

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 052**

51 Int. Cl.:

C07D 498/08 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)

C07D 498/18 (2006.01)

C07D 498/22 (2006.01)

C07D 515/08 (2006.01)

C07D 515/22 (2006.01)

C07D 273/01 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2013** **E 13700506 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016** **EP 2802591**

54 Título: **Amidas macrocíclicas como inhibidores de proteasas**

30 Prioridad:

11.01.2012 EP 12150740

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

27.05.2016

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

ANSELM, LILLI;
BANNER, DAVID;
BLANC, JEAN-BAPTISTE;
GAUFRETEAU, DELPHINE;
HAAP, WOLFGANG;
HARTMANN, GUIDO;
KUHN, BERND;
LUEBBERS, THOMAS;
PETERS, JENS-UWE y
SPINNLER, BEAT

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 572 052 T3

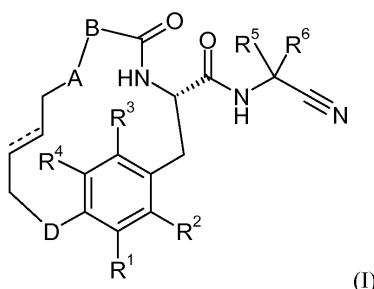
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Amidas macrocíclicas como inhibidores de proteasas

5 La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para la terapia y/o profilaxis en un mamífero, y en particular a compuestos que son inhibidores preferenciales de la cisteína proteasa catepsina, en particular de la cisteína proteasa catepsina L.

10 La invención se refiere en particular a un compuesto de fórmula (I)



en el que

15 A es -O-, -S-, -CH₂-, -NH- o -SO₂-;

B es un anillo carbocíclico de cinco a doce miembros o un anillo heterocíclico de de cinco a doce miembros, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalcoxi, sulfonilo, sulfanilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfanilo, alcoxycarbonilazetidínilo, ciano, azetidínilo o alquilsulfanilo;

20 D es -O-, -S-, -CH₂-, -NH- o -SO₂-;

uno de R¹, R², R³ y R⁴ es hidrógeno y los otros se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo y fenilo;

25 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, fenilo y fenilalquilo;

o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo, pirrolidinilo o piperidinilo; y

30 --- es un enlace sencillo carbono-carbono o un doble enlace carbono-carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.

35 Los compuestos de la invención son inhibidores preferenciales de la cisteína proteasa catepsina (Cat), en particular la catepsina L y son por lo tanto útiles para tratar enfermedades metabólicas como la diabetes y sus complicaciones, por ejemplo la retinopatía diabética y la nefropatía diabética y las enfermedades vasculares como la aterosclerosis, aneurisma de la aorta abdominal, enfermedad arterial periférica, reducción de eventos cardiovasculares en la enfermedad renal crónica y nefropatía diabética y además cáncer, pancreatitis y trastornos inflamatorios.

40 Las catepsinas de mamíferos son de tipo cisteína proteasas implicadas en los pasos clave de los eventos biológicos y patológicos. Las catepsinas se consideran dianas de fármacos manejables, ya que es factible inhibir su actividad enzimática con moléculas pequeñas y son por lo tanto de interés para la industria farmacéutica. Las catepsinas se encuentran principalmente en los compartimentos ácidos de las células, como lisosomas y endosomas. Además, las catepsinas se secretan y actúan en el espacio extracelular, así como en el citoplasma de la célula y en el núcleo. En particular la catepsina L tiene una amplia distribución celular en todos estos compartimentos. Debido al uso de la traducción alternativa iniciada justo corriente abajo de la primera AUG, las formas alternativas de Cat L se generan sin la secuencia líder. Las proteínas truncadas Cat L se dirigen al citoplasma y el núcleo. En base a su localización celular, Cat L realiza diferentes actividades biológicas celulares.

50 Datos de LDLrec (receptor de lipoproteína de baja densidad) y Cat L de ratones deficientes ponen en relieve el papel de la catepsina L en la aterosclerosis, ya que estos ratones muestran un fenotipo aterosclerótico reducido (Kitamoto et al., Circulation 2007, 115: 2065-75). Del mismo modo, los ratones deficientes en Cat L tienen lesiones menos graves en el modelo inducido por elastasa de aneurisma aórtico abdominal (Sun et al, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011, 31: 2500-8). Cat L contribuye a la formación de lesiones vasculares mediante la promoción de la acumulación de células inflamatorias, la angiogénesis, y la expresión de la proteasa. Está implicado en la degradación de la matriz, por ejemplo, elastina y colágeno, como una proteasa secretada, en la muerte celular autofágica como proteasas citoplásmicas (Mahmood et al., J. Biol. Chem. 2011, 286:28858-66) o mediante el procesamiento de los

factores de transcripción como Cux-1 como una proteasa nuclear (Goulet et al., Mol. Cell. 2004, 14: 207-19; Goulet et al, Biol. Chem. 2006, 387: 1285-1293). Las muestras de la enfermedad vascular humana de pacientes con vasculatura aterosclerótica o AAA (aneurisma de aorta abdominal) muestran una fuerte sobreexpresión de Cat L en el tejido enfermo (Liu et al., Atherosclerosis 2006, 184: 302-11).

Las variantes citoplasmáticas de Cat L parecen jugar un papel clave en las enfermedades proteinúricas. El podocito es un tipo de célula clave mantenimiento de la función de barrera de los glomérulos en el riñón. Las señales proinflamatorias como LPS (lipopolisacárido) inducen la expresión de Cat L. Las Cat L citoplasmáticas escinden las proteínas que regulan la plasticidad del citoesqueleto: dinamina y sinaptopodina. Los ratones deficientes de Cat L muestran una reducción de la proteinuria en los modelos de proteinuria aguda (Reiser et al., J. Clin. Invest. 2010, 120: 3421-31; Yaddanapudi et al., J. Clin. Invest. 2011, 121: 3965-80).

Los ratones deficientes de Cat L muestran un fenotipo metabólico reducido cuando se enfrentan a diferentes condiciones diabéticas. Parte del mecanismo es la escisión del receptor de insulina en las células del músculo esquelético (Yang et al., Nat. Cell. Biol. 2007, 9:970-7), pero la degradación de la matriz, así como la escisión de la Cux-1 y su papel en la señalización de la leptina también contribuyen a las funciones metabólicas de Cat L (Stratigopoulos et al., J. Biol. Chem. 2011, 286: 2155-70).

La Cat L también se ha demostrado que está sobreexpresada en una variedad de tipos de cáncer que van desde el cáncer de mama, pulmón, gástrico, colon a melanomas y gliomas. Las funciones celulares de Cat L en la mediación de la apoptosis, reciclaje lisosomal, e invasión celular, hacen que la inhibición de Cat L en el cáncer sea una diana atractiva. La disminución de la adhesión célula-célula por Cat L puede explicarse parcialmente por la escisión de E-cadherina (Gocheva et al., Genes Dev. 2006, 20: 543-56). La escisión de la matriz extracelular también puede liberar factores de crecimiento a partir de la matriz para interactuar con receptores de la superficie celular.

Se puede encontrar más información general en los documentos WO 2009/001129, WO 00/59929 y WO 2007/07704.

En la presente descripción el término "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con 1 a 8 átomos de carbono, en particular un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono y particularmente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal y ramificada C1-C8 son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos, los heptilos isoméricos y los octilos isoméricos, en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y terc-butilo, más particularmente metilo.

El término "cicloalquilo", solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono y particularmente un anillo cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo C3-C8 son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Cicloalquilos particulares son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Ciclopropilo es un cicloalquilo particular.

El término "alcoxi", solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alquil-O- en el que el término "alquilo" tiene el significado dado previamente, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi, en particular, metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi, más particularmente metoxi.

El término "cicloalquiloxi", solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula cicloalquil-O- en el que el término "cicloalquilo" tiene el significado dado previamente, tal como ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.

El término "oxi", solo o en combinación, significa el grupo -O-.

El término "halógeno" o "halo", solo o en combinación, significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Los términos "haloalquilo", "halocicloalquilo" y "haloalcoxi", solo o en combinación, denota un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo y un grupo alcoxi sustituido con al menos un halógeno, en particular sustituido con uno a cinco halógenos, en particular con uno a tres halógenos. Fluoroalquilo es un grupo alquilo sustituido con al menos un átomo de flúor, en particular está sustituido con uno a cinco átomos de flúor, más en particular con uno a tres halógenos. Un haloalquilo particular es trifluorometilo.

El término sulfanilo, solo o en combinación, significa -S-.

El término sulfonilo, solo o en combinación, significa -SO₂-.

El término " anillo carbocíclico de cinco a doce miembros", solo o en combinación, significa un anillo carbocíclico que contiene de cinco a doce átomos de carbono en el anillo, que pueden estar saturados o insaturados, y que está unido al resto del compuesto de fórmula (I) a través de dos átomos en el anillo. Ejemplos de anillos carbocíclicos de cinco a doce miembros son fenilo, naftalenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienilo, indanilo

y 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenilo, en particular fenilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, y más en particular fenilo.

5 El término "anillo heterocíclico de cinco a doce miembros en el anillo", solo o en combinación, significa un anillo carbocíclico que contiene de cinco a doce átomos de carbono en el anillo, que pueden estar saturados o insaturados, que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O o S y está unido al resto del compuesto de fórmula (I) a través de dos átomos en el anillo. Ejemplos de anillos heterocíclicos de cinco a doce miembros en el anillo son pirrolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, indolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, triazolopiridinilo e imidazolopiridinilo, en particular pirrolidinilo, piridinilo y pirimidinilo.

15 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, en particular ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxílico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína. Además estas sales pueden prepararse a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, polimina. El compuesto de fórmula (I) también puede estar presente en forma de iones híbridos. Las sales farmacéuticamente aceptables particularmente preferidas de compuestos de fórmula (I) son las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido metanosulfónico.

30 El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" significa que los compuestos de fórmula general (I) pueden derivatizarse en los grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de convertirse de nuevo a los compuestos parentales in vivo. Ejemplos de tales compuestos incluyen derivados de éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiommetilo y ésteres de pivaloiloximetilo. Adicionalmente, cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de fórmula general (I), similar a los ésteres metabólicamente lábiles, que son capaces de producir los compuestos originales de la fórmula general (I) in vivo, están dentro del alcance de esta invención.

