, twice or three times by R16,

3) -O-(C₁-C₆)-alkyl, where alkyl is unsubstituted or substituted
independently of one another once, twice or three times by R16,

4) -(C₀-C₄)-alkylene-Het, where Het is as defined above, where
alkylene and Het are unsubstituted or substituted independently
of one another once, twice or three times by R16,

5) -(C₀-C₄)-alkylene-aryl, where alkylene and aryl are
unsubstituted or substituted independently of one another once,
twice or three times by R16, or

6) -(C₀-C₄)-alkylene-(C₃-C₈)-cycloalkyl, where alkylene and
cycloalkyl are unsubstituted or substituted independently of one
another once, twice or three times by R16,

R7 is hydrogen atom, halogen or -(C₁-C₆)-alkyl,

R8 is hydrogen atom, halogen or -(C₁-C₆)-alkyl,

R9 is hydrogen atom, halogen or -(C₁-C₆)-alkyl,

R15 is hydrogen atom, -(C₁-C₄)-alkyl, -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ or
halogen, and

R16 is -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ or halogen.

2. A compound of the formula I as claimed in claim 1, where

X is -C(O)- or -SO₂-,

U is oxygen atom, sulfur atom, NH-, -C(O)-NH- or -(C₀-C₄)-alkylene-,

A is oxygen atom, sulfur atom, NH-, -C(O)-NH- or -(C₀-C₄)-alkylene-,

V is 1) -(C₂-C₉)-alkylene- or

2) -(C₃-C₉)-alkenylene-,

D is -(C₁-C₂)-alkylene-,

- Y is
- 1) covalent bond,
 - 2) $-(C_3-C_{12})$ -cycloalkyl, where cycloalkyl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,
 - 3) $-(C_6-C_{14})$ -aryl, where aryl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R15, or
 - 4) Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms, which are present in one, two or three ring systems which are connected together, and which comprise, depending on the ring size, one, two, three or four identical or different heteroatoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, and in which Het is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by a $-(C_1-C_3)$ -alkyl, halogen, $-NH_2$, $-CF_3$ or $-O-CF_3$,

- R1 is
- 1) hydrogen atom,
 - 2) $-(C_1-C_6)$ -alkyl,
 - 3) $-(C_1-C_6)$ -alkyl-OH,
 - 4) $-(C_0-C_4)$ -alkyl- $-(C_3-C_6)$ -cycloalkyl,
 - 5) $-(C_1-C_{10})$ -alkyl-O-C(O)-O-R2,
 - 6) $-(CH_2)_r$ -(C₆-C₁₄)-aryl, in which aryl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R15, and r is the integer zero, 1, 2 or 3, or
 - 7) $-(CH_2)_s$ -Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems which are connected together, and which comprise, depending on the ring size, one, two, three or four identical or different heteroatoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, and in which Het is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R15, and s is the integer zero, 1, 2 or 3,

- R2 is
- 1) $-(C_1-C_6)$ -alkyl,
 - 2) $-(CH_2)_r$ -(C₆-C₁₄)-aryl, in which aryl is unsubstituted or

substituted independently of one another once, twice or three times by R15, and r is the integer zero, 1, 2 or 3, or

3) $-(C_0-C_4)\text{-alkyl-(}C_3-C_6\text{)-cycloalkyl}$,

R3 is 1) $-(C_2-C_6)\text{-alkylene-NH}_2$, where alkylene is unsubstituted or substituted once, twice, three or four times by halogen,

2) $-(C_1-C_4)\text{-alkylene-O-(}C_1-C_4\text{)-alkylene-NH}_2$,

3) $-(C_1-C_4)\text{-alkylene-SO}_2\text{-(}C_1-C_4\text{)-alkylene-NH}_2$,

4) $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-Het}$, where Het is as defined above and is substituted by $-\text{NH}_2$ and once, twice or three times by R15,

5) $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-(}C_3-C_8\text{)-cycloalkyl-NH}_2$ or

6) $-(C_0-C_6)\text{-alkylene-cyclic amine}$,

R6 is 1) hydrogen atom,

2) $-(C_1-C_6)\text{-alkyl}$, where alkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R16,

3) $-\text{O-(}C_1-C_6\text{)-alkyl}$, where alkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R16,

4) $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-Het}$, where Het is as defined above, where alkylene and Het are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R16,

5) $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-aryl}$, where alkylene and aryl are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R16, or

6) $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-(}C_3-C_8\text{)-cycloalkyl}$, where alkylene and cycloalkyl are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R16,

R7 is hydrogen atom, halogen or $-(C_1-C_6)\text{-alkyl}$,

R8 is hydrogen atom, halogen or $-(C_1-C_6)\text{-alkyl}$,

R9 is hydrogen atom, halogen or $-(C_1-C_6)\text{-alkyl}$,

R15 is hydrogen atom, $-(C_1-C_4)\text{-alkyl}$, $-\text{O-CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$ or halogen, and

R16 is $-\text{O-CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$ or halogen.

3. A compound of the formula I as claimed in claim 1 or 2, where

X is -C(O)- or -SO₂-,

U is oxygen atom, sulfur atom, NH, -C(O)-NH- or -(C₀-C₄)-alkylene-,

5 A is is oxygen atom or -(C₀-C₄)-alkylene-,

V is -(C₂-C₈)-alkylene- or -(C₃-C₆)-alkenylene-,

D is -(C₁-C₂)-alkylene-,

Y is 1) covalent bond,

2) -(C₃-C₆)-cycloalkyl, where cycloalkyl is substituted

10 independently of one another once, twice or three times by R₁₅,

3) -(C₆-C₁₄)-aryl, where aryl is selected from the group of phenyl, naphthyl, anthryl or fluorenyl, and in which aryl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R₁₅, or

15 4) Het, where Het is selected from the group of acridinyl, azepinyl, azetidiny, aziridinyl, benzimidazaliny, benzimidazolyl, benzo[1,3]dioxolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, quinazoliny, quinoliny, 4H-quinoliziny, quinoxaliny, quinuclidiny, chromanyl, chromenyl, cinnoliny, deca-hydroquinoliny, dibenzofuranyl, dibenzothiophenyl, dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, dioxolyl, dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-dithiaziny, furanyl, furazanyl, imidazolidiny, imidazoliny, imidazolyl, 1H-indazolyl, indoliny, indoliziny, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindoliny, isoindolyl, isoquinoliny (benzimidazolyl), isothiazolidiny, 2-isothiazoliny, isothiazolyl, isoxazolyl, isoxazolidiny, 2-isoxazoliny, morpholiny, naphthyridiny, octahydroisoquinoliny, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidiny, oxazolyl, oxazolidiny, oxothiolanyl, 25 pyrimidiny, phenanthridiny, phenanthroliny, phenaziny, phenothiaziny, phenoxathiiny, phenoxaziny, phthalaziny, piperaziny, piperidiny, pteridiny, puryny, pyranyl, pyraziny, pyroazolidiny,

30

pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridothiophenyl, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydropyridinyl, 6H-
 5 1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienoimidazolyl, thienooxazolyl, thienopyridine, thienothiazolyl, thiomorpholinyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl, and
 10 in which Het is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by a $-(C_1-C_3)$ -alkyl, halogen, $-NH_2$, $-CF_3$ or $-O-CF_3$.

R1 is 1) hydrogen atom or
 2) $-(C_1-C_4)$ -alkyl,

15 R3 is 1) $-(C_2-C_6)$ -alkylene- NH_2 , where alkylene is unsubstituted or substituted once, twice, three or four times by halogen,
 2) $-(C_1-C_4)$ -alkylene- SO_2 - (C_1-C_4) -alkylene- NH_2 or
 3) $-(C_0-C_4)$ -alkylene-Het, where Het is as defined above and is substituted by $-NH_2$ and once, twice or three times by R15,

20 R6 is 1) hydrogen atom,
 2) $-(C_1-C_6)$ -alkyl, where alkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R16,
 3) $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl, where alkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R16,
 25 4) $-(C_0-C_4)$ -alkylene-Het, where Het is as defined above, where alkylene and Het are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R16,
 5) $-(C_0-C_4)$ -alkylene-aryl, where alkylene and aryl are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R16, or
 30 6) $-(C_0-C_4)$ -alkylene- (C_3-C_6) -cycloalkyl, where alkylene and cycloalkyl are unsubstituted or substituted independently of one

another once, twice or three times by R16,

R7 is hydrogen atom, F or $-(C_1-C_4)$ -alkyl,

R8 is hydrogen atom, F or $-(C_1-C_4)$ -alkyl,

R9 is hydrogen atom, F or $-(C_1-C_4)$ -alkyl,

5 R15 is hydrogen atom, $-(C_1-C_4)$ -alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ or
halogen, and

R16 is $-O-CF_3$, $-OH$, $-CF_3$ or F.

4. A compound of the formula I as claimed in claims 1 to 3, where

10 X is $-C(O)-$,

U is oxygen atom,

A is oxygen atom or $-(C_0-C_4)$ -alkylene-,

V is 1) $-(C_2-C_8)$ -alkylene-, where alkylene is unsubstituted or
substituted independently of one another once or twice by $-OH$,
15 F or Cl,

2) $-(C_1-C_2)$ -alkylene-cyclopropyl- $-(C_1-C_2)$ -alkylene-, where
cyclopropyl is substituted once or twice by F, or

3) $-(C_3-C_6)$ -alkenylene-,

D is $-(C_1-C_2)$ -alkylene-,

20 Y is 1) covalent bond or

2) phenyl, in which phenyl is unsubstituted or substituted
independently of one another once, twice or three times by R15,

R1 is 1) hydrogen atom or

2) $-(C_1-C_4)$ -alkyl,

25 R3 is 1) $-(C_2-C_6)$ -alkylene- NH_2 ,

2) $-(C_1-C_4)$ -alkylene- SO_2 - $-(C_1-C_4)$ -alkylene- NH_2 or

3) $-(C_0-C_4)$ -alkylene-pyridyl, where pyridyl is substituted by $-NH_2$
and once, twice or three times by R15,

R6 is 1) hydrogen atom,

30 2) $-(C_1-C_6)$ -alkyl,

3) $-CF_3$,

4) $-(C_0-C_4)$ -alkylene-phenyl or

5) $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-(}C_3-C_6\text{)-cycloalkyl}$,

R7, R8 and R9 are each hydrogen atom, and

R15 is hydrogen atom, $-(C_1-C_4)\text{-alkyl}$, $-CF_3$ or halogen.

5. A compound of the formula I as claimed in claims 1 to 4, where

X is $-C(O)-$,

U is oxygen atom,

A is oxygen atom or $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-}$,

V is $-(C_2-C_8)\text{-alkylene-}$ or $-(C_3-C_6)\text{-alkenylene-}$,

D is $-(C_1-C_2)\text{-alkylene-}$,

Y is 1) covalent bond or

2) phenyl, in which phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

R1 is 1) hydrogen atom or

2) $-(C_1-C_4)\text{-alkyl}$,

R3 is 1) $-(C_2-C_6)\text{-alkylene-NH}_2$,

2) $-(C_1-C_4)\text{-alkylene-SO}_2\text{-(}C_1-C_4\text{)-alkylene-NH}_2$ or

3) $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-pyridyl}$, where pyridyl is substituted by $-NH_2$ or once, twice or three times by R15,

R6 is 1) hydrogen atom,

2) $-(C_1-C_6)\text{-alkyl}$,

3) $-CF_3$,

4) $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-phenyl}$ or

5) $-(C_0-C_4)\text{-alkylene-(}C_3-C_6\text{)-cycloalkyl}$,

R7, R8 and R9 are each hydrogen atom, and

R15 is hydrogen atom, $-(C_1-C_4)\text{-alkyl}$, $-CF_3$ or halogen.

6. A compound of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 5, which is the compound of the formula I

(S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-bicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid,
(S)-6-amino-2-[3-((R)-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-

- 1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid,
 (S)-6-amino-2-[3-((R)-9,9-dimethyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-aza-
 bicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid,
 (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-11-oxo-9-phenyl-2,7-dioxo-10-aza-
 5 bicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid,
 (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-benzyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-aza-
 bicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid,
 (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-cyclohexyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-aza-
 bicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid,
 10 (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-ethyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-azabicyclo[12.2.2]
 octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid,
 (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-methyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-aza-
 bicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid,
 (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-tert-butyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-aza-
 15 bicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid,
 (S)-6-amino-2-[3-((13S,16R)-13-isopropyl-15-oxo-2,11-dioxo-14-aza-
 bicyclo[16.2.2]docosa-1(21),18(22),19-trien-16-yl)ureido]hexanoic acid,
 (S)-6-amino-2-[3-((E)-(9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-aza-
 bicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-yl)ureido]hexanoic acid,
 20 (S)-6-amino-2-[3-((3S,6R)-3-isopropyl-5-oxo-1-oxa-4-azacyclotetradec-6-
 yl)ureido]hexanoic acid,
 (R)-3-(2-aminoethanesulfonyl)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-
 10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]propionic
 acid,
 25 (S)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxo-10-
 azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]propionic acid,
 (S)-6-amino-2-[3-[(9S,12R)-9-((S)-sec-butyl)-11-oxo-2,7-dioxo-10-aza-
 bicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl]ureido]hexanoic acid, (S)-
 3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropyl-5-oxo-1-oxa-4-azacyclo-
 30 tetradec-6-yl)ureido]propionic acid,
 (S)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-[3-((3S,6R)-3-methyl-5-oxo-1-oxa-4-azacyclo-
 tetradec-6-yl)ureido]propionic acid,
 ethyl (S)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropyl-5-oxo-1-oxa-4-aza-
 cyclotetradec-6-yl)ureido]propionate,

ethyl (S)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-[3-((3S,6R)-3-methyl-5-oxo-1-oxa-4-azacyclotetradec-6-yl)ureido]propionate,
 (S)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-[3-((9S,12R)-9-cyclopropyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]propionic acid,
 5 (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]-6-methylheptanoic acid,
 ethyl (S)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]propionate,
 10 (S)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]-3-piperidin-3-ylpropionic acid,
 (S)-3-[6-aminopyridin-3-yl)-2-[3-((9S,12R)-9-methyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]propionic acid,
 (S)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]-3-piperidin-3-ylpropionic acid,
 15 (S)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-[3-((8S,11R)-8-isopropyl-10-oxo-6-oxa-1,9,14-triazabicyclo[11.2.1]hexadeca-13(16),14-dien-11-yl)ureido]propionic acid,
 (S)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-[3-((3R,6S)-6-isopropyl-4-oxo-8-oxa-5-azabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-3-yl)ureido]propionic acid,
 20 (S)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-[3-((9S,12R)-16-fluoro-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]propionic acid,
 (S)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropyl-5-oxo-1,8-dioxa-4-azacyclododec-6-yl)ureido]propionic acid,
 25 methyl (S)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropyl-5-oxo-1,8-dioxa-4-azacyclododec-6-yl)ureido]propionate,
 (S)-6-amino-2-[3-((3S,6R)-3-isopropyl-5-oxo-1,8-dioxa-4-azacyclododec-6-yl)ureido]hexanoic acid,
 (S)-6-amino-2-[3-((9S,12S)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadec-12-yl)ureido]hexanoic acid,
 30 (S)-6-amino-2-((8S,11R)-8-isopropyl-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diazabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-ylamino)hexanoic acid,
 (S)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-[3-((8S,11R)-8-methyl-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diazabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-yl)ureido]propionic

acid,

(S)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropyl-5,9-dioxo-1-oxa-4,10-diazacyclotridec-6-yl)ureido]propionic acid,

(S)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-[3-((8S,11R)-8-isopropyl-2,10-dioxo-6-oxa-3,9-diazabicyclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-yl)ureido]propionic acid,

(S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-4,5-dihydroxy-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid,

(S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-5-hydroxy-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid,

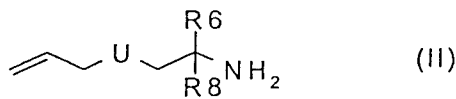
3-(6-aminopyridin-3-yl)-2-[3-((9S,12R)-4,5-dihydroxy-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]propionic acid,

(S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-4-hydroxy-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)ureido]hexanoic acid or

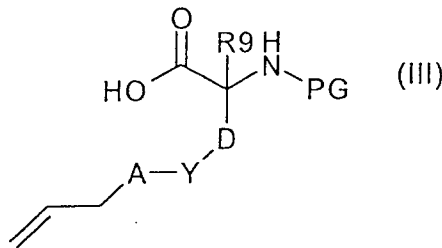
(S)-6-amino-2-([(9S,12R)-9-isopropyl-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-yl)sulfamoyl]amino]hexanoic acid.

7. A process for preparing the compound of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 6, which comprises

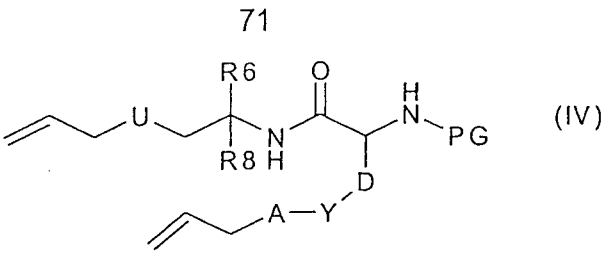
a) reacting a compound of the formula (II)



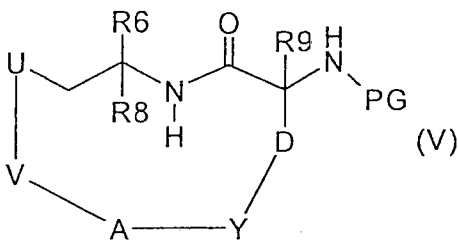
where U, R⁶ and R⁸ have the meanings mentioned in the compound of the formula (I), with an amino acid of the formula (III)



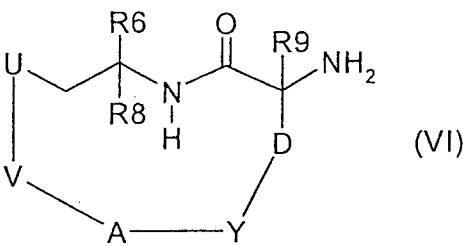
in which R⁹, A, Y and D have the meanings mentioned in the compound of the formula (I), resulting in a compound of the formula (IV)



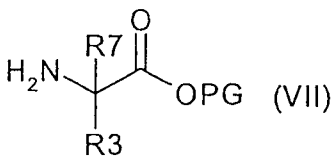
which is converted under the conditions of ring-closure metathesis and subsequent hydrogenation of the resulting double bond into a compound of the formula (V)



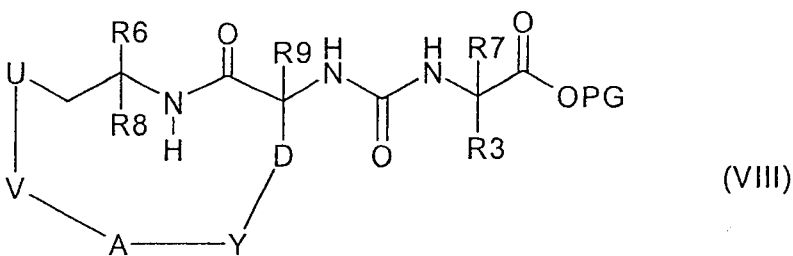
where V is $-(C_2-C_9)$ -alkylene- or $-(C_3-C_9)$ -alkenylene-, subsequently eliminating the protective group PG, and obtaining the compound of the formula (VI),



and reacting with a compound of the formula (VII)



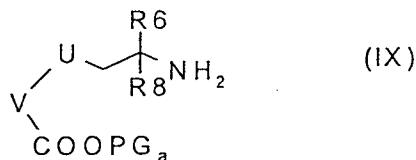
in which R3 and R7 have the meanings mentioned in formula (I), PG is a suitable ester protective group radical, and the nitrogen in R3 is protected where appropriate by a suitable amino protective group, with phosgene or a phosgene equivalent to give a compound of the formula (VIII)



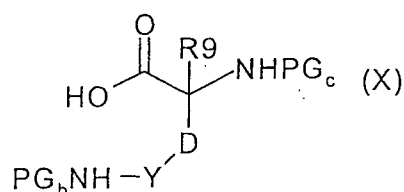
subsequently the protective group PG and the protective group which is

present where appropriate on the nitrogen in R3 are eliminated, resulting in the compound of the formula (I), or

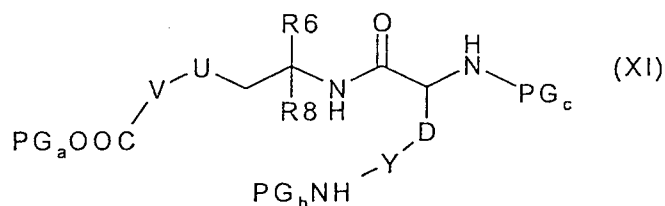
b) reacting a compound of the formula (IX)



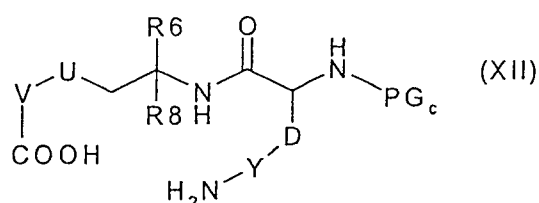
in which U, V, R6 and R8 have the meanings mentioned in the compound of the formula (I), and PG_a is a suitable carboxyl protective group, with an amino acid of the formula (X)



in which R9, Y and D have the meanings mentioned in the compound of the formula I, and PG_b and PG_c are suitable amino protective groups, resulting in a compound of the formula (XI)



which, after elimination of the protective groups PG_a and PG_b, is converted into the compound of the formula (XII)



which is converted by means of an amide coupling into a compound of the formula (V),

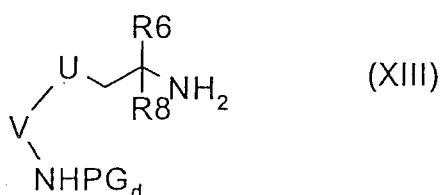
in which A has the meanings mentioned in the compound of the formula I, subsequently the protective group is eliminated and the compound of the formula (VI) is obtained,

and reacted with a compound of the formula (VII)

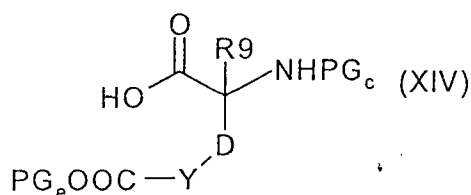
in which R3 and R7 have the meanings mentioned in formula I, PG is a

suitable ester protective group radical, and the nitrogen in R3 is protected where appropriate by a suitable amino protective group, with phosgene or a phosgene equivalent to give a compound of the formula (VIII), subsequently the protective group PG and the protective group which is present where appropriate on the nitrogen in R3 are eliminated, resulting in the compound of the formula (I), or

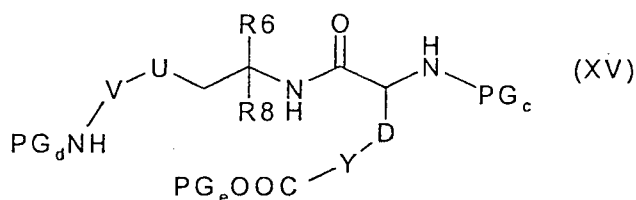
c) reacting a compound of the formula (XIII)



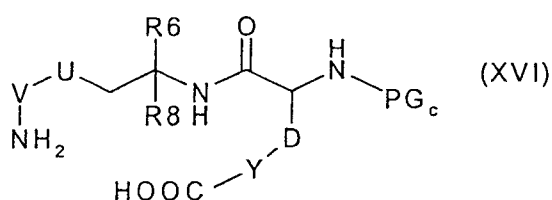
in which U, V, R6 and R8 have the meanings mentioned in the compound of the formula I, and PG_d is a suitable amino protective group, with an amino acid of the formula (XIV)



in which R9, Y and D have the meanings mentioned in the compound of the formula I, and PG_c is a suitable amino protective group and PG_e is a suitable carboxyl protective group, resulting in a compound of the formula (XV)



which, after elimination of the protective groups PG_d and PG_e, is converted into the compound of the formula (XVI)



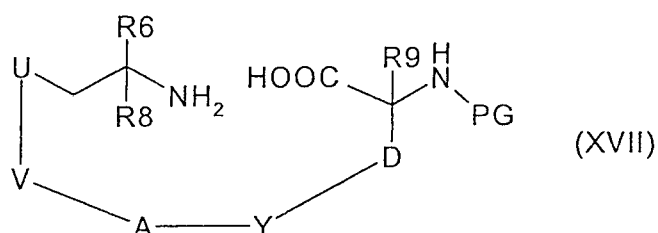
which is reacted to give a compound of the formula (V),

in which A has the meanings mentioned in the compound of the formula I, subsequently the protective group is eliminated and the compound of the formula (VI) is obtained,

and reacted with a compound of the formula (VII),

in which R₃ and R₇ have the meanings mentioned in formula I, PG is a suitable ester protective group radical, and the nitrogen in R₃ is protected where appropriate by a suitable amino protective group, with phosgene or a phosgene equivalent to give a compound of the formula (VIII), subsequently the protective group PG and the protective group which is present where appropriate on the nitrogen in R₃ are eliminated, resulting in the compound of the formula (I), or

d) reacting a compound of the formula XVII



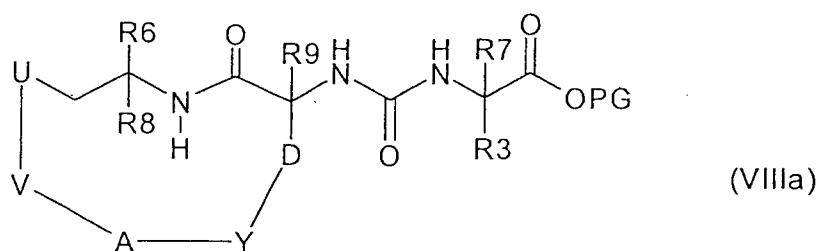
in which U, V, A, Y, D, R₆, R₈ and R₉ have the meanings mentioned in the compound of the formula I, with a compound of the formula (V), subsequently the protective groups are eliminated, and a compound of the formula (VI) is obtained,

and reacted with a compound of the formula (VII),

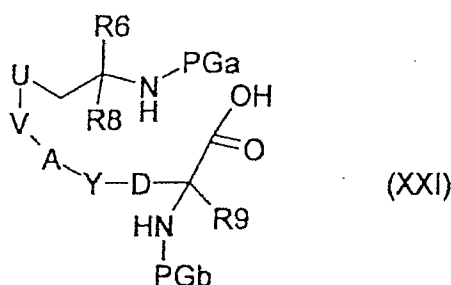
in which R₃ and R₇ have the meanings mentioned in formula I, PG is a suitable ester protective group radical, and the nitrogen in R₃ is protected where appropriate by a suitable amino protective group, with phosgene or a phosgene equivalent to give a compound of the formula (VIII), and subsequently the protective groups PG and, where appropriate, the protective group on the nitrogen in R₃ are eliminated, resulting in the compound of the formula (I), or

e) converting a compound of the formula (VIIIa)

75

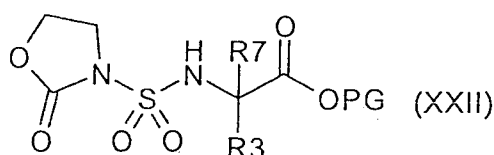


76

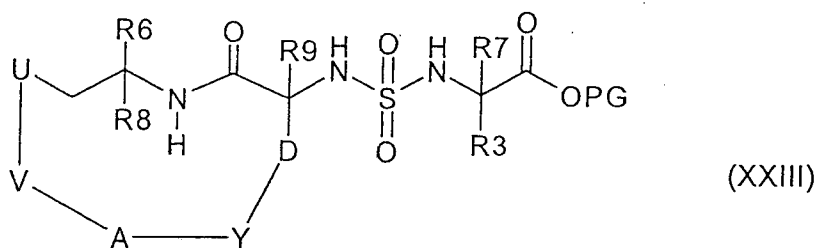


by removing the protective group PGa and subsequent formation of a peptide linkage into a compound of the formula (V), and reacting the latter as in process a) to give compounds of the formula (I) in which R6, R8, R9, and A, D, U, V and Y have the meanings mentioned in formula (I), and PG is suitable protective groups, and LG is a leaving group such as chlorine, bromine, iodine or sulfonic ester, or

- g) reacting a compound of the formula VI with a compound of the formula (XXII)



in which R3 and R7 have the meanings mentioned in the compound of the formula I, and PG is a suitable protective group radical, to give a compound of the formula (XXIII)



and then converging into a compound of the formula (I), or

- h) fractionating a compound of the formula I prepared by processes a), b), c), d), e), f) or g), or a suitable precursor of the formula (I) which occurs in enantiomeric forms owing to its chemical structure, by salt formation with enantiopure acids or bases, chromatography on chiral stationary phases or derivatization by means of chiral enantiopure compounds

such as amino acids, separation of the diastereomers obtained in this way, and elimination of the chiral auxiliary groups into the pure enantiomers, or