35 Si uno de los materiales de partida o compuestos de la fórmula (I) contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de uno o más pasos de reacción, los grupos protectores apropiados (como por ejemplo los descritos en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 3ª Ed., 1999, Wiley, New York) se pueden introducir antes de los métodos que aplican pasos críticos bien conocidos en la técnica. Tales grupos protectores se pueden eliminar en un paso posterior de la síntesis utilizando métodos estándar descritos en la literatura. Ejemplos de grupos protectores son terc-butoxicarbonilo (Boc), carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbobenciloxi (Cbz) y p-metoxibenciloxicarbonilo (Moz).

45 El compuesto de fórmula (I) puede contener varios centros asimétricos y puede estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

50 El término "átomo de carbono asimétrico" significa un átomo de carbono con cuatro sustituyentes diferentes. De acuerdo con la convención Cahn-Ingold-Prelog, un átomo de carbono asimétrico puede tener la configuración "R" o "S".

La invención se refiere en particular a un compuesto de fórmula (I) en el que:

55 A es -O-, -S-, -CH₂-, -NH- o -SO₂-;

60 B es un anillo carbocíclico de cinco a doce miembros en el anillo o un anillo heterocíclico de de cinco a doce miembros en el anillo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalcoxi, sulfonilo, sulfanilo, cicloalquilsulfonilo y cicloalquilsulfanilo;

D es -O-, -S-, -CH₂-, -NH- o -SO₂-;

65 uno de R¹, R², R³ y R⁴ es hidrógeno y los otros se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo y fenilo;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno y, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, fenilo y fenilalquilo;

o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo, pirrolidinilo o piperidinilo; y es un enlace sencillo carbono-carbono o un doble enlace carbono-carbono;

5 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención se refiere en particular a lo siguiente:

10 Un compuesto de fórmula (I), en donde A es -O-, -S-, -CH₂- o -NH-;

15 Un compuesto de acuerdo de fórmula (I), en el que B es fenilo, fenilo sustituido, pirrolidinilo, pirrolidinilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, 1,2,3,4-tetrahidronafteno, biciclo[4.2.0]octa-1(6), 2,4-trienilo, indanilo o 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno, en el que el fenilo sustituido es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, haloalquilo, azetidino, alquilsulfanilo y ciano, en el que el pirrolidinilo sustituido es pirrolidinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfanilo y cicloalquilsulfonilo, en el que el piridinilo sustituido es piridinilo sustituido con halógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxi o haloalcoxi, y en el que el pirimidinilo sustituido es pirimidinilo sustituido con halógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxi o haloalcoxi;

20

Un compuesto de fórmula (I), en el que B es fenilo, halofenilo, pirrolidinilo, halopirrolidinilo, alquilpirrolidinilo, alcoxifenilo, alquilpirridinilo, haloalquilfenilo, tetrahidronaftilo, azetidilfenilo, cianofenilo o alquilsulfanilfenilo;

25 Un compuesto de fórmula (I), en el que B es fenilo, bromofenilo, clorofenilo, difluorofenilo, metoxifenilo o metilpiridinilo, trifluorometilfenilo, azetidilfenilo, cianofenilo o metilsulfanilfenilo;

30 Un compuesto de fórmula (I), en el que B es fenilo, fenilo sustituido, pirrolidinilo, pirrolidinilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, 1,2,3,4-tetrahidronafteno, biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienilo, indanilo o 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno, en el que el fenilo sustituido es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxi y haloalcoxi, en el que el pirrolidinilo sustituido se pirrolidinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfanilo y cicloalquilsulfonilo, en el que el piridinilo sustituido es piridinilo sustituido con halógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxi o haloalcoxi, y en donde el pirimidinilo sustituido es pirimidinilo sustituido con halógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxi o haloalcoxi;

35

Un compuesto de fórmula (I), en el que B es fenilo, halofenilo, pirrolidinilo, halopirrolidinilo, alquilpirrolidinilo, alcoxifenilo, alquilpirridinilo, haloalquilfenilo o tetrahidronaftilo;

40 Un compuesto de fórmula (I), en el que B es fenilo, bromofenilo, clorofenilo, metoxifenilo o metilpiridinilo;

Un compuesto de fórmula (I), en el que D es -O-;

45 Un compuesto de fórmula (I), en el que uno de R¹ y R⁴ es hidrógeno y el otro es halógeno;

Un compuesto de fórmula (I), en el que uno de R¹ y R⁴ es hidrógeno y el otro es bromo, cloro o yodo;

Un compuesto de fórmula (I), en el que R² y R³ son ambos hidrógeno al mismo tiempo;

50 Un compuesto de fórmula (I), en el que R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo; y

un compuesto de fórmula (I), en el que R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo.

55 La invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:

60 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6(11),7,9,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;

(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-5-oxo-11,16-dioxa-4-aza-triciclo[15.2.2.1*6,10*]docosa-1(20),6,8,10(22),13,17(21),18-heptaeno-3-carboxílico;

65 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-5-oxo-17-oxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil) amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6(11),7,9,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil) amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-17-oxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil) amida del ácido (E)-(S)-18-cloro-5-oxo-11,16-dioxa-4-aza-triciclo[15.2.2.1*6,10*]docosa-1(20),6,8,10(22),13,17(21),18-heptaeno-3-carboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo [16.2.2.0*6,11*]Docosa-1 (21), 6,8,10,18 (22) , 19-hexaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-8-Bromo-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-8-Bromo-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-8,19-dicloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-8,19-dicloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-18-cloro-5-oxo-16-oxa-4,10-diaza-triciclo[15.2.2.0*6,10*]hencosa-1(20),13,17(21),18-tetraeno-3-carboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(3S,8S)-18-cloro-8-fluoro-5-oxo-16-oxa-4,10-diaza-triciclo[15.2.2.0*6,10*]hencosa-1(20),13,17(21),18-tetraeno-3-carboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-18-cloro-8,8-difluoro-5-oxo-16-oxa-4,10-diaza-triciclo[15.2.2.0*6,10*]hencosa-1(20),13,17(21),18-tetraeno-3-carboxílico;
- (1-cianociclopropil)-amida del ácido (E)-(S)-18-cloro-8,8-dimetil-5-oxo-16-oxa-4,10-diazatriciclo[15.2.2.0*6,10*]hencosa-1(20),13,17(21),18-tetraeno-3-carboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-8-metoxi-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-8-metoxi-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-9-metoxi-5-oxo-17-oxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-9-metil-5-oxo-17-oxa-12-tia-4,10-diazatriciclo [16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21), 6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-9-trifluorometil-12,17-dioxa-4-aza-triciclo [16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-17-oxa-4,12-diaza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-ácido carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-9-metoxi-5-oxo-17-oxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-ácido carboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-5-oxo-9-trifluorometil-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-yodo-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (E)-(S)-19-yodo-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico, estereoeje R;
- 65

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (E)-(S)-19-yodo-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico, estereoeje S;
- 5 (3E,12S)-22-cloro-N-(1-cianociclopropil)-14-oxo-2,5,11,12,13,14,16,17,18,19-decahidro-7,10-etenonafto[2,3-b][1,12,5] dioxazaciclohexadecina-12-carboxamida;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-8-cloro-19-yodo-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 10 (12S)-22-cloro-N-(1-cianociclopropil)-14-oxo-2,3,4,5,11,12,13,14,16,17,18,19-dodecahidro-7,10-etenonafto[2,3-b][1,12,5] dioxazaciclohexadecina-12-carboxamida;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-yodo-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6(11),7,9,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-8-cloro-19-yodo-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6(11),7,9,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-8-fluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-9,19-dicloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico ;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-8-trifluorometil-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-8-fluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-9,19-dicloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-5-oxo-8-trifluorometil-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico; y
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (E)-(S)-8-bromo-19-cloro-5-oxo-17-oxa-4,12-diaza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico.
- 40 La invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:
- 3-[(E)-(S)-19-cloro-3-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-8-il] azetidina-1-carboxilato de terc-butílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-8-ciano-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-8-azetidin-3-il-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 50 3-[(S)-19-cloro-3-(il-ciano-ciclopropilcarbamoil)-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaen-8-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-8-azetidin-3-il-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (EZ)-(S)-19-cloro-8,10-difluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-7,8-difluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (Z)-(S)-19-cloro-7,8-difluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 65

- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-8-metilsulfanil-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo [16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-10,19-dicloro-8-fluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo [16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-8-ciano-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-7,8-difluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico; y
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (S)-19-cloro-8-metilsulfanil-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico.
- 15 La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6(11),7,9,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-17-oxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-18-cloro-5-oxo-11,16-dioxa-4-aza-triciclo[15.2.2.1*6,10*]docosa-1(20),6,8,10(22),13,17(21),18-heptaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-8-Bromo-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-8-Bromo-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-8,19-dicloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-8,19-dicloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-8-metoxi-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-8-metoxi-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-9-metil-5-oxo-17-oxa-12-tia-4,10-diaza-triciclo [16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil) amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-8-trifluorometil-12,17-dioxa-4-aza-triciclo [16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico; y
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (S)-19-cloro-5-oxo-8-trifluorometil-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico.
- La invención también se refiere en particular a un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:
- 55 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-8-trifluorometil-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-5-oxo-8-trifluorometil-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-8-azetidin-3-il-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo [16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 65 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-8-azetidin-3-il-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;

(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (EZ)-(S)-19-cloro-8,10-difluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-azatriciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21), 6,8,10,14,18 (22),19-heptaeno-3-carboxílico;

5 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-7,8-difluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-azatriciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19- heptaeno-3-carboxílico;

(1-ciano-ciclopropil) amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-8-metilsulfanil-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo [16.2.2.0*6,11*] docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;

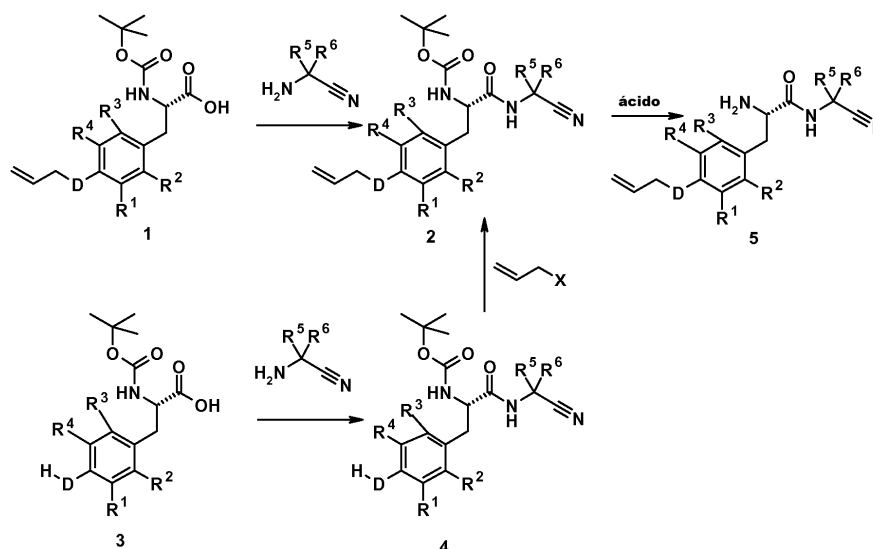
10 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-8-ciano-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno- 3-carboxílico;

(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-7,8-difluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno- 3-carboxílico; y

15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (S)-19-cloro-8-metilsulfanil-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19- hexaeno-3-carboxílico.

20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos para el experto en la técnica, y en particular de acuerdo con las reacciones descritas a continuación.

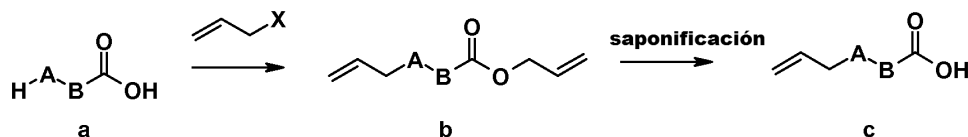
Esquema I



25 R^{1-4} y D son como se definen anteriormente; X es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, OH, mesilato, tosilato, nosilato, brosilato o triflato.

30 Un derivado de aminoácido protegido, como 1 o 3 se hace reaccionar con un derivado de aminoacetonitrilo en presencia de uno de los diversos reactivos de acoplamiento de amida tales como BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT, DCC/HOBT, etc., para proporcionar las correspondientes amidas 2 ó 4. La amida 4 se transfiere a la amida 2 mediante reacción de $X-CH_2-CH=CH_2$ con 4 en presencia de una base o mediante una reacción de Mitsunobu en presencia de un derivado de fosfina tal como PPh_3 etc. La amina 5 se obtiene por reacción de la amida 2 con un ácido apropiado tal como TFA, ácido fórmico, HCl en dioxano, etc., y la posterior extracción básica.

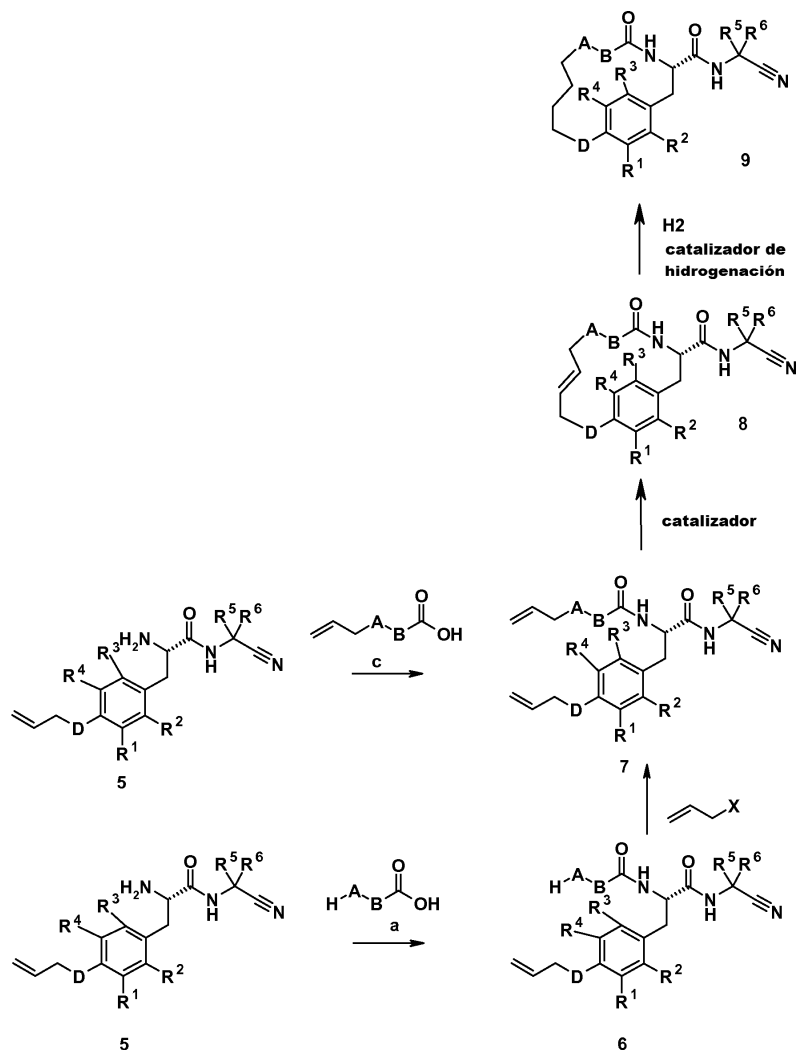
35 Esquema 2



A y B son como se definen anteriormente; X es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, OH, mesilato, tosilato, nosilato, brosilato o triflato.

40 El compuesto b se obtiene por reacción del ácido carboxílico con un $X-CH_2-CH=CH_2$, en presencia de una base o mediante una reacción de Mitsunobu en presencia de un derivado de fosfina tal como PPh_3 etc. El éster b se saponifica posteriormente mediante el tratamiento de b con una base tal como NaOH, KOH, LiOH, etc. para producir los bloques de construcción finales c.

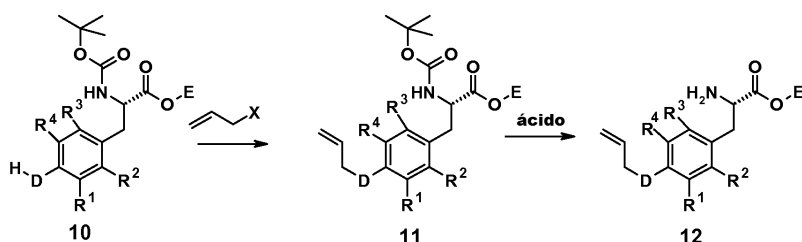
Esquema 3



5 A, B, R¹⁻⁴ y D se definen como antes; X es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, OH, mesilato, tosilato, nosilato, brosilato o triflato; o X es A-Y, en el que Y es el grupo saliente como se ha definido anteriormente. En este último caso A no está presente en el ácido carboxílico utilizado para la reacción de 5 a 6.

10 La amina 5 se hace reaccionar con los derivados de ácido carboxílico a o c para las amidas 6 o 7 en presencia de uno de los diversos reactivos de acoplamiento de amida tales como BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT; DCC/HOBT, etc. La amida 6 se transfiere a la amida 7 por reacción de X-CH₂-CH=CH₂ con 6 en presencia de una base o mediante una reacción de Mitsunobu en presencia de un derivado de fosfina tal como PPh₃ etc. El macrociclo 8 se obtiene mediante el cierre del anillo por metátesis de 7 usando uno de los catalizadores conocidos en la técnica (por ejemplo, Grubbs I, Grubbs II, Grubbs Hoveyda I o II, etc.) con o sin catálisis ácida (Lewis). El macrociclo 9 se obtiene mediante una hidrogenación catalítica del compuesto 8 con hidrógeno bajo presión atmosférica o presión alta y uno de los diversos catalizadores de hidrogenación conocidos en la técnica (por ejemplo, Pd/C; níquel Raney, PtO₂, etc.)

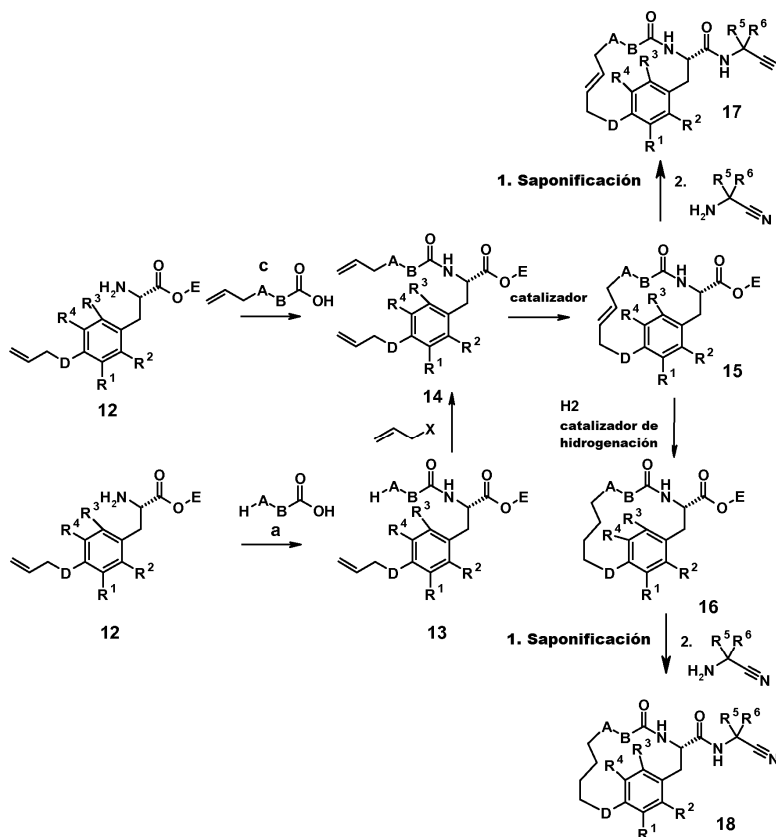
Esquema 4



R¹⁻² y D son como se definen anteriormente; X es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, OH, mesilato, tosilato, nosilato, brosilato o triflato; E es metilo, etilo, propilo, bencilo o isopropilo.

- 5 El derivado de aminoácido protegido ortogonalmente 10 se trata con X-CH₂-CH=CH₂, en presencia de una base o mediante una reacción de Mitsunobu en presencia de un derivado de fosfina tal como PPh₃ etc. para proporcionar el compuesto 11. La escisión del grupo protector de amino por un ácido apropiado tal como TFA, ácido fórmico, HCl en dioxano, etc., y la posterior extracción básica produce la amina libre 12.