- 5 i) either isolating in free form the compound of the formula (I) prepared by processes a), b), c), d), e), f) or g), or converting into physiologically tolerated salts in the case where acidic or basic groups are present.
- 10 8. A medicament comprising an effective content of at least one compound of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 6 together with a pharmaceutically suitable and physiologically tolerated carrier, additive and/or other active ingredients and excipients.
- 15 9. The use of the compound of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 6 for the prophylaxis, secondary prevention and therapy of one or more disorders which are associated with thromboses, embolisms, hypercoagulability or fibrotic changes.
- 20 10. The use as claimed in claim 9, which is concerned with one or more disorders from the series myocardial infarction, angina pectoris and other forms of acute coronary syndrome, stroke, peripherally vascular disorders, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, embolic or thrombotic events caused by cardiac arrhythmias, cardiovascular events such as restenosis following revascularization and angioplasty and similar procedures such as stent implantations and bypass operations, or reducing the risk of thrombosis
- 25 following surgical procedures such as operations on the knee and hip joints, or in the context of disseminated intravascular coagulation, sepsis and other intravascular events associated with inflammation, atherosclerosis, diabetes and the metabolic syndrome and the sequelae thereof, tumor growth and
- 30 tumor metastasis, inflammatory and degenerative articular disorders such as rheumatoid arthritis and arthrosis, impairments of the hemostatic system such as fibrin deposits, fibrotic changes of the lung such as chronic obstructive pulmonary disease, adult respiratory distress syndrome or fibrin deposits in the eye following eye operations or prevention or treatment of scarring.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/003650

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D413/14 C07D273/01 A61K31/553 A61P7/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/105781 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]; KALLUS CHRISTOPHER [DE]; HEITSCH HOLGER [DE]) 10 November 2005 (2005-11-10) cited in the application the whole document	1-10
A	WO 97/30080 A (ORTHO PHARMA CORP [US]) 21 August 1997 (1997-08-21) the whole document	1-10
A	NANTERMET ET AL.: "Design and Synthesis of Potent and Selective Macrocyclic Thrombin Inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 13, 2003, pages 2781-2784, XP002499844 the whole document	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 Juli 2009

Date of mailing of the international search report
28/07/2009

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer
Fritz, Martin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/003650

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005105781 A	10-11-2005	AR 053302 A1	02-05-2007
		AT 386737 T	15-03-2008
		AU 2005238144 A1	10-11-2005
		BR PI0510159 A	02-10-2007
		CA 2563401 A1	10-11-2005
		CN 1950357 A	18-04-2007
		DE 102004020186 A1	17-11-2005
		DK 1740569 T3	02-06-2008
		EC SP066941 A	20-12-2006
		EP 1740569 A1	10-01-2007
		ES 2299026 T3	16-05-2008
		HR 20080099 T3	31-03-2008
		JP 2007533672 T	22-11-2007
		KR 20070007346 A	15-01-2007
		NI 200600217 A	17-06-2008
		PT 1740569 E	31-03-2008
		UY 28868 A1	30-11-2005
		ZA 200607668 A	26-03-2008
WO 9730080 A	21-08-1997	AU 717024 B2	16-03-2000
		AU 2052697 A	02-09-1997
		CA 2246811 A1	21-08-1997
		EP 0932619 A1	04-08-1999
		JP 2000504728 T	18-04-2000
		NO 983800 A	19-10-1998
		NZ 331447 A	28-02-2000
		NZ 501877 A	23-02-2001
		TW 517062 B	11-01-2003
		US 5888971 A	30-03-1999
		ZA 9701419 A	19-08-1998

Derivados de urea macrocíclicos y de sulfamida como inhibidores de TAFIa

La invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula I que inhiben la enzima TAFIa (inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina activada), a procesos para su preparación y a su uso como medicamentos.

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).

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 trombomodulina, 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 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.

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.

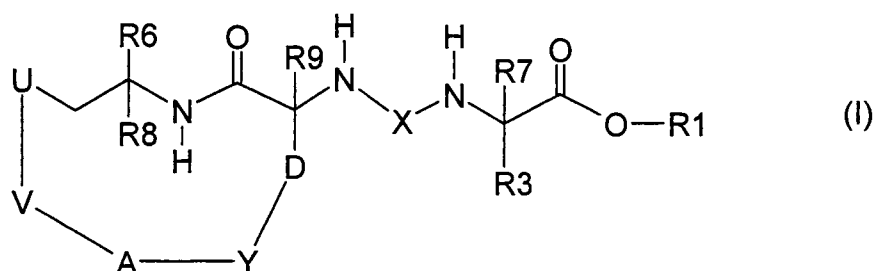
Al igual que una excesiva coagulación puede conducir a estados patológicos graves provocados por la trombosis, un tratamiento antitrombótico implica el riesgo de sangrado no deseado a través de la alteración de la formación de un tapón hemostático necesario. La inhibición de TAFIa aumenta la fibrinólisis 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, pp. 1566 – 1574).

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

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
10 para prevención secundaria y son adecuados para la terapia aguda y a largo plazo.

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



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

X es $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{SO}_2-$,

U es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ o -alquileo (C_0 - C_4)-,

A es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ - $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, -NR2-
20 o -alquileo (C_0 - C_4)-,

V es 1) -alquileo (C_2 - C_9)-, donde el alquileo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con $-\text{OH}$, NH_2 o halógeno,

2) -alquileo (C_1 - C_2)-cicloalquil (C_3 - C_6)-alquileo (C_1 - C_2)-, donde el
25 cicloalquilo está sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15, o

3) -alquilenilo (C_3 - C_9)-,

D es -alquileo (C_1 - C_2)-,

Y es 1) un enlace covalente,

2) -cicloalquilo (C_3 - C_{12}), donde el cicloalquilo está sustituido
30

- 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
- 5 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 $-O-CF_3$,
- 10
- R1 es 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 es 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 es 1) -alquilenos (C_2-C_6)- NH_2 , donde el alquilenos está sin sustituir o sustituido una, dos, tres o cuatro veces con halógeno,
- 35

- 2) -alquileo (C_1-C_4)-O-alquileo (C_1-C_4)- NH_2 ,
 3) -alquileo (C_1-C_4)- SO_2 -alquileo (C_1-C_4)- NH_2 ,
 4) -alquileo (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) -alquileo (C_0-C_4)-cicloalquil (C_3-C_8)- NH_2 o
 6) -alquileo (C_0-C_6)-amina cíclica,
 R6 es 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) -alquileo (C_0-C_4)-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 (C_0-C_4)-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 (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8), donde el alquileo y el cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16,
 R7 es un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo (C_1-C_6),
 R8 es un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo (C_1-C_6),
 R9 es un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo (C_1-C_6),
 R15 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ o halógeno, y
 R16 es $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ o halógeno.
 2) La invención se refiere adicionalmente a un compuesto de la fórmula I, en la que
 X es $-C(O)-$ o $-SO_2-$,
 U es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH , $-C(O)-NH-$ o -alquileo (C_0-C_4)-,
 A es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH , $-C(O)-NH-$ o -alquileo (C_0-C_4)-,

- 5 -

- V es 1) -alquileo (C_2-C_9)- o
2) -alquencileno (C_3-C_9)-,
- D es -alquileo (C_1-C_2)-,
- Y es 1) un enlace covalente,
- 5 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
- 10 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
- 15 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 es 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo (C_1-C_6)-,
- 20 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
- 25 es el número entero cero, 1, 2 ó 3, o
- 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
- 30 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 es 1) -alquilo (C_1-C_6),
- 35 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
- 3) -alquil (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6)-,
- 5 R3 es 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 ,
- 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,
- 10 5) -alquilenos (C_0-C_4)-cicloalquil (C_3-C_8)- NH_2 o
- 6) -alquilenos (C_0-C_6)-amina cíclica,
- R6 es 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,
- 15 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) -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,
- 20 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
- 25 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 es un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo (C_1-C_6),
- R8 es un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo (C_1-C_6),
- 30 R9 es un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo (C_1-C_6),
- R15 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ o halógeno, y
- R16 es $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ o halógeno.
- 3) La invención se refiere adicionalmente a un compuesto de la fórmula I en la
- 35 que

- X es -C(O)- o -SO₂-,
- U es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH, -C(O)-NH- o -alquileo (C₀-C₄)-,
- A es un átomo de oxígeno o -alquileo (C₀-C₄)-,
- 5 V es -alquileo (C₂-C₈)- o -alquilenilo (C₃-C₆)-,
- D es -alquileo (C₁-C₂)-,
- Y es 1) un enlace covalente,
- 2) -cicloalquilo (C₃-C₆), donde el cicloalquilo está sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15,
- 10 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, 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, 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, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, 35 piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo,

- 5 pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 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, 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-
- 10 CF₃,
- R1 es 1) un átomo de hidrógeno o
- 2) -alquilo-(C₁-C₄),
- R3 es 1) -alquileo (C₂-C₆)-NH₂, donde el alquileo está sin sustituir o sustituido una, dos, tres o cuatro veces con halógeno,
- 15 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 es 1) un átomo de hidrógeno,
- 20 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,
- 25 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
- 30 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 es un átomo de hidrógeno, F o -alquilo (C₁-C₄),
- 35 R8 es un átomo de hidrógeno, F o -alquilo (C₁-C₄),

R9 es un átomo de hidrógeno, F o -alquilo (C₁-C₄),

R15 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₄), -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ o halógeno, y

R16 es -O-CF₃, -OH, -CF₃ o F.

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

X es -C(O)-,

U es un átomo de oxígeno,

A es un átomo de oxígeno o -alquileo (C₀-C₄)-,

10 V es 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)-,

15 D es -alquileo (C₁-C₂)-,

Y es 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 es 1) un átomo de hidrógeno o

20 2) -alquilo-(C₁-C₄),

R3 es 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,

25 R6 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C₁-C₆)-,

3) -CF₃,

4) -alquileo (C₀-C₄)-fenilo o

5) -alquileo (C₀-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆),

30 cada uno de R7, R8 y R9 es un átomo de hidrógeno, y

R15 es 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

X es -C(O)-,

35 U es un átomo de oxígeno,

A es un átomo de oxígeno o -alquileo (C_0-C_4)-,

V es -alquileo (C_2-C_8)- o -alquilenilo (C_3-C_6)-,

D es -alquileo (C_1-C_2)-,

Y es 1) un enlace covalente o

5 2) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15,

R1 es 1) un átomo de hidrógeno o

2) -alquilo- (C_1-C_4),

R3 es 1) -alquileo (C_2-C_6)- NH_2 ,

10 2) -alquileo (C_1-C_4)- SO_2 -alquileo (C_1-C_4)- NH_2 o

3) -alquileo (C_0-C_4)-piridilo, donde el piridilo está sustituido con - NH_2 o una, dos o tres veces con R15,

R6 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6)-,

15 3) - CF_3 ,

4) -alquileo (C_0-C_4)-fenilo o

5) -alquileo (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6),

cada uno de R7, R8 y R9 es un átomo de hidrógeno, y

R15 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), - CF_3 o halógeno.

20 El término "alquilo (C_1-C_6)" 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.

25 La expresión "-alquileo (C_0-C_4)-" 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- C_0 " es un enlace covalente.

30 La expresión "-alquileo (C_3-C_9)-" 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.

35 La expresión "-alquilenilo (C_3-C_9)" 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.

La expresión "cicloalquilo (C_3-C_{12})" se refiere a radicales tales como
 5 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
 10 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.

La expresión "-arilo (C_6-C_{14})" se refiere a radicales de carbono aromático que tienen de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Son ejemplos de radicales
 15 arilo (C_6-C_{14}) 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.

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
 20 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,
 25 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,
 30 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,
 35 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, 5 piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 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, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-10 triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

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.

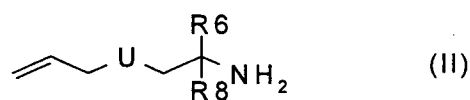
15 La expresión "-SO₂-" se refiere a un radical sulfonilo.

La expresión "-C(O)-" se refiere a un radical carbonilo.

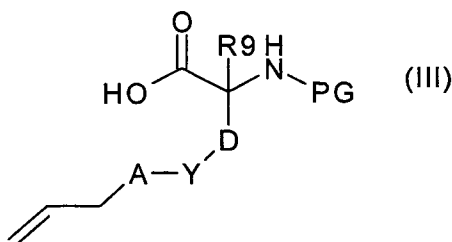
La expresión "aminas cíclicas" se refiere a sistemas de anillos tales como amina cíclicas, por ejemplo azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepínilo, morfolínilo o tiomorfolínilo.

20 La invención también se refiere a un proceso para preparar el compuesto de la fórmula I, que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

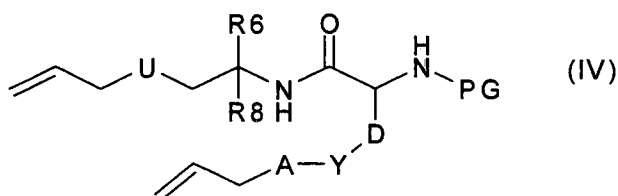


25 en la que U, R₆ y R₈ tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula (I), con un aminoácido de la fórmula (III)

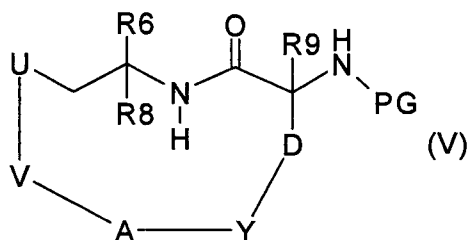


en la que R₉, A, Y y D tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula (I), dando como resultado un compuesto de la fórmula (IV)

- 13 -

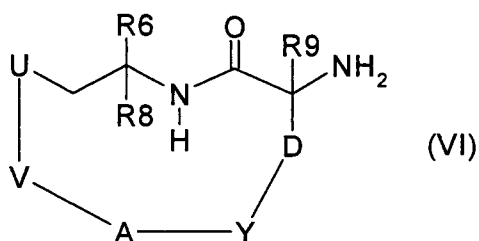


que se convierte en las condiciones de metatesis de cierre del anillo y posterior hidrogenación del doble enlace resultante en un compuesto de la fórmula (V)



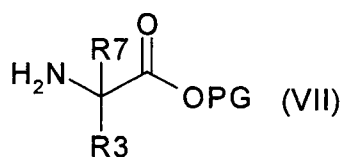
5

en la que V es -alquileo ($\text{C}_2\text{-C}_9$)- o -alquilenilo ($\text{C}_3\text{-C}_9$)-, eliminando posteriormente el grupo protector PG, y obteniendo el compuesto de la fórmula (VI),



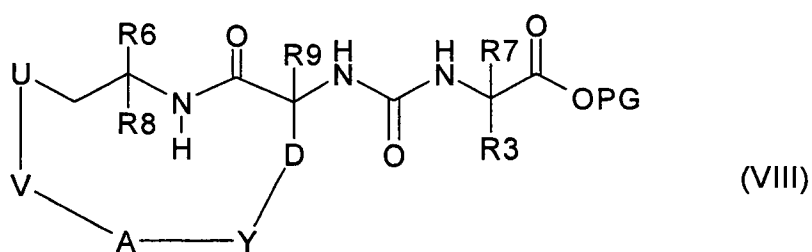
10

y hacer reaccionar con un compuesto de la fórmula (VII)



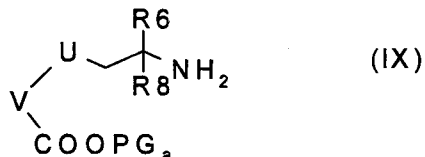
en la que R3 y R7 tienen los significados mencionados en la fórmula (I), PG es un radical de grupo protector de éster adecuado, y el nitrógeno de R3 se protege cuando sea apropiado con un grupo protector de amino adecuado, con fosgeno o un equivalente de fosgeno para dar un compuesto de la fórmula (VIII)

15



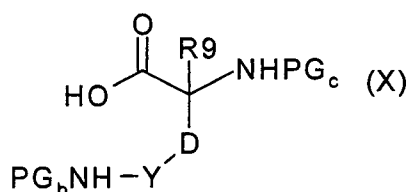
posteriormente se eliminan el grupo protector PG y el grupo protector que está presente cuando sea apropiado sobre el nitrógeno de R3, dando como resultado el compuesto de la fórmula (I), o

- b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IX)



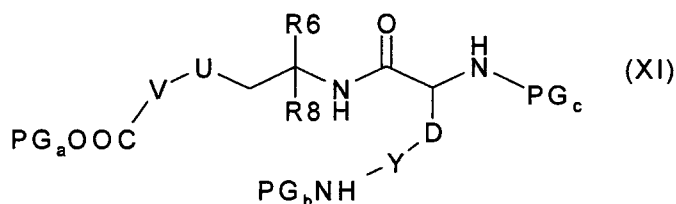
5

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)



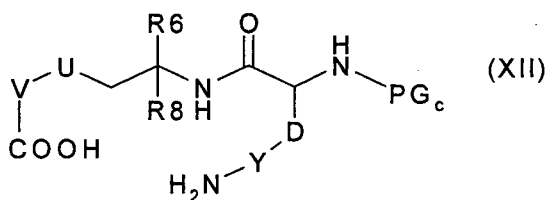
10

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)



15

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



que se convierte por medio de un acoplamiento de amida en un compuesto de la fórmula (V),

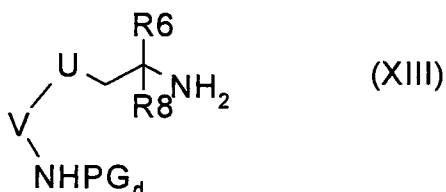
20

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),

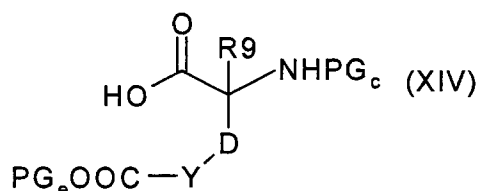
y se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (VII)

en la que R3 y R7 tienen los significados mencionados en la fórmula I, PG

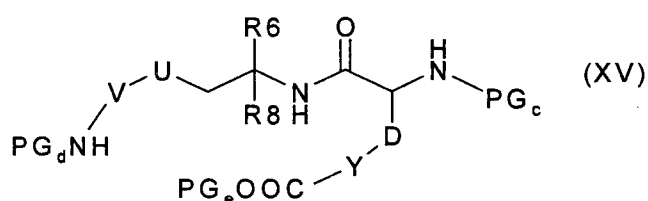
- es un radical de grupo protector de éster adecuado, y el nitrógeno de R3 se protege cuando sea apropiado con un grupo protector de amino adecuado, con fosgeno o un equivalente de fosgeno para dar un compuesto de la fórmula (VIII), posteriormente se eliminan el grupo protector PG y el grupo protector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



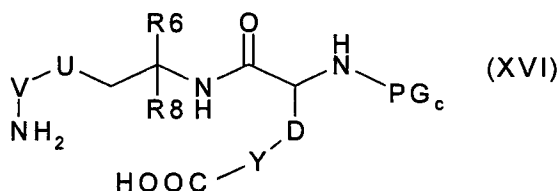
- en la que U, V, R6 y R8 tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula I, y PG_d es un grupo protector de amino adecuado, con un aminoácido de la fórmula (XIV)
- 10



- 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)
- 15



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



20

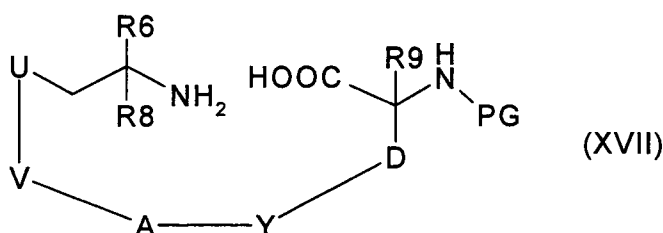
que se hace reaccionar para dar un compuesto de la fórmula (V), en la que A tiene el significado mencionado en el compuesto de la fórmula I,

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

d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XVII



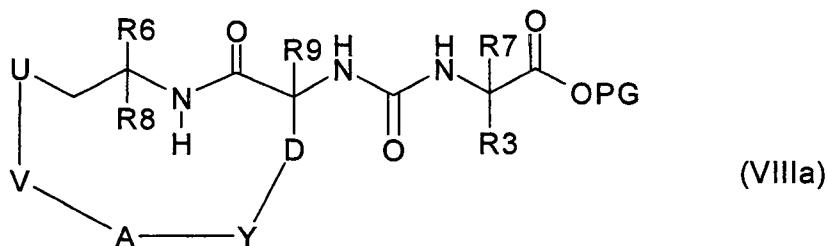
en la que U, V, A, Y, D, R6, R8 y R9 tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula I, con un compuesto de la fórmula (V),

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),

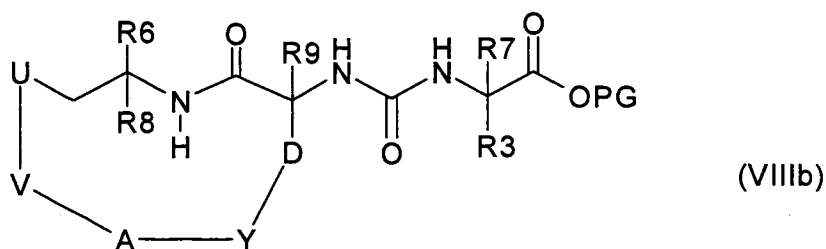
en la que R3 y R7 tienen los significados mencionados en la fórmula I, PG es un radical de grupo protector de éster adecuado, y el nitrógeno de R3 se protege cuando sea apropiado con un grupo protector de amino adecuado, con fosgeno o un equivalente de fosgeno para dar un compuesto de la fórmula (VIII),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

e) convertir un compuesto de la fórmula (VIIIa)



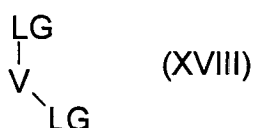
en la que V es -alquenileno (C3-C9)-, en el compuesto de la fórmula (VIIIb)

- 17 -

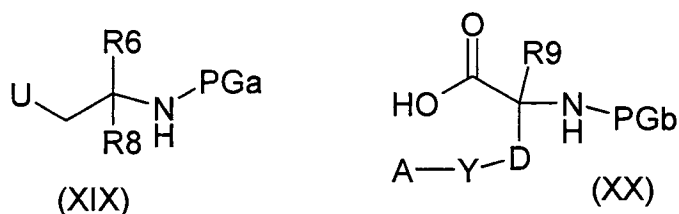


5 en la que V es -alquileo (C₃-C₉)-, donde el alquileo está sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con -OH, NH₂ o halógeno, o es -alquileo (C₁-C₂)-cicloalquil (C₃-C₆)-alquileo (C₁-C₂)-, donde el cicloalquilo está sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces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

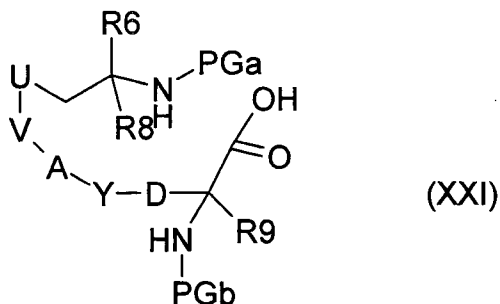
f) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XVIII)



10 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)



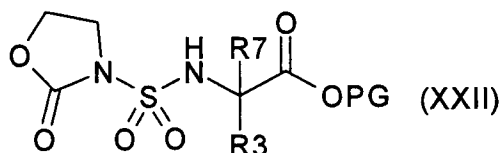
15 empleando bases en disolventes apróticos polares, y convirtiendo los compuestos resultantes de la fórmula (XXI)



20 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 proceso 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

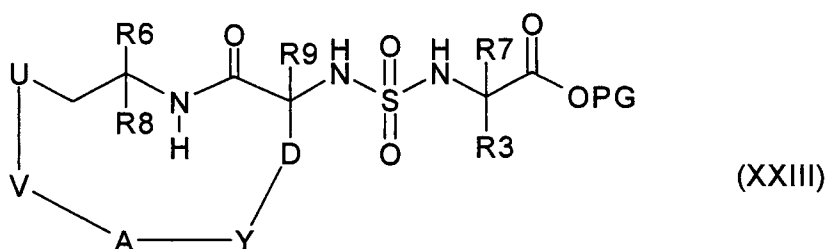
fórmula (I), y PG es un grupo protector adecuado, y LG es un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo o éster sulfónico, o

- g) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VI con un compuesto de la fórmula (XXII)



5

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)



10

y después convertirlo un compuesto de la fórmula (I), o

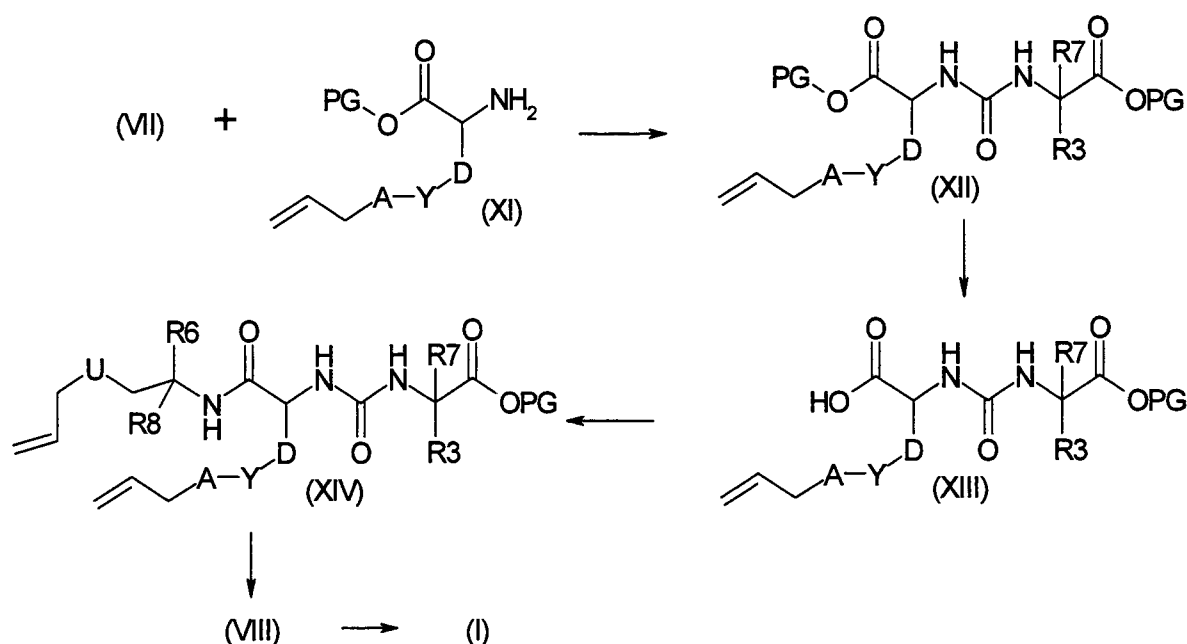
- h) fraccionar un compuesto de fórmula I preparado por los procesos a), b), c), d), e), f) o g), o un precursor adecuado de la fórmula (I), que se produce en formas enantioméricas debido a su estructura química, por formación de sal con ácidos o bases enantiopuras, cromatografía en fases estacionarias 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
- i) aislar en la forma libre el compuesto de la fórmula (I) preparado por los procesos a), b), c), d), e), f) o g), o convertirlo en sales fisiológicamente toleradas en caso de que estén presentes grupos ácidos o básicos.

20

25

Las opciones de preparación descritas en los procesos 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

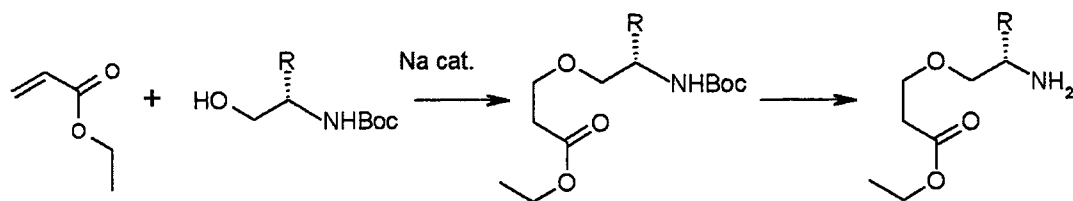
de forma análoga a VIII y otros.