Esquema 5

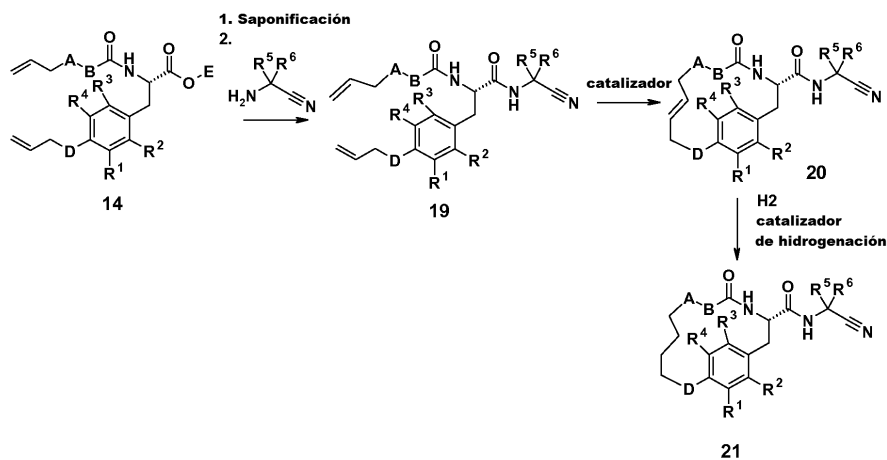


- 10 A, B, R¹⁻⁴ y D se definen como antes; X es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, OH, mesilato, tosilato, nosilato, brosilato o triflato; o X es A-Y, en el que Y es el grupo saliente como se ha definido anteriormente. En este último caso A no está presente en el ácido carboxílico utilizado para la reacción de 12 a 13. E es metilo, etilo, propilo, bencilo o isopropilo.

- 15 La amina 12 se hace reaccionar con los derivados de ácido carboxílico A o C para las amidas 13 o 14 en presencia de uno de los diversos reactivos de acoplamiento de amida tales como BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT, DCC/HOBT, etc. La amida 13 se transfiere a la amida 14 mediante la reacción de X-CH₂-CH=CH₂ con 13 en presencia de una base o mediante una reacción de Mitsunobu en presencia de un derivado de fosfina tal como PPh₃ etc. El macrociclo 15 se obtiene mediante cierre de anillo por metátesis de 14 usando uno de los catalizadores conocidos en la técnica (por ejemplo, Grubbs I, Grubbs II, Grubbs Hoveyda I o II, etc.) con o sin catálisis ácida (Lewis). El macrociclo 16 se obtiene por una hidrogenación catalítica del compuesto 15 con hidrógeno bajo presión atmosférica o presión alta y uno de los diversos catalizadores de hidrogenación conocidos en la técnica (por ejemplo, Pd/C; níquel Raney, PtO₂, etc.). Ambos macrociclos 15 o 16 se saponifican entonces utilizando una base tal como LiOH, NaOH, KOH, etc. en los correspondientes ácidos carboxílicos que luego se hacen reaccionar posteriormente con derivados de aminoacetnitrilo en presencia de uno de los diversos reactivos de acoplamiento de amida tales como BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT, DCC/HOBT, etc. en las amidas macrocíclicas finales 17 y 18.

30

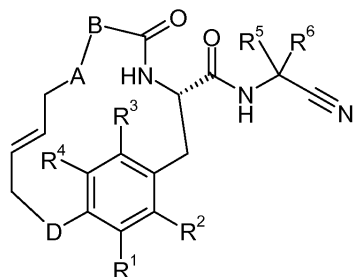
Esquema 6



A, B, R^{1-4} y D se definen como antes; E es metilo, etilo, propilo, bencilo o isopropilo.

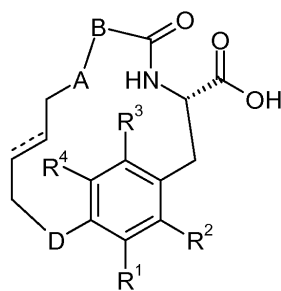
- 5 El compuesto 14 (véase el esquema 5) se saponifica usando una base tal como LiOH, NaOH, KOH, etc. para el correspondiente ácido carboxílico que luego se hace reaccionar con derivados de aminoacetonitrilo en presencia de uno de los diversos reactivos de acoplamiento de amidas tales como BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT; DCC/HOBT, etc., para proporcionar la amida 19. El macrociclo 20 se obtiene mediante el cierre del anillo por metátesis usando uno de los catalizadores conocidos en la técnica (por ejemplo, Grubbs I, Grubbs II, Grubbs Hoveyda I o II, etc.) con o sin catálisis ácida (Lewis). El macrociclo 21 se obtiene por una hidrogenación catalítica del compuesto 20 con hidrógeno bajo presión atmosférica o presión alta y uno de los diversos catalizadores de hidrogenación conocidos en la técnica (por ejemplo, Pd/C; níquel Raney, PtO_2 , etc.)
- 10
- 15 La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende de los siguientes pasos:

(a) la reacción de un compuesto de fórmula (A)



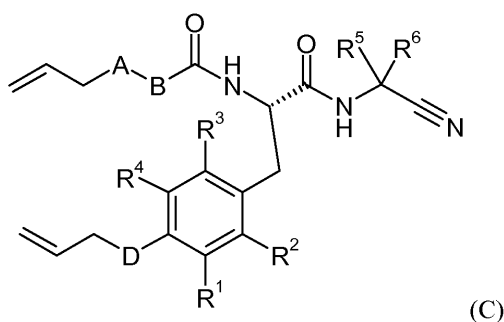
- 20 en presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación;

(B) la reacción de un compuesto de fórmula (B)



- 25 en presencia de $H_2N-CR^5R^6-CN$; o

(c) la reacción de un compuesto de fórmula (C)



en presencia de un catalizador de cierre de anillo por metátesis;

en el que R^1 a R^6 , A, B, D y --- se definen como antes.

En el paso (a), los ejemplos de catalizadores de hidrogenación son Pd/C, níquel Raney, PtO_2 , catalizador de Wilkinson, catalizador de Crabtree y otros catalizadores a base de Fe, Ru o Ir, bien conocidos por el experto.

En el paso (c), los ejemplos de catalizador de cierre de anillo por metátesis son el catalizador de Grubbs I (bencilideno bis(triciclohexilfosfin)diclororutenio), catalizadores de Grubbs II (bencilideno[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(triciclohexilfosfin)rutenio), catalizador de Grubbs Hoveyda I (dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)(triciclohexilfosfin)rutenio (II)) y catalizador de Grubbs Hoveyda II (1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)rutenio).

La invención se refiere además a:

Un compuesto de fórmula (I) para su uso como sustancia terapéuticamente activa;

Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo terapéuticamente inerte; y

Un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento o profilaxis de la diabetes, retinopatía diabética, nefropatía diabética, aterosclerosis, aneurisma de la aorta abdominal, enfermedad arterial periférica, enfermedad renal crónica, nefropatía diabética, cáncer o pancreatitis.

Otra realización de la invención proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen el compuesto de la invención y un vehículo terapéuticamente inerte, diluyente o excipiente, así como métodos de uso de los compuestos de la invención para preparar tales composiciones y medicamentos. En un ejemplo, el compuesto de fórmula (I) se puede formular mezclando a temperatura ambiente en el pH apropiado, y en el grado de pureza deseado, con portadores fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y la concentración del compuesto, pero preferiblemente oscila entre aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de fórmula (I) se formula en un tampón de acetato, a pH 5. En otra realización, se esteriliza el compuesto de fórmula (I). El compuesto se puede almacenar, por ejemplo, como una composición sólida o amorfa, como una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

Las composiciones se formulan, dosifican y administran de una manera consistente con la buena práctica médica. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno particular a tratar, el mamífero particular a tratar, la condición clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de liberación del agente, el método de administración, el calendario de administración, y otros factores conocidos por los médicos.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier medio adecuado, incluyendo la administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal, y si se desea, para el tratamiento local, la administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, o subcutánea.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquier forma administrativa conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, aerosoles, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de carga, y agentes activos adicionales.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen en detalle en, por ejemplo, Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.

Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones pueden también incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, agentes tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumados, agentes aromatizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos por proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o de ayuda en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

La invención se ilustrará ahora por los siguientes ejemplos que no tienen carácter limitante.

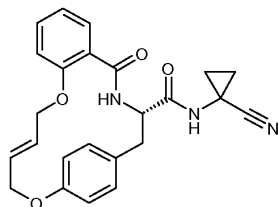
Ejemplos

Abreviaturas:

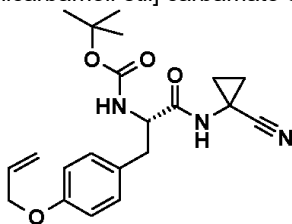
- AcOEt: acetato de etilo;
 ACN: acetonitrilo;
 BOP: hexafluorofosfato de benzotriazolil-N-oxi-tris (dimetilamino) fosfonio;
 BOP-Cl: cloruro de ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico;
 CDI: 1,1'-carbonildiimidazol;
 DCM: diclorometano
 DIEA: diisopropiletilamina;
 DMF: N, N-dimetilformamida;
 EDCI: clorhidrato de N-(3-dimetiainopropil)-N'-etil-carbodiimida;
 Grubbs I: Bencilidenbis (triciclohexilfosfin)diclororutenio;
 Grubbs II: Benciliden[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenilo)-2-imidazolidiniliden]dicloro-(triciclohexilfosfin)rutenio;
 Grubbs Hoveyda I: Dicloro (o-isopropoxifenilometileno) (triciclohexil-fosfin) rutenio (II);
 Grubbs Hoveyda II: 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden]dicloro(o-isopropoxifenilometileno)rutenio;
 HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio;
 HOBT: 1-hidroxibenzotriazol;
 Base de Hunig: etil-diisopropil-amina;
 MeOH: metanol;
 Mes-Cl: cloruro de mesilo;
 Na₂SO₄: sulfato de sodio;
 Nos-Cl: cloruro de 3-nitrobenzenosulfonilo;
 PyBOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinfosfonio;
 TBTU: terafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
 THF: Tetrahidrofurano;
 TFA: ácido trifluoroacético; y
 Tos-Cl: cloruro de tolueno-4-sulfonilo.