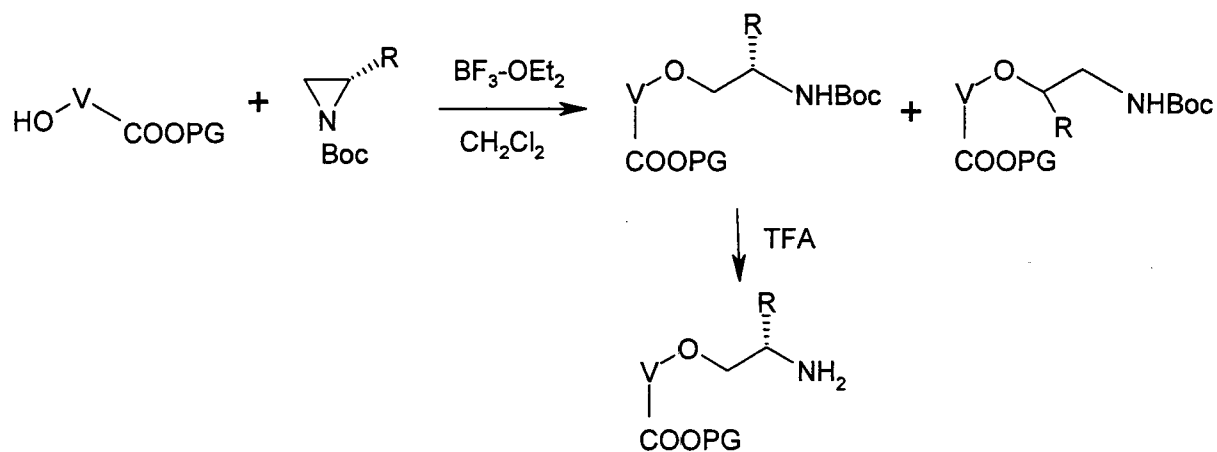
La preparación de compuestos de tipo II se realiza, por ejemplo, por alilación directa de aminoalcoholes disponibles en el mercado usando agentes de alilación tales como haluros de alilo o ésteres alilsulfónicos en disolventes apróticos polares tales como tetrahidrofurano (THF) o dimetilformamida (DMF) 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).

Los 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)

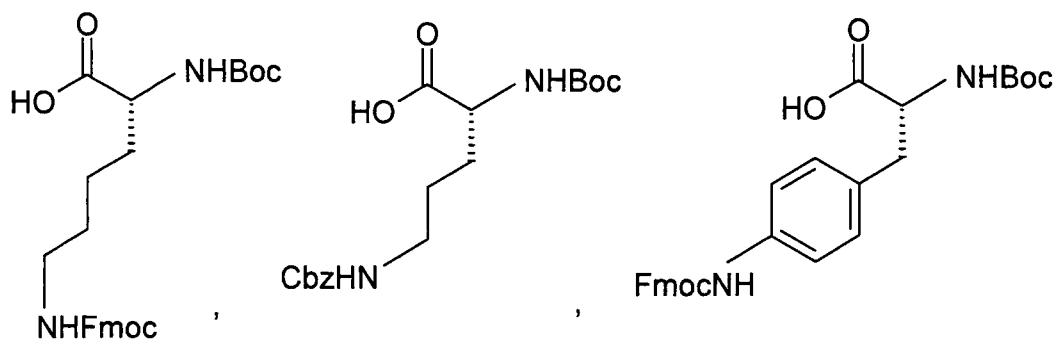


o si no por adición catalizada con un ácido de Lewis de alcoholes apropiadamente sustituidos sobre aziridinas protegidas



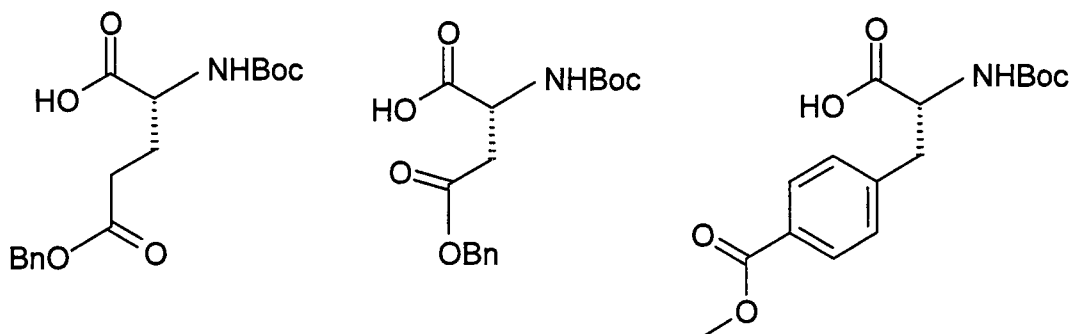
5

Los compuestos de tipo X están disponibles en el mercado habitual, tales como



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

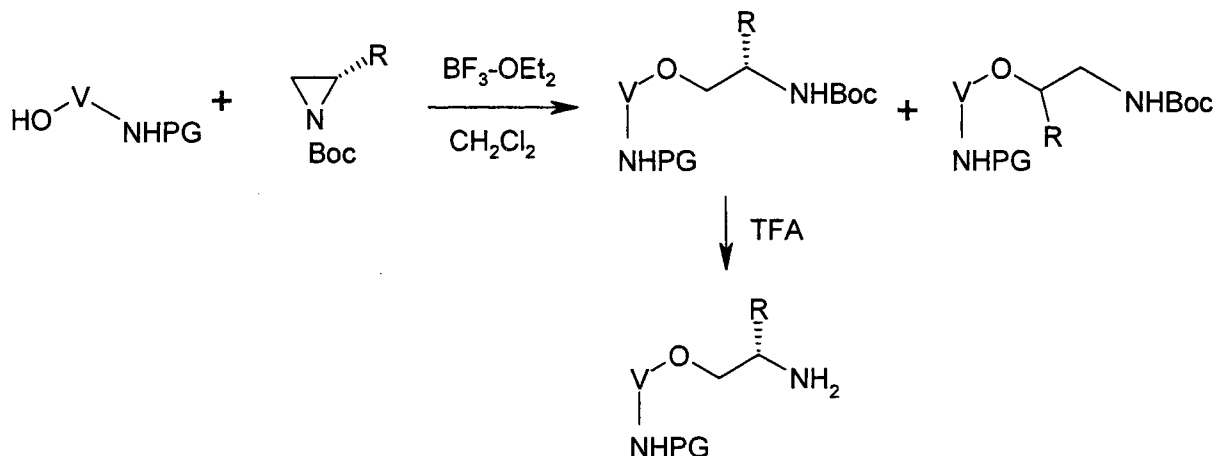
Análogamente, los compuestos de tipo XIV están disponibles en el mercado, tales como



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

Los 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

5



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.

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, 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-butiloxicarbonilo, fluoreniloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilideno o grupos

5 protectores de difenilmetilideno; son grupos protectores de carboxilo preferidos alquilésteres tales como ésteres metílicos, etílicos, bencílicos o silílicos, tales como ésteres trimetilsilílicos. La preparación de 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

10 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

15 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

20 grupos alqueno a través de la acción de la catálisis de metalocarbena 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;

25 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

30 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

35 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

5 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

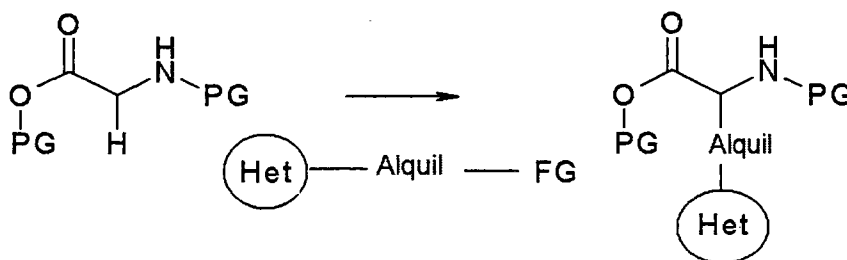
10 fluorosulfonildifluoroacetato de trimetilsililo y cantidades catalíticas de fluoruro sin diluyente o en disolventes inertes con alto punto de ebullición.

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

15 inertes con agentes oxidantes tales como, por ejemplo, oxone o ácido m-cloroperbenzoico.

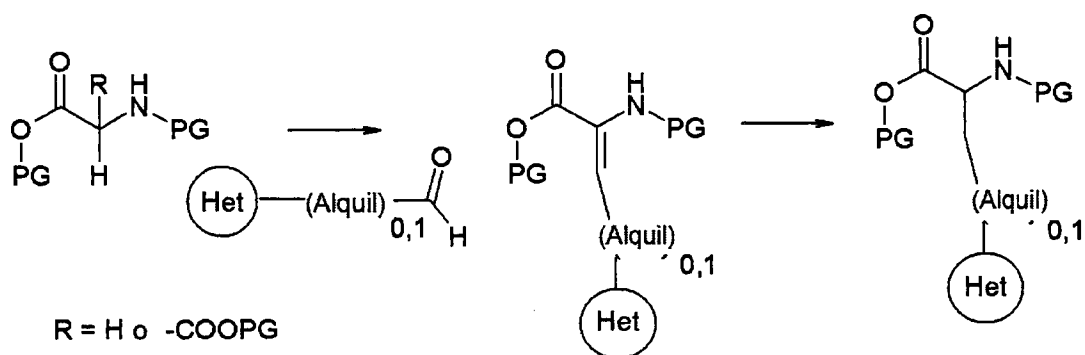
Los derivados de aminoácidos que tienen un radical Het-alkilideno en la cadena lateral están disponibles en el mercado o pueden obtenerse por alquilación como se muestra en el siguiente esquema en condiciones como las que se ha

20 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

25 pueden obtenerse por condensación de los aldehídos heterocíclicos con aminoácidos o derivados de ácido aminomalonico, cuando sea apropiado con la adición de catalizadores de ácidos minerales o de ácidos orgánicos o agentes deshidratantes tales como ésteres ortofórmicos 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 procesos, 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 (proceso d).

En la etapa de proceso h), 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
5 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-protegidos para producir los ésteres o amidas correspondientes, o a la inversa,
10 los ácidos carboxílicos quirales pueden convertirse, con aminoácidos enantiopuros carboxi-protegidos, 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
15 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.

Otra posibilidad con algunos de los compuestos de la invención es emplear materiales de partida diastereómerica o enantioméricamente puros para preparar
20 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
25 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.

30 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 hidroccloruros, hidrobromuros, sulfatos, hemisulfatos, todos los posibles fosfatos, y sales de aminoácidos, bases naturales o ácidos carboxílicos.

35 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

5 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

10 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,

15 fumárico, maleico, glucónico, glucurónico, palmítico o trifluoroacético.

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

20 otros ingredientes y excipientes farmacéuticamente adecuados y fisiológicamente tolerados.

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 TAFIa. Por tanto, los

25 inhibidores de TAFIa 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.

30 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

35 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, intrapéritoneal 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 proceso 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
5 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
10 alcoholes monohidroxílicos o polihidroxílicos, tales como glicerol.

Los productos 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,
15 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.

20 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
25 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
30 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.

35

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.

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: H₂O + TFA al 0,05%:CH₃CN + 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: H₂O + TFA al 0,05%:CH₃CN + 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, 4µm, gradiente: H₂O + TFA al 0,05%: CH₃CN + 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: H₂O + TFA al 0,05%: CH₃CN + 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: CH₃OH + TFA al 0,05%: H₂O + 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.

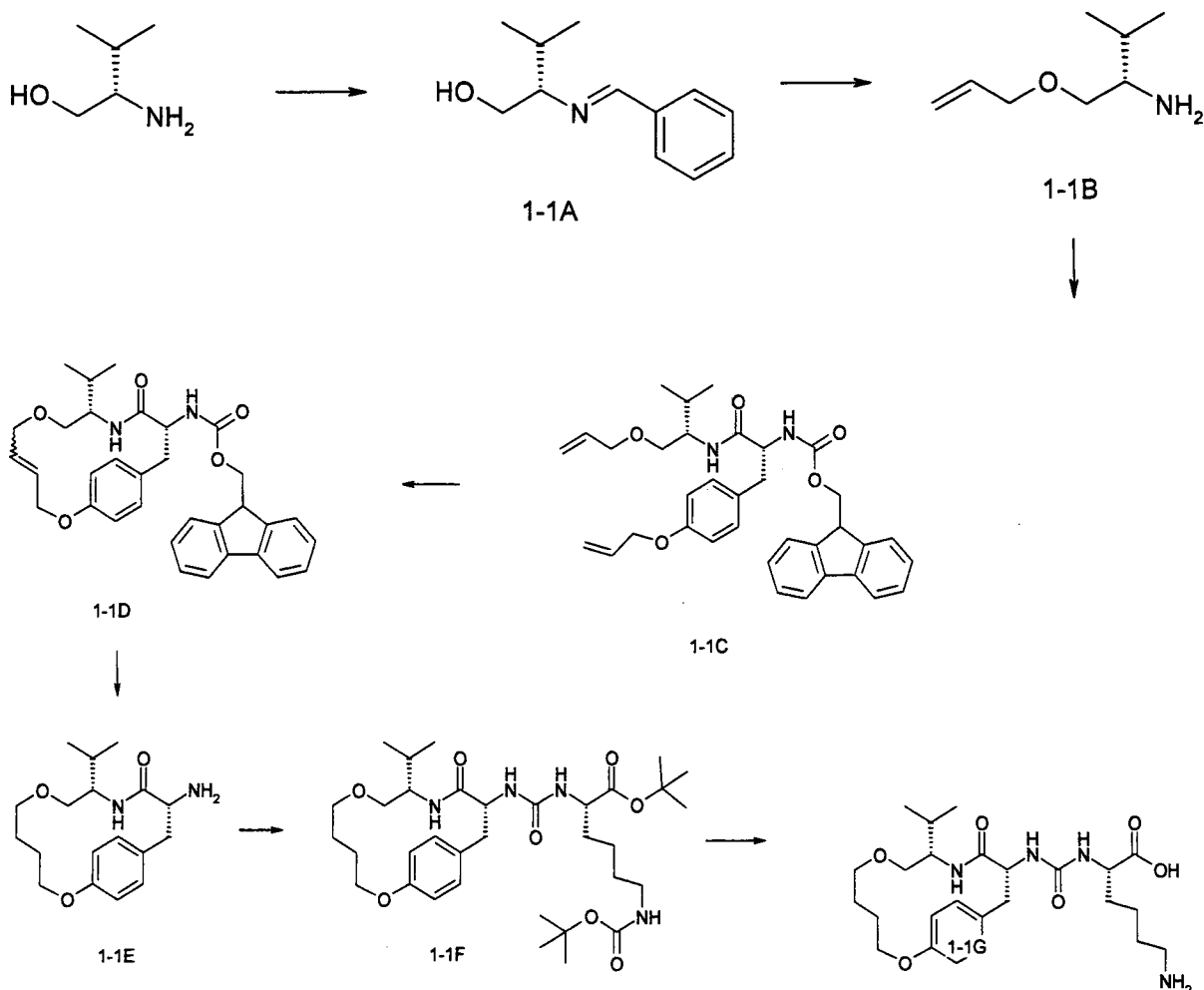
A menos que se indique lo contrario, las separaciones cromatográficas se realizaron sobre gel de sílice con mezclas de acetato de etilo/heptano como fase móvil. Las separaciones preparativas sobre gel de sílice (HPLC) de fase inversa (RP) se realizaron, a menos que se indique lo contrario, sobre fases C18-RP como fase estacionaria y mezclas de H₂O-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.

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

- 31 -



5 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

15 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 acetonitrilo 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).

10 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 hidrocioruro.

^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-
5 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-butyl-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-butyl)-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

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

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

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. 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 $[MH^+]$.

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

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'-diciclohexilcarbodiimida 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 $[M-H+HCOOH]$.

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

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)(triciclohexilfosfina)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 $[MH^+]$.

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 hidrocloreto 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-dioxo-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 $[MH^+]$.

15

- 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-aliltirosina.

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

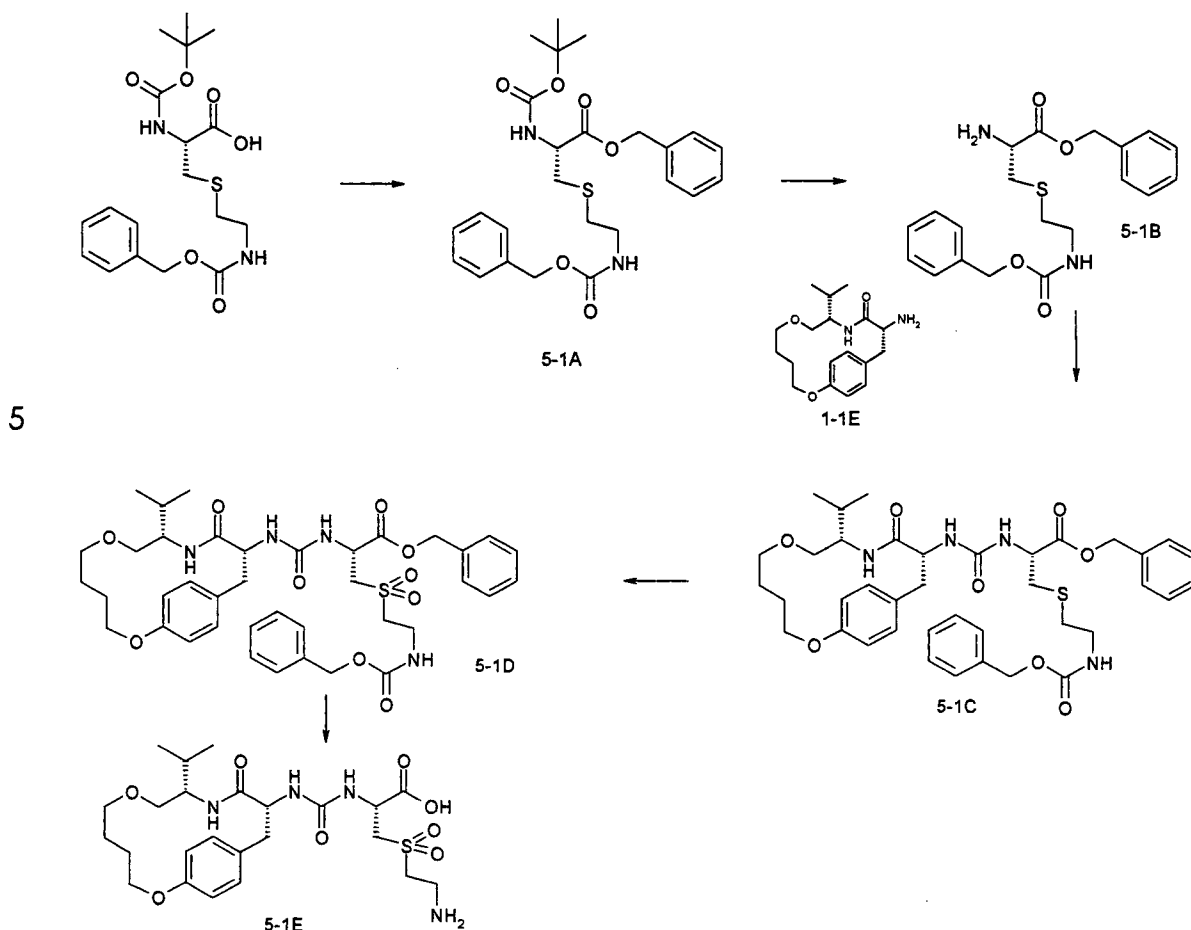
Los siguientes se obtuvieron de la misma manera usando otros aminoalcoholes y, cuando sea apropiado, usando o introduciendo un grupo protector de éster:

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



10 A. (R)-3-(2-Benciloxycarbonilaminoetilsulfanil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propionato de bencilo

15 Una solución de 2,30 g (5,77 mmol) de ácido (R)-3-(2-benciloxycarbonilaminoetilsulfanil)-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 cromatografió 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-Boc+H⁺].

5 B. (R)-2-Amino-3-(2-benciloxycarbonilaminoetilsulfanil)propionato de bencilo

Una solución de 0,50 g (1,023 mmol) de (R)-3-(2-benciloxycarbonilaminoetilsulfanil)-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

10 adicional.

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

C. (R)-3-(2-Benciloxycarbonilaminoetilsulfanil)-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

15 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

20 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.

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

D. (R)-3-(2-Benciloxycarbonilaminoetanosulfonil)-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-benciloxycarbonilaminoetilsulfanil)-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

30 orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se

35

concentraron. Se obtuvieron 198 mg y se hicieron reaccionar adicionalmente sin purificación adicional.

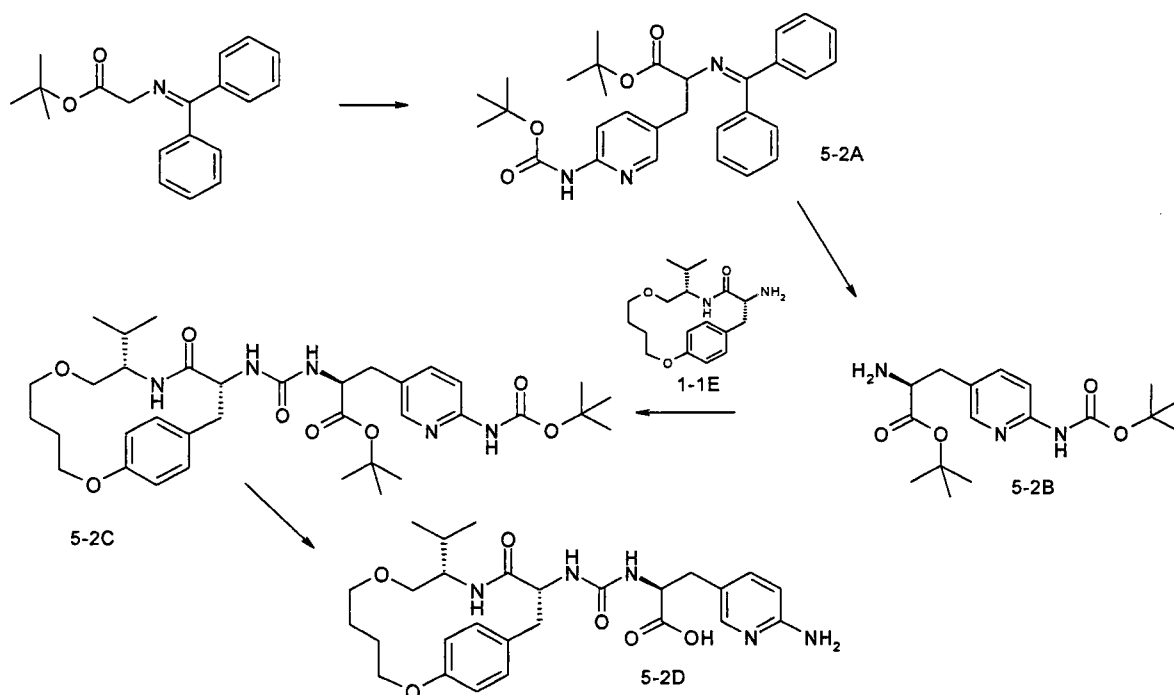
LC/MS (método A): $R_t = 1,54$ min, m/z : 767,3 $[MH^+]$.

- E. Ácido (R)-3-(2-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

Se añadieron 83 mg de paladio al 5%/C a una solución de 198 mg (0,26 mmol) de (R)-3-(2-benciloxycarbonilaminoetanosulfonil)-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.

- 15 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



20

- A. 2-(Benzhidrilidenoamino)-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-butilico 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 hidrogenó 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 $[MH^+]$.

- 5 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 $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Después del lavado con una solución saturada de $NaHCO_3$, se obtuvieron 5,02 g del compuesto del título.

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

- 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-metilpropilcarbamoil)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 $\rightarrow$ 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 $[MH^+]$.

- 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

- Una solución de 56 mg (190 μ mol) 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 μ mol) de 1,1'-carbonildiimidazol. La mezcla se agitó durante 30 min, después se añadieron 64 mg (190 μ mol) 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'-carbonildiimidazol 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

- Una solución de 27 mg (41 μ mol) 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 hidrocloreuro. LC/MS (método B): $R_t = 0,36$ min, m/z : 502,9 $[MH^+]$.

Ejemplo 6-2

- 25 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

- 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 Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se obtuvieron 1,90 g del compuesto del título.

- 35 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

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 $NaSO_4$, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 4,50 g de un aceite de color amarillento.

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-ilmetoxicarbonilamino)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-ilmetoxicarbonilamino)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

5 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-hidroxifenil)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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El compuesto del título obtenido de esta manera se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional.

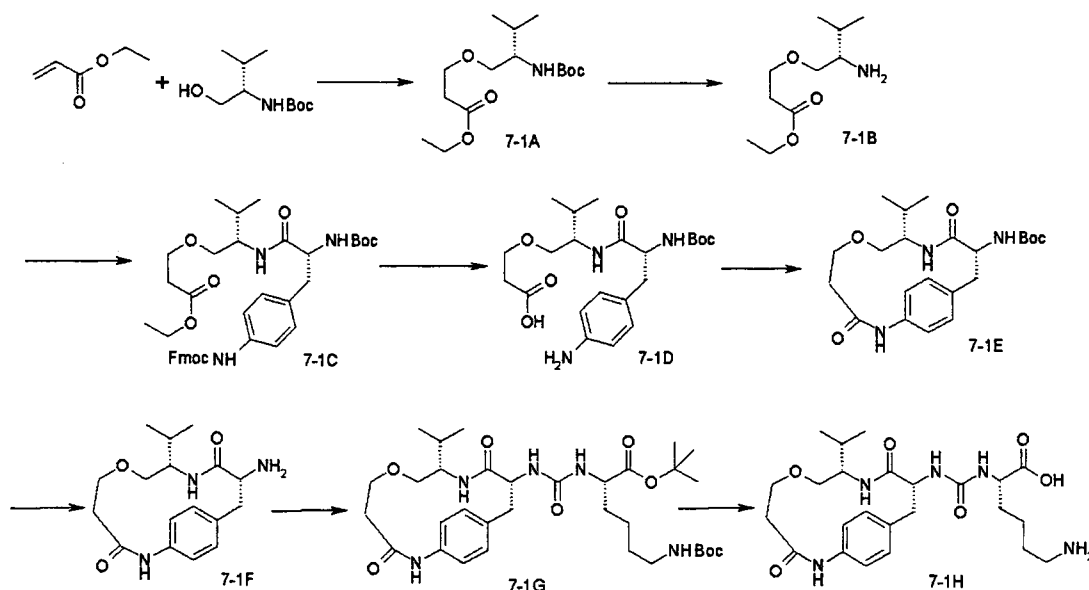
LC/MS (método K): R_t = 1,46 min, m/z: 228,1 [MH⁺-Boc].

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 $[MH^+]$.

5 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-tert-Butoxycarbonylamino-3-metilbutoxi)propionato de etilo

10 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

15 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

20 El producto en bruto (~4,45 g) obtenido en 7-1 A se disolvió en una mezcla de 10 ml de CH_2Cl_2 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-ilmetoxycarbonilamino)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 $NaHCO_3$, 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-ilmetoxycarbonilamino)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

10 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

20 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 hidrocloreuro 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-diazabicyclo[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^+].

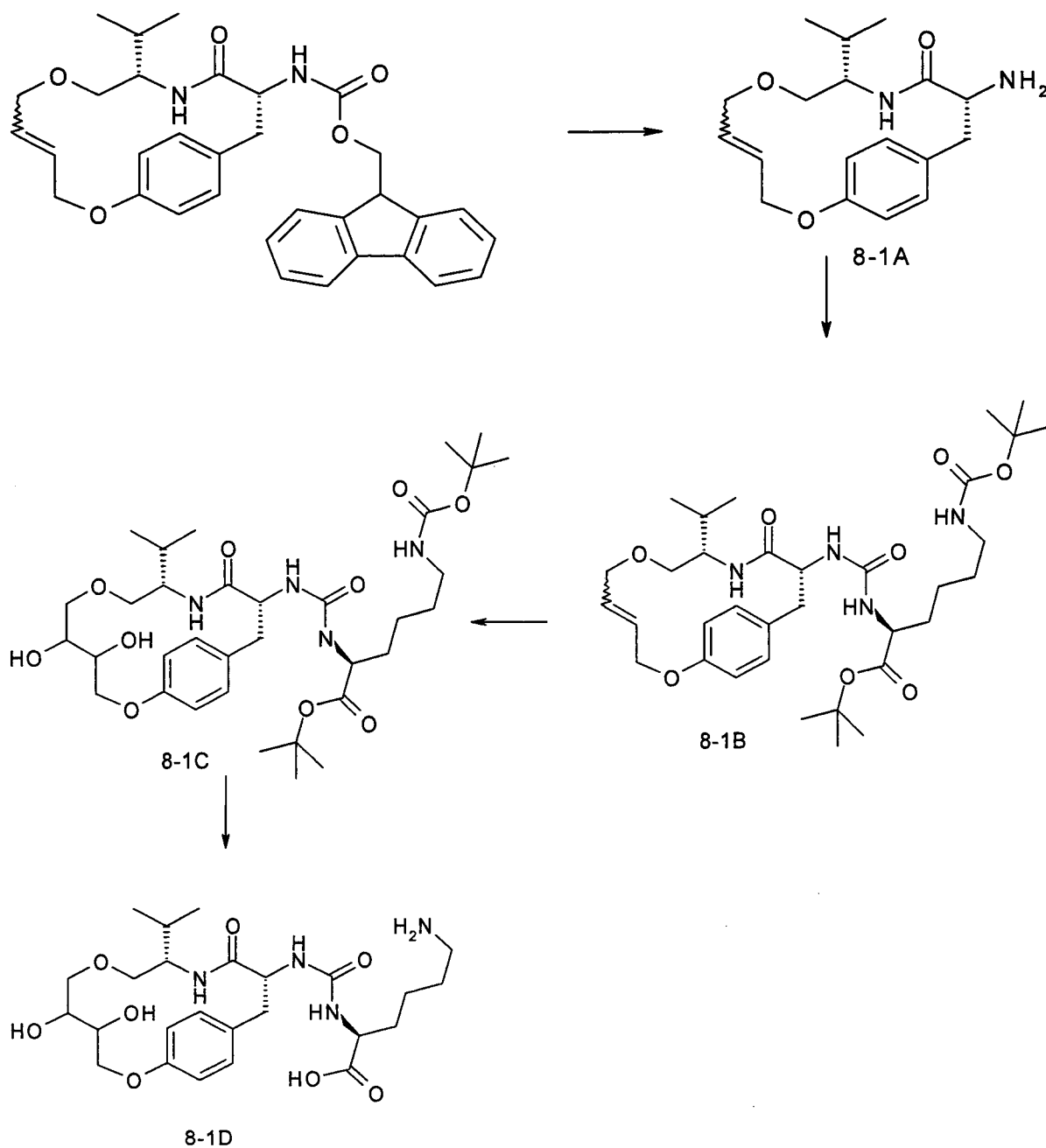
Ejemplo 7-4

- 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



5

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

15

etilo combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , 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 $[\text{MH}^+]$.