Ejemplo 1

(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido del ácido (E)-(S)-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6(11),7,9,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico



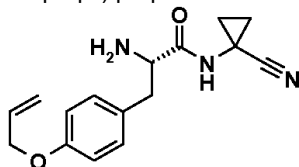
A) [S]-2-(1-(4-aliloxi-fenil) (1-ciano-ciclopropilcarbamoil etil] carbamato de terc-butilo



El ácido (S)-3-(4-(aliloxi)fenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (5 g, 15,6 mmol, Eq: 1,00) se disolvió en DMF (30 ml). HATU (11,8 g, 31,1 mmol, Eq: 2,00), base de Hunig (4,02 g, 5,43 ml, 31,1 mmol, Eq: 2,00) y clorhidrato de 1-

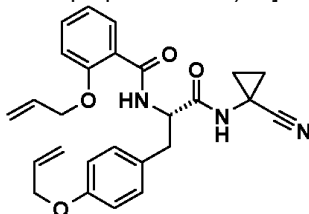
5 amino-1-ciclopropanocarbonitrilo (2,21 g, 18,7 mmol, Eq: 1,20) se añadieron a la suspensión anterior y se agitaron a 25 °C durante 24 h. El mezcla de reacción se vertió en HCl 0,1 M (250 ml) y se extrajo con AcOEt (3 x 75 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El material en bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml), 2 minutos después comenzó a precipitar. La suspensión se filtró. La solución filtrada se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, 80 g, 0% a 90% AcOEt en heptano) para proporcionar un sólido amarillo claro (3,0 g; 50%). m/z = 286,1 [M⁺H-Boc]⁺.

B) (S)-3-(4-aliloxi-fenil)-2-amino-N-(1-ciano-ciclopropil) propionamida



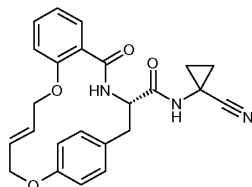
10 Ejemplo 1a) (3 g, 7,78 mmol, Eq: 1,00) se disolvió en ácido fórmico (48,0 g, 40 ml, 1,04 mol, Eq: 134) y se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se ajustó cuidadosamente con una solución acuosa helada de Na₂CO₃ al 10% a pH = 8 y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa acuosa se lavó totalmente 3 veces con CH₂Cl₂, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad para proporcionar un aceite amarillo (2,0 g; 90%). m/z = 286,1 [M⁺H]⁺.

15 C) 2-aliloxi-N-[(S)-2-(4-aliloxi-fenil)-1-(1-ciano-ciclopropilcarbamoyl)etil]benzamida



20 Ejemplo 1B) (150 mg, 526 μmol, Eq: 1,00) se disolvió en DMF (4 ml). se añadieron HATU (400 mg, 1,05 mmol, Eq: 2,00), base de Hunig (136 mg, 184 μl, 1,05 mmol, Eq: 2,00) y ácido 2-(aliloxi) benzoico (112 mg, 631 μmol, Eq: 1,20) a la suspensión y se agitó a 25 °C durante 3 h. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar un sólido de color blanquecino (175 mg; 75%). m/z = 446,3 [M⁺H]⁺.

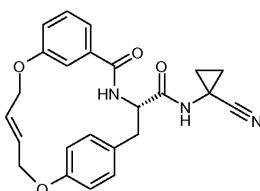
D) (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0 6,11]docosa-1(21),6(11), 7,9,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico



25 En un matraz de 500 ml de dos bocas, el catalizador de Grubbs II (88,0 mg, 104 μmol, Ec: 0,3) se combinó con diclorometano (80 ml) para proporcionar una solución de color marrón claro. La solución se calentó a 50 °C (reflujo) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después el ejemplo 1C) (154 mg, 346 μmol, Eq: 1,00) disuelto en diclorometano seco (40 ml) se transfirió gota a gota a reflujo al matraz mediante una jeringa. Después de completar la adición, el color cambia de color marrón claro a marrón oscuro. La solución se calentó a reflujo con agitación durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de filtro de sílice, y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar un sólido (29 mg; 20%) de color marrón. m/z = 416,0 [M-H]⁻.

35 Ejemplo 2

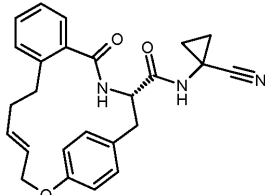
(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-5-oxo-11,16-dioxa-4-aza-triciclo[15.2.2*1*6*10*]docosa-1(20),6,8,10(22),13,17(21),18-heptaeno-3-carboxílico



40 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 1 para proporcionar un sólido de color marrón (6 mg; 7%). m/z = 418,1759 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

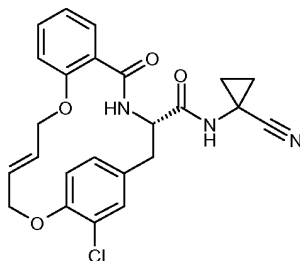
(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-5-oxo-17-oxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0^{6,11}]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico



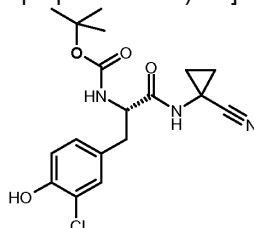
5 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 1 con un tiempo de reacción de 24 h en lugar de 4 h en el último paso para producir un sólido de color blanquecino (3 mg; 2%). $m/z = 416,1973 [M+H]^+$.

Ejemplo 4

10 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0^{6,11}]docosa-1(21),6(11),7,9,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico

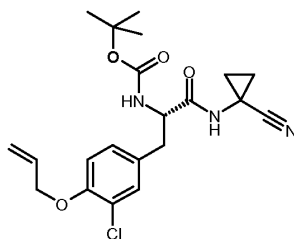


15 A) [S]-2-(1-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-etil]carbamato de terc-butilo



20 El ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)propanoico (3,86 g, 12,2 mmol, Eq: 1,00) se disolvió en DMF (50 ml). Se añadieron a la suspensión obtenida HATU (9,3 g, 24,4 mmol, Eq: 2,00), clorhidrato de 1-amino-1-ciclopropanocarbonitrilo (1,74 g, 14,7 mmol, Eq: 1,20) y base de Hunig (3,16 g, 4,27 ml, 24,4 mmol, Eq: 2,00). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en HCl acuoso 0,1 M (300 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 125 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, 80 g, 0% a 65% AcOEt en n-heptano) para proporcionar un sólido blanco (3,13 g; 67%). $m/z = 378,1 [M-H]^-$.

25 B) [S]-2-(1-(4-aliloxi-3-cloro-fenil)-1-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-etil) carbamato de terc-butilo

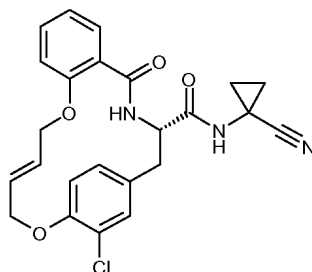


30 Ejemplo 4A) (3,13 g, 8,24 mmol, Eq: 1,00) se disolvió en diclorometano (25 ml) y se añadieron base de Hunig (2,66 g, 3,6 ml, 20,6 mmol, Eq: 2,50) y bromuro de alilo (1,2 g, 856 μL, 9,89 mmol, Eq: 1,2). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 25 °C. Después de eso, se añadió bromuro de alilo adicional (598 mg, 428 μL, 4,94 mmol, Eq: 0,6) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 25 °C. Una vez más, se añadió bromuro de alilo (598 mg, 428 μL, 4,94 mmol, Eq: 0,6) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 40 °C. Después de eso, se añadió bromuro de alilo adicional (598 mg, 428 μL, 4,94 mmol, Eq: 0,6) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 d a 40 °C.

35 La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con solución acuosa de HCl 0,5 N/CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó

mediante cromatografía rápida (gel de sílice, 70 g, 0% a 60% AcOEt en heptano) para proporcionar un sólido blanco (1,9 g; 54%). $m/z = 420,2 [M+H]^+$; $364,0 [M+H-tBu]^+$; $320,0 [M+H-Boc]^+$.

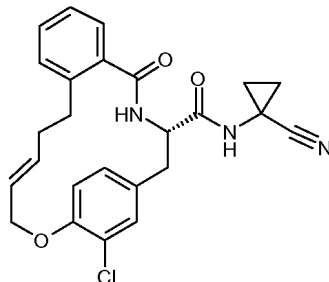
5 C) (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6(11),7,9,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico



10 A partir del ejemplo 4B) el compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 1 para proporcionar un sólido de color blanquecino (3 mg; 2%). $m/z = 416.1973 [M+H]^+$.

Ejemplo 5

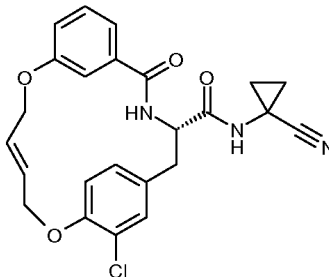
15 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-17-oxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico



20 A partir del ejemplo 4B) el compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 1 para proporcionar un sólido blanquecino (5 mg; 3%). $m/z = 450,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 6

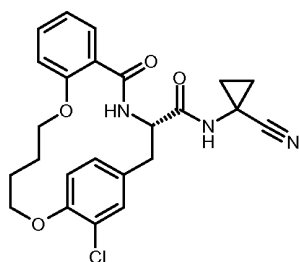
(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-18-cloro-5-oxo-11,16-dioxa-4-aza-triciclo[15.2.2.1*6,10*]docosa-1(20),6,8,10(22),13,17(21),18-heptaeno-3-carboxílico



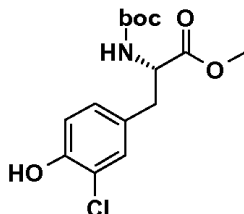
25 A partir del ejemplo 4B) el compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 1 para proporcionar un sólido amarillo claro (75 mg; 35%). $m/z = 450,1 [M+H]^+$.

30 Ejemplo 7

(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico



A) (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-fenil 3-cloro)-propionato de metilo



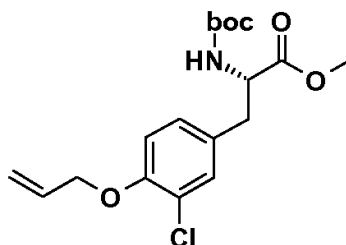
5

En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se combinó sal de (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(3-cloro-4-hidroxi-fenil) propanoato de dicitclohexilamonio (300 mg, 604 μmol , Eq: 1,00) con THF seco (2 ml) para dar una suspensión blanca. Se añadió LiOH hidrato (38,4 mg, 905 μmol , Eq: 1,50) y la mezcla se agitó durante 30 min a 25 $^{\circ}\text{C}$. Entonces se añadió Me_2SO_4 (80,1 mg, 60,7 μl , 604 μmol , Eq: 1,00). La mezcla de reacción se calentó a 80 $^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 2 h. Después de esto, se agitó la mezcla durante 18 horas a 50 $^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con AcOEt (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1x). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, 20 g, n-heptano/AcOEt 4/1, 3/1) para proporcionar un aceite incoloro (132 mg; 66%). $m/z = 330,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 274,1 $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$; 230,2 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$.