- 5 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 $[\text{MH}^+]$.

- 10 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

- 15 Se añadieron 8 mg (9,7 μmol) de (DHQ)2PHAL (1,4-ftalazinadiil diéter de hidroquinina) a una mezcla de 541 mg (387 μmol) 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-
- 20 [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 Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio.
- 25 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 $[\text{MH}^+]$.

- 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
- 30 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 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 8-2

- 35 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-
5 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-
10 [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 Na_2SO_4 , se
15 filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa.

LC/MS (método B): $R_t = 0,86$ min, m/z : 665,5 $[\text{MH}^+]$.

- 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-
20 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 $[\text{MH}^+]$.

25 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-aza-bicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico

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

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

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-il)sulfamoil]amino]hexanoico

- 35 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

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 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 NaHCO₃ y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, 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.

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 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⁺].

25

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-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⁺].

30

Ejemplos farmacológicos

Las sustancias preparadas se ensayaron para determinar la inhibición de TAFIa usando el Acticrome plasma TAFI Activity Kit de American Diagnostica (Nº de producto 874). Esto supuso añadir 28 µl de tampón de ensayo (Hepes 20 mM,

35

- 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 (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).

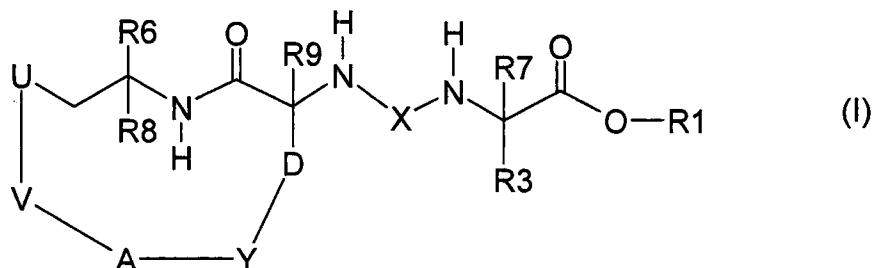
La Tabla 1 muestra los resultados.

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. Un 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 es -C(O)- o -SO₂-,
- U es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH, -C(O)-NH- o -alquileo (C₀-C₄)-,
- 10 A es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -NR₂- o -alquileo (C₀-C₄)-,
- V es
- 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,
 - 15 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
 - 3) -alquilenilo (C₃-C₉)-,
- 20 D es -alquileo (C₁-C₂)-,
- Y es
- 1) un enlace covalente,
 - 2) -cicloalquilo (C₃-C₁₂), donde el cicloalquilo está sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R₁₅,
 - 25 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 significa 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
 - 30

- 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
- 5 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 es 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo (C_1-C_6)-,
- 10 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
- 15 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,
- 20
- R2 es 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
- 25 3) -alquil (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6)-,
- R3 es 1) -alquilenos (C_2-C_6)- NH_2 , donde el alquilenos está sin sustituir o sustituido una, dos, tres o cuatro veces con halógeno,
- 30 2) -alquilenos (C_1-C_4)-O-alquilenos (C_1-C_4)- NH_2 ,
- 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
- 35 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 es 1) un átomo de hidrógeno,
- 5 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,
- 10 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) -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,
- 15 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
- 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,
- 20 R7 es un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo (C_1-C_6),
- R8 es un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo (C_1-C_6),
- R9 es un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo (C_1-C_6),
- 25 R15 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ o halógeno, y
- R16 es $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ o halógeno.
2. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
- 30 X es $-C(O)-$ o $-SO_2-$,
- U es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH , $-C(O)-NH-$ o -alquilenos (C_0-C_4)-,
- A es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH , $-C(O)-NH-$ o -alquilenos (C_0-C_4)-,
- 35 V es 1) -alquilenos (C_2-C_9)- o

2) -alquenileno (C_3-C_9)-,

Des -alquileo (C_1-C_2)-,

Y es 1) un enlace covalente,
 2) -cicloalquilo (C_3-C_{12}), donde el cicloalquilo está sustituido
 5 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

10 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,
 15 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 (C_1-C_3),
 halógeno, $-NH_2$, $-CF_3$ o $-O-CF_3$,

20 R1 es 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,

25 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

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
 30 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
 35 sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres

- veces con R15, y s es el número entero cero, 1, 2 ó 3,
- R2 es 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
- 5 3) -alquil (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6)-,
- R3 es 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 ,
- 10 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
- 15 6) -alquilenos (C_0-C_6)-amina cíclica,
- R6 es 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,
- 20 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) -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,
- 25 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
- 30 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 es un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo (C_1-C_6),
- 35 R8 es un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo (C_1-C_6),

R9 es un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo (C₁-C₆),

R15 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₄), -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ o halógeno, y

R16 es -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ o halógeno.

5

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en el que

X es -C(O)- o -SO₂-,

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

10

A es un átomo de oxígeno o -alquileo (C₀-C₄)-,

V es -alquileo (C₂-C₆)- o -alquilenilo (C₃-C₆)-,

D es -alquileo (C₁-C₂)-,

Y es 1) un enlace covalente,

15

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

20

4) Het, donde Het se selecciona entre el grupo de acridinilo, azepinilo, azetidinilo, 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, 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, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo,

25

30

35

- 5 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, 10 piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 15 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
- 20 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 es 1) un átomo de hidrógeno o
2) -alquilo-(C₁-C₄),
- 25 R3 es 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,
- 30 R6 es 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,
- 35 3) -O-alquilo (C₁-C₆), donde el alquilo está sin sustituir o

sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16,

- 5 4) -alquileo (C_0-C_4)-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 (C_0-C_4)-arilo, donde el alquileo y el arilo están sin sustituir o sustituidos independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16, o
- 10 6) -alquileo (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6), donde el alquileo y el cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R16,

R7 es un átomo de hidrógeno, F o -alquilo (C_1-C_4),

15 R8 es un átomo de hidrógeno, F o -alquilo (C_1-C_4),

R9 es un átomo de hidrógeno, F o -alquilo (C_1-C_4),

R15 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ o halógeno, y

R16 es $-O-CF_3$, $-OH$, $-CF_3$ o F.

20

4. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en el que

X es $-C(O)-$,

U es un átomo de oxígeno,

25 A es un átomo de oxígeno o -alquileo (C_0-C_4)-,

V es 1) -alquileo (C_2-C_8)-, donde el alquileo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una o dos veces con $-OH$, F o Cl,

30 2) -alquileo (C_1-C_2)-ciclopropil-alquileo (C_1-C_2)-, donde el ciclopropilo está sustituido una o dos veces con F, o

3) -alquilenilo (C_3-C_6)-,

D es -alquileo (C_1-C_2)-,

Y es 1) un enlace covalente o

35 2) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con R15,

- R1 es 1) un átomo de hidrógeno o
2) -alquilo-(C₁-C₄),
- R3 es 1) -alquileo (C₂-C₆)-NH₂,
2) -alquileo (C₁-C₄)-SO₂-alquileo (C₁-C₄)-NH₂ o
5 3) -alquileo (C₀-C₄)-piridilo, donde el piridilo está sustituido con
-NH₂ y una, dos o tres veces con R15,
- R6 es 1) un átomo de hidrógeno,
2) -alquilo (C₁-C₆)-,
3) -CF₃,
10 4) -alquileo (C₀-C₄)-fenilo o
5) -alquileo (C₀-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆),
cada uno de R7, R8 y R9 es un átomo de hidrógeno, y
R15 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₄), -CF₃ o halógeno.
- 15 5. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en
el que
- X es -C(O)-,
U es un átomo de oxígeno,
A es un átomo de oxígeno o -alquileo (C₀-C₄)-,
20 V es -alquileo (C₂-C₈)- o -alquilenilo (C₃-C₆)-,
D es -alquileo (C₁-C₂)-,
Y es 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,
- 25 R1 es 1) un átomo de hidrógeno o
2) -alquilo-(C₁-C₄),
- R3 es 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
30 -NH₂ o una, dos o tres veces con R15,
- R6 es 1) un átomo de hidrógeno,
2) -alquilo (C₁-C₆)-,
3) -CF₃,
4) -alquileo (C₀-C₄)-fenilo o
35 5) -alquileo (C₀-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆),

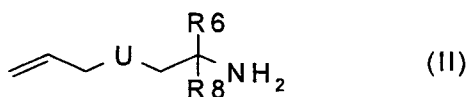
cada uno de R7, R8 y R9 es un átomo de hidrógeno, y
R15 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C₁-C₄), -CF₃ o halógeno.

6. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o más de las
5 reivindicaciones 1 a 5, que es el compuesto de la fórmula I
- 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,
- 10 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,
- 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-
15 [12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico,
- 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,
- 20 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,
- 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
25 [16.2.2]docosa-1(21),18(22),19-trien-16-il)ureido]hexanoico,
- 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-azaciclotetradec-6-
il)ureido]hexanoico,
- 30 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,
- 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-
35 azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico,

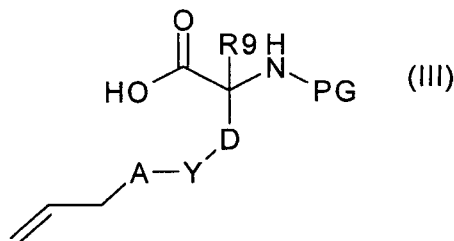
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1-oxa-4-azaciclotetradec-6-il)ureido]propiónico,
- ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-metil-5-oxo-1-oxa-4-azaciclotetradec-6-il)ureido]propiónico,
- 5 (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1-oxa-4-azaciclotetradec-6-il)ureido]propionato de etilo,
- (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-metil-5-oxo-1-oxa-4-azaciclotetradec-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-
- 10 azabicciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]propiónico,
- ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicciclo-
- [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-
- azabicciclo[12.2.2]octadeca-1-(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]propionato de etilo,
- 15 ácido (S)-2-[3-((9S,12R)-9-Isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicciclo[12.2.2]octa-
- deca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-3-piperidin-3-il-propiónico,
- ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-metil-10-oxo-2,7-dioxa-10-
- azabicciclo[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-azabicciclo[12.2.2]octa-
- 20 deca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]-3-piperidin-3-il-propiónico,
- ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((8S,11R)-8-isopropil-10-oxo-6-oxa-1,9,14-
- triazabicciclo[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-
- azabicciclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-3-il)ureido]propiónico,
- 25 ácido (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-16-fluoro-9-isopropil-11-oxo-2,7-
- dioxa-10-azabicciclo[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,
- (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1,8-dioxa-4-azaciclodo-
- 30 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,
- ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12S)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-azabicciclo-
- [12.2.2]octadec-12-il)ureido]hexanoico,
- 35 ácido (S)-6-amino-2-((8S,11R)-8-isopropil-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diazabicciclo-

- [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-
 biciclo[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-
 5 diazaciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-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,
 ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-4,5-dihidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-
 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)-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,
 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-
 15 azabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)ureido]hexanoico o
 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. Un proceso para preparar el compuesto de fórmula I, de acuerdo con una o
 20 más de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende
 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



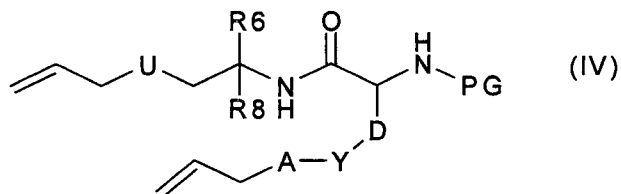
en la que U, R6 y R8 tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula (I), con un aminoácido de la fórmula (III)



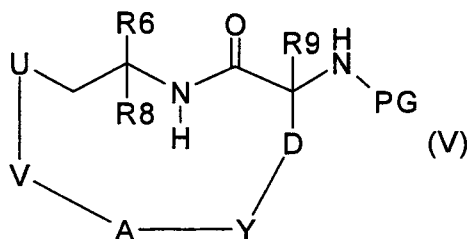
25

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)

- 70 -

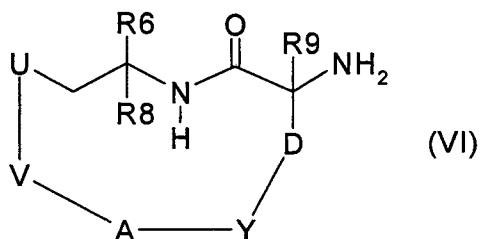


que se convierte, en las condiciones de metatesis de cierre del anillo y posterior hidrogenación del doble enlace resultante, en un compuesto de la fórmula (V)



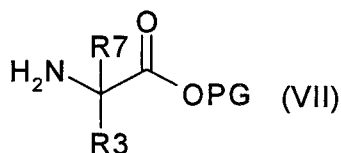
5

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



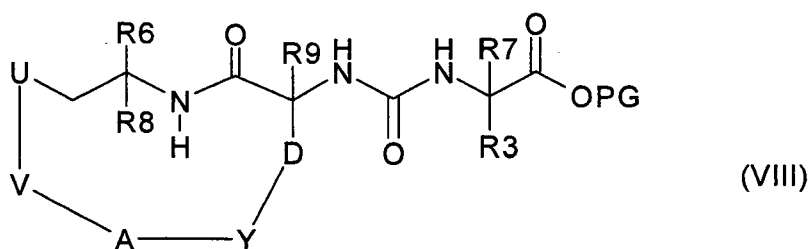
10

y hacer reaccionar con un compuesto de la fórmula (VII)



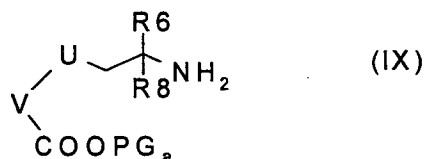
en la que R3 y R7 tienen los significados mencionados en la fórmula (I), PG es un radical de grupo protector de éster adecuado, y el nitrógeno de R3 se protege cuando sea apropiado mediante un grupo protector de amino adecuado, con fosgeno o un equivalente de fosgeno para dar un compuesto de la fórmula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

15

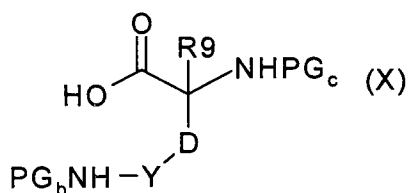


posteriormente se eliminan el grupo protector PG y el grupo protector que está presente cuando sea apropiado sobre el nitrógeno de R3, dando como resultado el compuesto de la fórmula (I), o

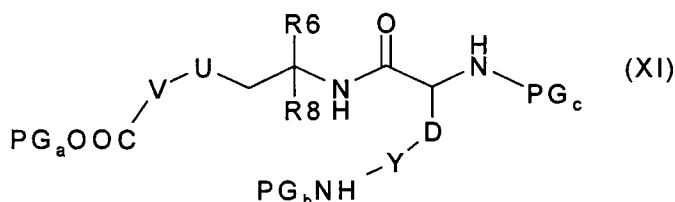
- 5 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IX)



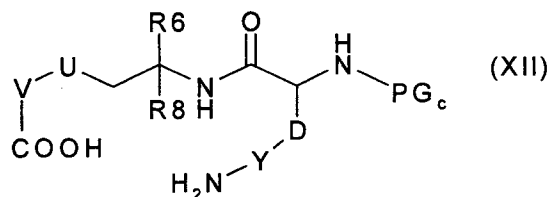
en la que U, V, R6 y R8 tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula (I), y PG_a es un grupo protector de carboxilo adecuado, con un aminoácido de la fórmula (X)



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)



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

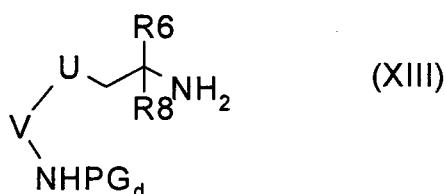


que se convierte por medio de un acoplamiento de amida en un compuesto de la fórmula (V),

- 20 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)

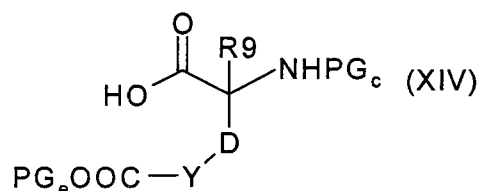
5 en la que R3 y R7 tienen los significados mencionados en la fórmula I, PG es un radical de grupo protector de éster adecuado, y el nitrógeno de R3 se protege cuando sea apropiado con un grupo protector de amino adecuado, con fosgeno o un equivalente de fosgeno para dar un compuesto de la fórmula (VIII),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



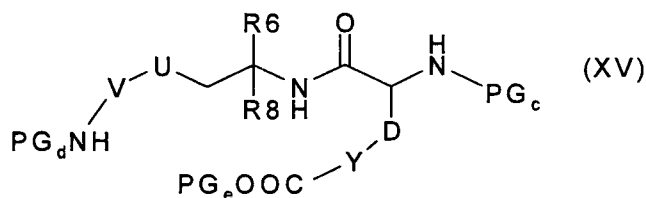
10

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)



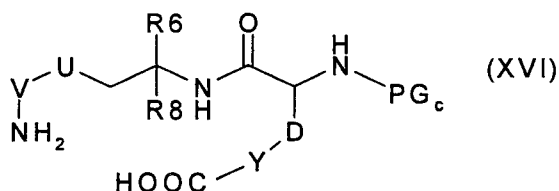
15

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)



20

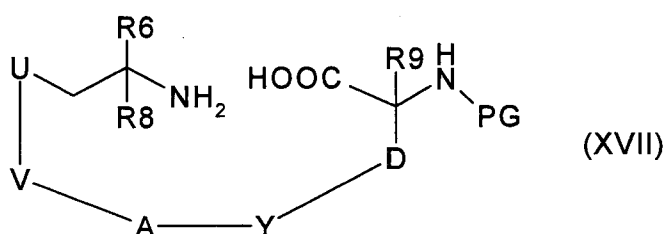
que, después de la eliminación de los grupos protectores PG_d y PG_e, se convierte en el compuesto de la fórmula (XVI)



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),

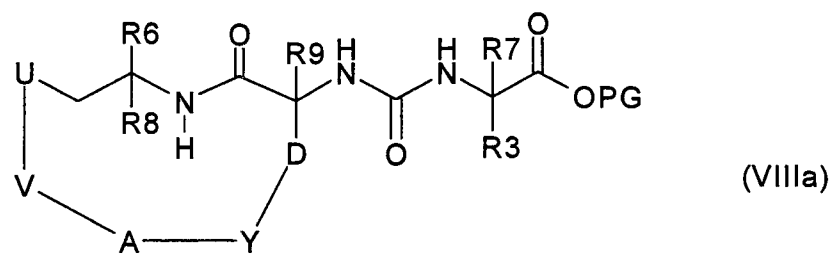
- 5 y se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (VII),
 en la que R3 y R7 tienen los significados mencionados en la fórmula I, PG
 es un radical de grupo protector de éster adecuado, y el nitrógeno de R3 se
 protege cuando sea apropiado con un grupo protector de amino adecuado,
 con fosgeno o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

d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XVII

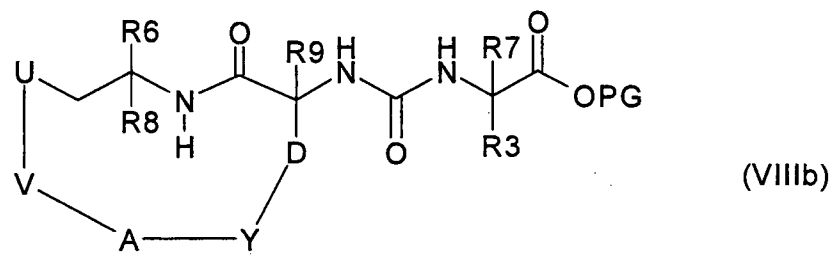


- 15 en la que U, V, A, Y, D, R6, R8 y R9 tienen los significados mencionados en
 el compuesto de la fórmula I, con un compuesto de la fórmula (V),
 posteriormente se eliminan los grupos protectores, y se obtiene un
 compuesto de la fórmula (VI),
 20 y se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula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



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

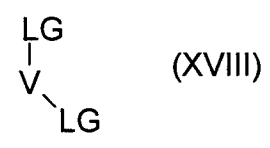


5

en la que V es -alquileno (C₃-C₉)-, donde el alquileno está sustituido independientemente en cada caso una, dos o tres veces con -OH, NH₂ o halógeno, o es -alquileno (C₁-C₂)-cicloalquil (C₃-C₆)-alquileno (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

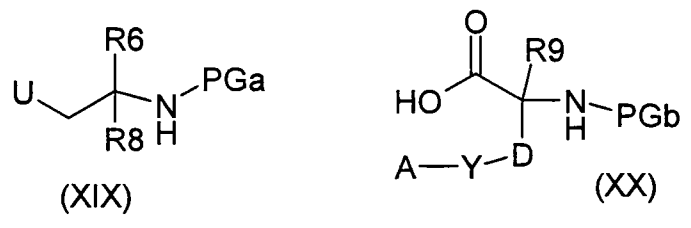
10

f) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XVIII)



15

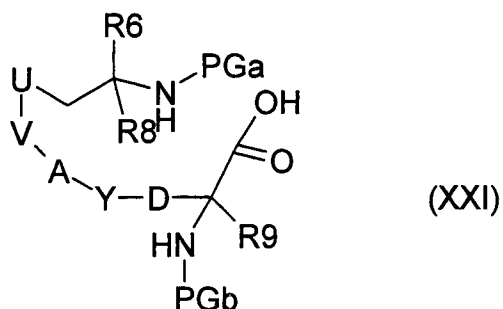
en la que V es como se ha definido en el compuesto de la fórmula (I), sucesivamente con los compuestos de las fórmulas (XIX) y (XX)



20

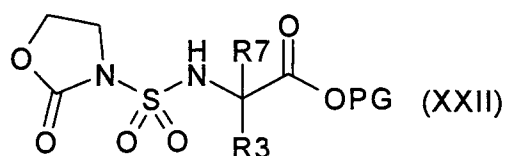
empleando bases en disolventes apróticos polares, y convirtiendo los compuestos resultantes de la fórmula (XXI)

- 75 -

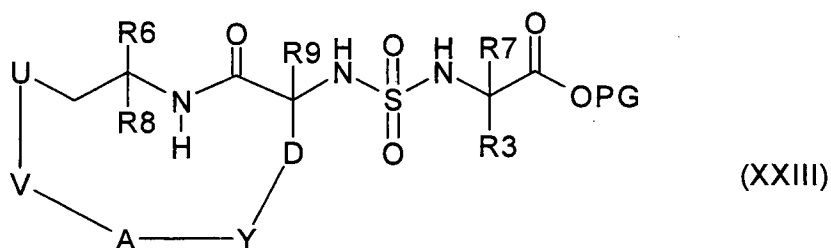


5 por retirada del grupo protector PGa y posterior formación de un enlace peptídico en un compuesto de la fórmula (V), y haciendo reaccionar este último como en el proceso a) para dar compuestos de la fórmula (I) en la que R6, R8, R9, y A, D, U, V e Y tienen los significados mencionados en la fórmula (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) hacer 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 y después convertirlo un compuesto de la fórmula (I), o

20 h) fraccionar un compuesto de fórmula I preparado por los procesos 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

- 5 i) aislar en la forma libre el compuesto de la fórmula (I) preparado por los procesos 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. Un medicamento que comprende un contenido eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6
10 junto con un vehículo, aditivo y/u otros ingredientes activos y excipientes farmacéuticamente adecuados y fisiológicamente tolerados.

9. El uso del 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
15 más trastornos que están asociados con trombosis, embolias, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos.

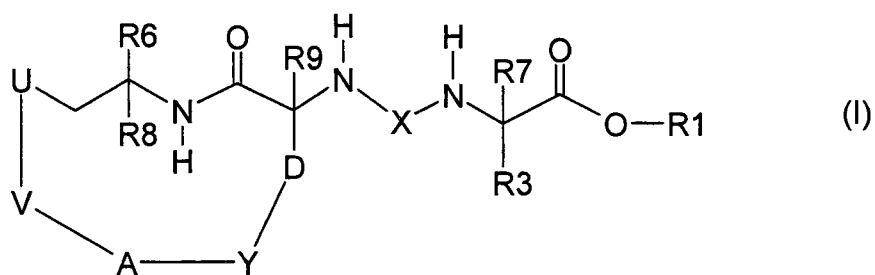
10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, que está relacionado con uno o más trastornos de la serie de infarto de miocardio, angina de pecho y otras formas
20 de síndrome coronario agudo, ictus, trastornos vasculares periféricos, trombosis de venas profundas, embolismo pulmonar, acontecimientos 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
25 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
30 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.

Resumen

DERIVADOS DE UREA MACROCÍCLICOS Y DE SULFAMIDA COMO INHIBIDORES DE TAFIA

5

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



10 que son inhibidores de la fibrinólisis activable por trombina activada. Los compuestos de la fórmula I son adecuados para la fabricación de medicamentos para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de uno o más trastornos asociados con trombosis, embolias, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) **SANOFI-AVENTIS**

(72) Inventor(es) **CHRISTOPHER KALLUS, MARK BROENSTRUP, ANDREAS EVERS, ANJA GLOBISCH, HERMANN SCHREUDER, MICHAEL WAGNER**

(74) Apoderado: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

(30) Prioridad (31) N° Prioridad (32) Fecha (33) País

08290520.9

06/06/2008

EP

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **10/12/2009**

Fecha de presentación de la solicitud: **22/05/2009**

N° publicación: **WO 2009/146802 A1**

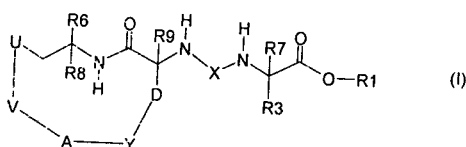
N° de solicitud **PCT/EP2009/003650**

(54) Título: **DERIVADOS DE UREA MACROCICLICOS Y DE SULFAMIDA COMO INHIBIDORES DE TAFIa**

(21) N° de solicitud:		(51) int. Cl.:	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS	
(30) Prioridad	31) N° Prioridad 08290520.9	(32) Fecha 06/06/2008	(33) País EP
		(72) Inventor(es) CHRISTOPHER KALLUS MARK BROENSTRUP ANDREAS EVERS Y OTROS	
		(74) Apoderado: DR. LUIS PATIÑO LEYVA	
(85) Fecha limite inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 10/12/2009	
Fecha de presentación de la solicitud: 22/05/2009		N° publicación: WO 2009/146802 A1	
N° de solicitud PCT/EP2009/003650			
(54) Título: DERIVADOS DE UREA MACROCICLICOS Y SULFAMIDA COMO INHIBIDORES DE TAFIa			

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de la fórmula I



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 es -C(O)- o -SO₂-,
U es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH, -
C(O)-NH- o -alquileo (C₀-C₄)-,
A es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NH, -
C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -NR₂- o -alquileo (C₀-C₄)-,
V es 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
3) -alquilenilo (C₃-C₉)-,
-alquileo (C₁-C₂)-,
D es 1) un enlace covalente,
Y es 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 significa 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 es 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 es 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 es 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 ciclica,
R6 es 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,...



No. 10-151420-00000-0000

Fecha: 2010-12-01 15:48:49

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 166

LISTA DE CHEQUEO
ADMISION A TRAMITE - NUEVAS CREACIONESPATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art. 33 Decisión 486/00

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐Incompleta ☐PATENTE DE INVENCION PCT ☒MODELO DE UTILIDAD PCT ☐Art. 33 Decisión 486/00
Circular Única☒
☒
☒

Indicación que se solicita una PCT

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒Incompleta ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita diseño industrial

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐Incompleta ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020



Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	10 151420
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/003650
	Fecha inicio fase nacional	06/01/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

NO 2201

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

11 FEB. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11