10

15

B) (S) -3-(4-aliloxi-3-cloro-fenil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propionato de metilo



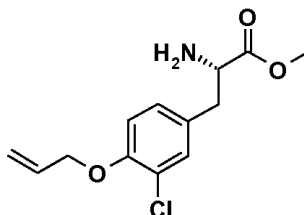
20

En un matraz de fondo redondo de 10 ml, (S)-metil-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)propanoato (120 mg, 364 μmol , Eq: 1,00) se combinó con DCM (4 ml) para proporcionar una solución incolora. Se añadieron base de Hunig (118 mg, 159 μl , 910 μmol , Eq: 2,50) y 3-bromoprop-1-eno (54,5 mg, 39,0 μl , 437 μmol , Eq: 1,20). La mezcla de reacción se calentó a 40 $^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 2 h. Después de que la mezcla se calentó durante 20 horas a 40 $^{\circ}\text{C}$, se añadió bromuro de alilo adicional (1,8 eq) y la mezcla se agitó durante 3 d adicionales a 40 $^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se vertió en HCl acuoso 0,1 M y se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada acuosa de NaHCO_3 (1x) y salmuera (1x). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, 20 g, n-heptano/AcOEt 4/1) para proporcionar un aceite incoloro (100 mg, 74%). $m/z = 370,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 270,3 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$.

25

30

C) (S)-3-(4-aliloxi-3-cloro-fenil)-2-amino-propionato de metilo

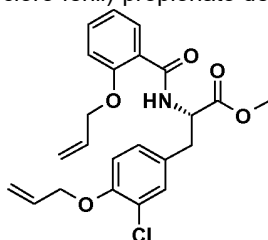


35

En un matraz de fondo redondo de 10 ml, (S)-metil-3-(4-(aliloxi)-3-clorofenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato (90 mg, 243 μmol , Eq: 1,00) se combinó con ácido fórmico (1,12 g, 933 μl , 24,3 mmol, Eq: 100) y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío. La mezcla de reacción se neutralizó con Na_2CO_3

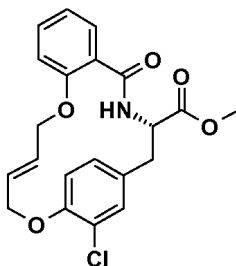
acuoso al 5% y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para proporcionar un aceite incoloro (68 mg; 100%). $m/z = 270,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; $292,1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

D) (S)-2-(2-(aliloxi-benzoilamino) 3-(4-(aliloxi-3-cloro-fenil)-propionato de metilo



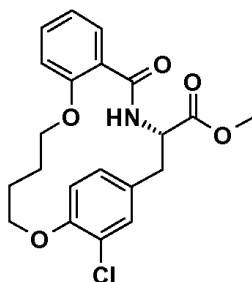
5 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, (S)-metil-3-(4--(aliloxi)-3-clorofenil)-2-aminopropanoato (65 mg, 241 μmol , Eq: 1,00) se combinó con DMF (2 ml) para proporcionar una solución incolora. Se añadieron ácido 2-(aliloxi) benzoico (54,2 mg, 289 μmol , Eq: 1,20), HATU (183 mg, 482 μmol , Eq: 2,00) y base de Hunig (62,3 mg, 84,2 μl , 482 μmol , Eq: 2,00) . La mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM (2x) .La capas orgánicas se combinaron, se lavaron con HCl 0,1 M acuoso (1x), agua (3x), y salmuera (1x). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, 10 g, n-heptano/AcOEt 4/1) para proporcionar un aceite amarillo claro (96 mg; 93%). $m/z = 430,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 E) (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxilato de metilo



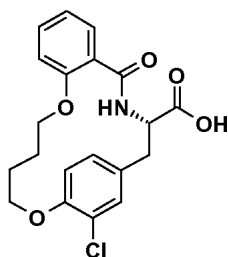
20 En un matraz de tres bocas de 250 ml, se combinó catalizador de Grubbs II (56,3 mg, 66,3 μmol , Eq: 0,30) con DCM seco (50 ml) para proporcionar una solución marrón. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C (reflujo) en atmósfera de argón. (S)-metil-3-(4-(aliloxi)-3-clorofenil)-2-(2-(aliloxi)benzamido)propanoato (95 mg, 221 μmol , Eq: 1,00) disuelto en DCM seco (30 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 50 °C para llevar la reacción hasta su finalización. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, 10 g, n-heptano/AcOEt 4/1, 3/1) para proporcionar un aceite marrón (42 mg; 47%). $m/z = 402,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 F) (S)-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxilato de metilo



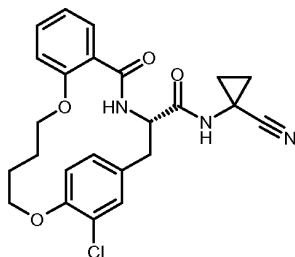
30 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, el ejemplo 7E) (42 mg, 105 μmol , Eq: 1,00) se combinó con AcOEt (2 ml) para proporcionar una solución marrón. Se añadió: Pd/C 10% (11,1 mg, 10,5 μmol , Eq: 0,10). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 22 °C durante 2 h bajo una atmósfera de H_2 . La mezcla de reacción se filtró a través de un papel. Se lavó varias veces con AcOEt y el disolvente se evaporó hasta la sequedad para proporcionar un aceite negro (38 mg; 90%). $m/z = 404,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 G) ácido (S)-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico



5 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, el ejemplo 7F) (38 mg, 94,1 μmol , Eq: 1,00) se combinó con THF (1,5 ml) y agua (1 ml) para proporcionar una solución de color gris. Se añadió: hidrato de hidróxido de litio (1,20 4,79 mg, 113 μmol , Ec). La mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante 3 h bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío. La mezcla de reacción se vertió en HCl acuoso 1 M hasta que se alcanzó pH = 1-2 y después se extrajo con DCM (4x). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para proporcionar una goma marrón (35 mg; 95%). $m/z = 388,1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

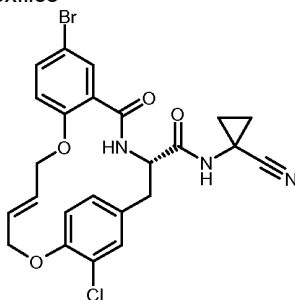
10 H) (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico



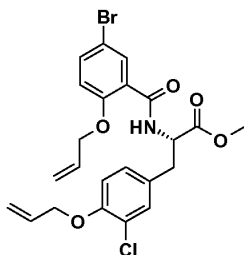
15 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, el ejemplo 7G) (35 mg, 89,8 μmol , Eq: 1,00) se combinó con DMF (1 ml) para proporcionar una solución de color marrón claro. Se añadieron HATU (68,3 mg, 180 μmol , Eq: 2,00), clorhidrato de 1-aminociclo-propanocarbonitrilo (13,0 mg, 108 μmol , Eq: 1,20) y base de Hunig (40,6 mg, 54,9 ml, 314 μmol , Eq: 3,50). La mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3x) y salmuera (1x). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, 10 g, n-heptano/AcOEt 1/1) y HPLC preparativa para proporcionar un polvo de color marrón claro (11 mg; 27%). $m/z = 454,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 8

25 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-8-bromo-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico

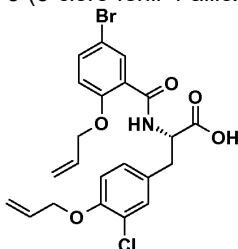


A) (S) -2-(2-aliloxi-5-bromo-benzoilamino)-3-(4-aliloxi-3-cloro-fenil)-propionato de metilo



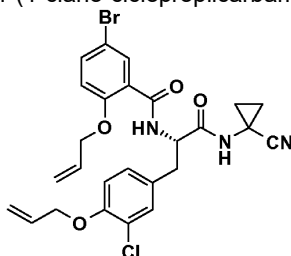
El compuesto se preparó en analogía al ejemplo 7D) para proporcionar un aceite amarillo (72%). $m/z = 510,0502$ $[M+H]^+$.

B) ácido (S)-2-(2-aliloxi-5-bromo-benzoilamino)-3-(3-cloro-fenil-4-aliloxi)-propiónico



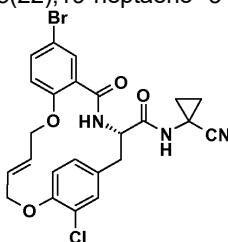
5 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, el ejemplo 8A) (140 mg, 275 μmol , Eq: 1,00) se combinó con THF (1,5 ml) y agua (1,5 ml) para proporcionar una solución incolora. Se añadió hidrato de hidróxido de litio (14,0 mg, 330 mmol, Eq: 1,20). La mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante 24 h en una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío. Después de eso, la mezcla se neutralizó con HCl acuoso (1 N) hasta alcanzar pH = 1-2.
10 Después de esto, la mezcla se extrajo cuatro veces con DCM. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para proporcionar un aceite amarillo (148 mg; 100%). $m/z = 496,0$ $[M+H]^+$.

C) 2-Aliloxi-N-[(S)-2-(4-aliloxi-3-cloro-fenilo)-1-(1-ciano-ciclopropilcarbamoyl)-etil]-5-bromo-benzamida



15 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, el ejemplo 8B) (140 mg, 283 μmol , Eq: 1.00) se combinó con DMF (2 ml) para proporcionar una solución de color amarillo claro. Se añadieron HATU (215 mg, 566 μmol , Eq: 2,00), clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo (40,3 mg, 340 μmol , Eq: 1,20) y base de Hunig (128 mg, 173 μl , 990 μmol , Eq: 3,50). La mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de NaHCO_3 y se extrajo con DCM (dos veces). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con
20 agua (3x) y salmuera (1x). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, 20 g, n-heptano/AcOEt 9/1, 4/1, 2/1) para proporcionar un sólido (40 mg; 25%) de color amarillo. $m/z = 560,0758$ $[M+H]^+$.

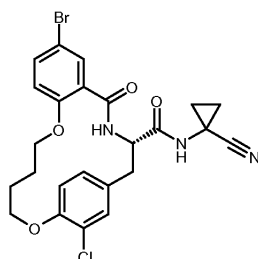
25 D) (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-8-bromo-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-azatriciclo[16.2.2.0^{6,11}]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico



30 En un matraz de tres bocas de 100 ml, Grubbs II (16,4 mg, 19,3 μmol , Eq: 0,30) se combinó con DCM seco (15 ml) para proporcionar una solución marrón. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y el ejemplo 8C) (36 mg, 64,4 μmol , Eq: 1,00) disuelto en DCM (15 ml), se añadió gota a gota muy lentamente (25 min). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, 10 g, n-heptano/AcOEt 2/1, 1/1) para proporcionar un sólido marrón (18 mg, 53%). $m/z = 532,0$ $[M+H]^+$.

35 Ejemplo 9

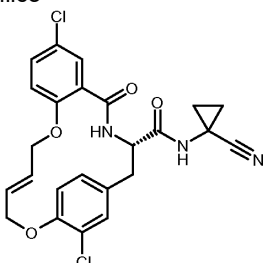
(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-8-bromo-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-azatriciclo[16.2.2.0^{6,11}]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico



5 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, el ejemplo 8D) (15 mg, 28,3 μmol , Eq: 1,00) se combinó con acetato de etilo (1 ml) para proporcionar una solución de color marrón claro. Se añadió: Pd/C 10% (3,01 mg, 2,83 μmol , Eq: 0,10). La mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante 4 h bajo una atmósfera de H_2 . La mezcla de reacción se filtró a través de papel y se lavó varias veces con AcOEt. El filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, 5 g, n-heptano/AcOEt 2/1, 1/1, 1/2) para proporcionar un sólido marrón claro (8 mg; 53%). $m/z = 534,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 10

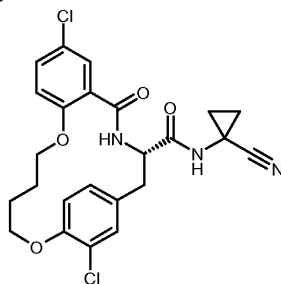
(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-8,19-dicloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 8 para producir un sólido de color marrón (22 mg; 45%). $m/z = 486,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 11

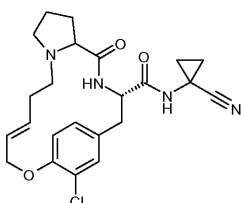
(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-8,19-dicloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico



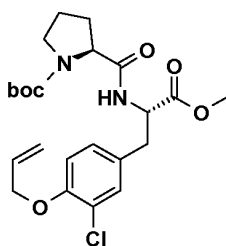
25 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 9 para proporcionar un sólido marrón (9 mg; 56%). $m/z = 488,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 12

30 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-18-cloro-5-oxo-16-oxa-4,10-diaza-triciclo[15.2.2.0*6,10*]hencosa-1(20),13,17(21),18-tetraeno-3-carboxílico

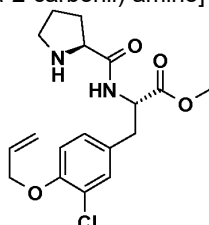


A) (S)-2-[(S)-2-(4-aliloxi-3-cloro-fenil)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



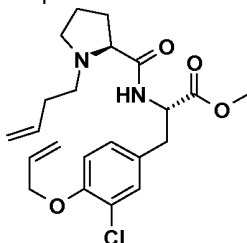
5 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico (279 mg, 1,3 mmol, Eq: 1,00) y (S)-metil-3-(4-(aliloxi)-3-clorofenil)-2-aminopropanoato (350 mg, 1,3 mmol, Eq: 1,00) se combinaron con DMF (6 ml) para proporcionar una solución incolora. Se añadieron HATU (986 mg, 2,59 mmol, Eq: 2,00) y base de Hunig (335 mg, 453 μ l, 2,59 mmol, Eq: 2,00). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3x) y salmuera (1x). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, 20 g, n-heptano/AcOEt 3/1, 2/1) para proporcionar un aceite amarillo (570 mg; 94%). m/z = 467,2 [M+H]⁺; 367,1 [M+H-Boc]⁺.

10 B) (S)-3-(4-aliloxi-3-cloro-fenil)-2-[(S)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-propionato de metilo



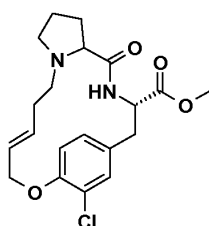
15 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, el ejemplo 12A) (570 mg, 1,22 mmol, Eq: 1,00) se combinó con ácido fórmico (5,62 g, 4,68 ml, 122 mmol, Eq: 100). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 24 h. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío. La mezcla de reacción se basificó con una solución acuosa de Na₂CO₃ al 5% y se extrajo con DCM (4x). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar un aceite amarillo (328 mg; 73%). m/z = 367,1 [M+H]⁺.

20 C) (S)-3-(4-aliloxi-3-cloro-fenil)-2-[(S)-1-but-3-enil-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-propionato de metilo



25 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, el ejemplo 12B) (312 mg, 851 μ mol, Eq: 1,00) se combinó con acetonitrilo (6,00 ml) para proporcionar una solución de color marrón claro. Se añadió base de Hunig (132 mg, 178 μ l, 1,02 mmol, Eq: 1,20) y 4-bromobut-1-eno (141 mg, 106 μ l, 1,02 mmol, Eq: 1,20). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 24 h. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de Na₂CO₃ al 5% y se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (1x) y salmuera (1x). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, 20 g, n-heptano/AcOEt 3/1, 2/1, 1/1) para proporcionar un aceite amarillo (210 mg; 59%). m/z = 421,1 [M+H]⁺.

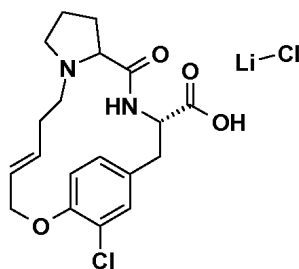
30 D) (E)-(S)-18-cloro-5-oxo-16-oxa-4,10-diaza-triciclo[15.2.2.0*6,10*]hencosa-1(20),13,17(21),18-tetraeno-3-carboxilato de metilo



35

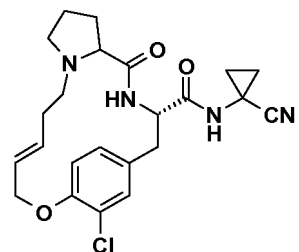
Ejemplo 12C) (100 mg, 238 μmol , Eq: 1,00) se diluyó en DCM desgasificado seco (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió ácido para-toluenosulfónico (12% en ácido acético) (682 mg, 637 μl , 475 μmol , Eq: 2,00). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 30 min. Después de eso, se añadió la solución incolora gota a gota mediante una jeringa (15 min) a una solución de color marrón de catalizador de Grubbs II (60,5 mg, 71,3 μmol , Eq: 0,30) disuelto en DCM desgasificado seco (80 ml) a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de Na_2CO_3 al 5% y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, 20 g, DCM, DCM/MeOH 99/1, 98/2) para proporcionar una goma marrón (81 mg; 87%) como mezcla de epímeros. $m/z = 393,1575$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (mezcla de epímeros).

E) ácido (E)-(S)-18-cloro-5-oxo-16-oxa-4,10-diaza-triciclo[15.2.2.0*6,10*]hencosa-1(20),13,17(21),18-tetraeno-3-carboxílico con cloruro de litio



En un matraz de 10 ml de fondo redondo, el ejemplo 12D) (80 mg, 204 μmol , Eq: 1,00) se combinó con THF (2 ml) y agua (2 ml) para proporcionar una solución marrón. Se añadió a la solución: hidrato de hidróxido de litio (12,9 mg, 305 μmol , Eq:1,50). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío. La fase acuosa restante se neutralizó a $\text{pH} = 1-2$ con HCl acuoso 1N. La mezcla se evaporó hasta la sequedad para proporcionar un sólido (91 mg; 100%) de color marrón. $m/z = 379,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

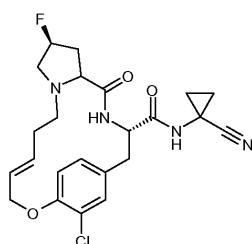
F) (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-18-cloro-5-oxo-16-oxa-4,10-diaza-triciclo[15.2.2.0*6,10*]hencosa-1(20),13,17(21),18-tetraeno-3-carboxílico



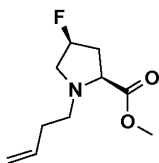
En un matraz de 10 ml, el ejemplo 12E (90 mg) de fondo redondo se combinó con DMF (3 ml) para proporcionar una solución marrón. Se añadieron HATU (162 mg, 427 μmol , Eq: 2,00), clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo (31,0 mg, 256 μmol , la Eq: 1,20) y base de Hunig (138 mg, 187 μl , 1,07 mmol, Eq: 5,00). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3x) y salmuera (1x). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, 10 g, DCM/MeOH 99/1, 98/2) y HPLC preparativa para proporcionar un sólido (7 mg; 8%) de color amarillo. $m/z = 443,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 13

(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(3S,8S)-18-cloro-8-fluoro-5-oxo-16-oxa-4,10-diaza-triciclo[15.2.2.0*6,10*]hencosa-1(20),13,17(21),18-tetraeno-3-carboxílico

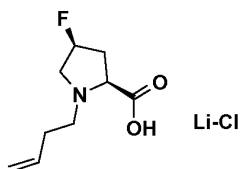


A) (2S,4S)-1-but-3-enil-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxilato de metilo



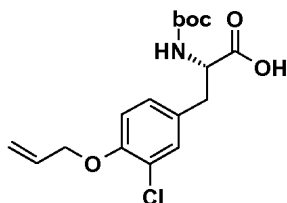
5 En un matraz de 25 ml de fondo redondo, clorhidrato de (2S, 4S)-metil-4 fluoropirrolidina-2-carboxilato de etilo (160 mg, 871 μmol , Eq: 1,00) se combinó con acetonitrilo (3 ml) para proporcionar una suspensión blanca. Se añadieron base de Hunig (282 mg, 380 μl , 2,18 mmol, Eq: 2,50) y 4-bromobut-1-eno (144 mg, 108 μl , 1,05 mmol, Eq: 1,20) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 días. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de Na_2CO_3 al 5% y se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x), las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para proporcionar un líquido amarillo (160 mg; 91%). $m/z = 202,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

B) ácido (2S,4S)-1-but-3-enil-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico; compuesto con cloruro de litio



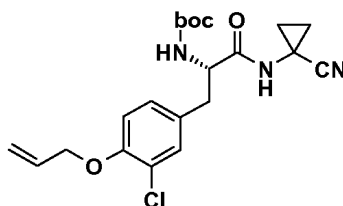
15 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, el ejemplo 13A) (150 mg, 745 μmol , Eq: 1,00) se combinó con THF (1,5 ml) y agua (1,5 ml). Se añadió hidrato de hidróxido de litio (37,9 mg, 894 μmol , Eq: 1,20). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción bruta se concentró a vacío y se acidificó con HCl acuoso 1 N hasta alcanzar $\text{pH} = 1,5$. El producto bruto se evaporó hasta la sequedad para proporcionar un aceite marrón claro (237 mg; 97%). $m/z = 188,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

C) ácido (S)-3-(4-aliloxi-3-cloro-fenil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico



25 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, el ejemplo 7B) (308 mg, 833 μmol , Eq: 1,00) se combinó con THF (3 ml) y agua (5,00 ml) para proporcionar una solución incolora. Se añadió hidrato de hidróxido de litio (42,4 mg, 0,999 mmol, Eq: 1,20). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 25 °C. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío. A continuación, la mezcla de reacción se acidificó a $\text{pH} = 1$ con solución acuosa de HCl 1N. La mezcla se extrajo con DCM (4x). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para proporcionar una goma blanca (286 mg; 97%). $m/z = 354,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

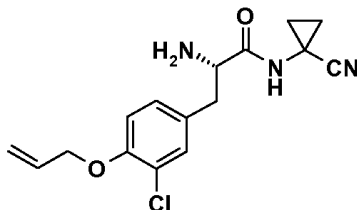
D) [(S)-2-(4-aliloxi-3-cloro-fenil)-1-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-etil]-carbamato de terc-butilo



40 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, el ejemplo 13C) (285 mg, 801 μmol , Eq: 1,00) se combinó con DMF (6 ml) para proporcionar una solución incolora. Se añadieron HATU (609 mg, 1,6 mmol, Eq: 2,00), clorhidrato de 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (115 mg, 961 μmol , la Eq: 1,20) y base de Hunig (362 mg, 490 μl , 2,8 mmol, Eq: 3,50). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3x) y salmuera (1x). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante

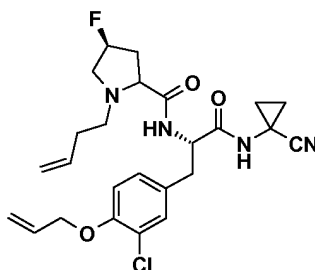
cromatografía rápida (gel de sílice, 20 g, n-heptano/AcOEt 3/1, 2/1) para proporcionar un sólido de color blanquecino (318 mg; 95%). $m/z = 420,2 [M+H]^+$.

E) (S)-3-(4-aliloxi-3-cloro-fenil)-2-amino-N-(1-ciano-ciclopropil) propionamida



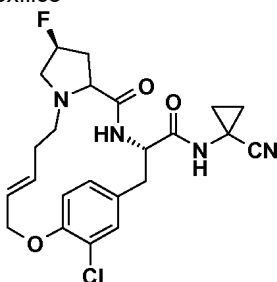
En un matraz de fondo redondo de 10 ml, el ejemplo 13D) (300 mg, 714 μmol , Eq: 1,00) se combinó con ácido fórmico (3,29 g, 2,74 ml, 71,4 mmol, Eq: 100). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de Na_2CO_3 al 5% y se extrajo con DCM (4x). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para proporcionar una goma amarilla (220 mg; 96%). $m/z = 320,1 [M+H]^+$.

F) [(S)-2-(4-aliloxi-3-clorofenil)-1-(1-ciano-ciclopropilcarbamoyl)-etil] amida del ácido (S)-1-but-3-enil-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico



En un matraz de fondo redondo de 10 ml, el ejemplo 13B) (164 mg, 497 μmol , Eq: 1,50) se combinó con DMF (3 ml). se añadieron HATU (252 mg, 663 μmol , Eq: 2,00), ejemplo 13E) (106 mg, 331 μmol , Eq: 1,00) y base de Hunig (150 mg, 203 μl , 1,16 mmol, Eq: 3,50). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de NaHCO_3 y se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3x) y NaCl sat. (1 x). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, 20 g, DCM/MeOH 98/2) para proporcionar un aceite amarillo (119 mg; 73%) como una mezcla de epímeros. $m/z = 489,2 [M+H]^+$.

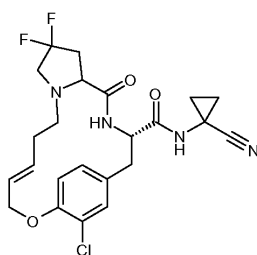
G) (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(3S,8S)-18-cloro-8-fluoro-5-oxo-16-oxa-4,10-diaza-triciclo[15.2.2.0*6,10*]henicosa-1(20),13,17(21),18-tetraeno-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 12D) para proporcionar una goma de color amarillo (3,5 mg; 4%) como una mezcla de epímeros. $m/z = 461,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 14

(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-18-cloro-8,8-difluoro-5-oxo-16-oxa-4,10-diaza-triciclo[15.2.2.0*6,10*]henicosa-1(20),13,17(21),18-tetraeno-3-carboxílico

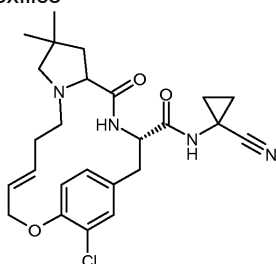


El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 13 para producir un aceite de color amarillo (7 mg; 13%) como una mezcla de epímeros. $m/z = 479.1647 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 15

(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-18-cloro-8,8-dimetil-5-oxo-16-oxa-4,10-diaza-triciclo[15.2.2.0*6,10*]henicosa-1(20),13,17(21),18-tetraeno-3-carboxílico

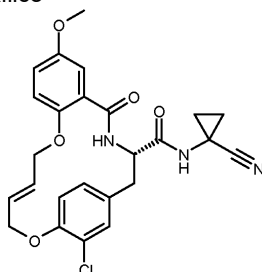


10

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 13 para producir un aceite de color amarillo (7 mg; 13%) como una mezcla de epímeros. $m/z = 471.2156 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 16

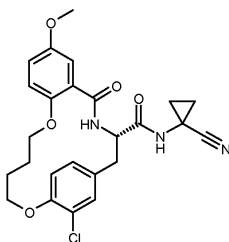
(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-8-metoxi-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico



20 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 8 para producir un sólido de color marrón (49 mg; 52%). $m/z = 482,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 17

25 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-8-metoxi-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico

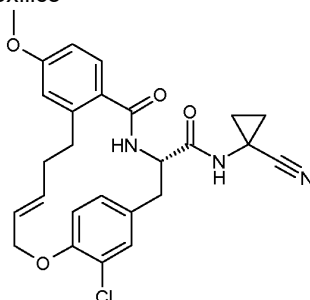


El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 9 para proporcionar un sólido blanquecino (23 mg; 64%). $m/z = 484,4 [M+H]^+$.

30

Ejemplo 18

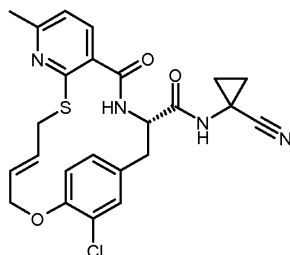
(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-9-metoxi-5-oxo-17-oxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 8 a partir del ácido 2-(but-3-enil)-4-metoxibenzoico para proporcionar un sólido marrón (43 mg; 48%). $m/z = 480,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 19

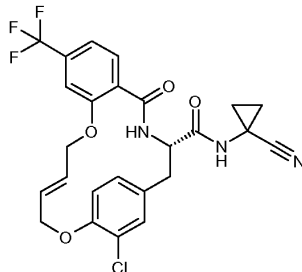
- 10 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-9-metil-5-oxo-17-oxa-12-tia-4,10-diaza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21), 6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico



- 15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 8 a partir de ácido 2-(alilitio)-6-metilnicotínico con la excepción de la macrociclación: en un matraz de fondo redondo de 10 ml, (S)-N-(3-(4-(aliloxi)-3-clorofenil)-1-(1-cianociclopropilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-(alilitio)-6-metilnicotinamida (50 mg, 97,8 μmol , Eq: 1,00) se combinó con DCM desgasificado seco (50 ml) en atmósfera de argón y se añadió isopropóxido de titanio (IV) (16,7 mg, 17,2 μl , 58,7 μmol , Eq: 0,60). Esta solución se añadió gota a gota (20 min) a una solución de Grubbs II (24,9 mg, 29,4 μmol , Eq: 0,30) disuelto en DCM seco desgasificado (35 ml) en atmósfera de argón a 50 °C (reflujo). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 3 días bajo atmósfera de argón. El material en bruto se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, 20 g, n-heptano/AcOEt 2/1, 1/1) para proporcionar un sólido (4 mg; 6%) de color marrón. $m/z = 483,0 [M+H]^+$.
- 20

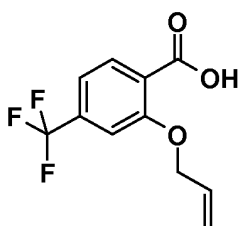
Ejemplo 20

- 25 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-9-trifluorometil-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18 (22),19-heptaeno-3-carboxílico



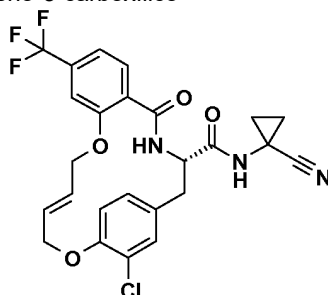
A) ácido 2-(aliloxi)-4-(trifluorometil) benzoico

30



En un matraz de fondo redondo de 25 ml, ácido 2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzoico (300 mg, 1,46 mmol, Eq: 1,00) se combinó con acetonitrilo (3,00 ml). Se añadieron K_2CO_3 (503 mg, 3,64 mmol, Eq: 2,50) y 3-bromoprop-1-eno (2,50 mg, 3,25 mmol, Ec). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 3 h. El disolvente se evaporó. La mezcla de reacción bruta se vertió en agua y se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. Se recuperó 2-aliloxi-4-trifluorometil-benzoato de alilo (433 mg). El producto bisalquilado crudo se combinó con etanol (2,5 ml) y agua (0,5 ml) y se añadió hidróxido de sodio (2,00 mg, 2,91 mmol, Eq). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío. La mezcla de reacción se trató con solución acuosa 1 M de HCl hasta alcanzar pH = 1-2. Después de eso, la mezcla se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido amarillo claro (296 mg; 83% dos etapas). $m/z = 245,2 [M-H]^-$.

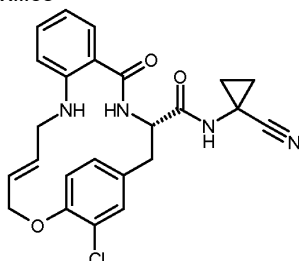
B) (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido E)-(S)-19-cloro-5-oxo-9-trifluorometil-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18 (22),19-heptaeno-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 8 a partir del ejemplo 20A) para proporcionar un sólido marrón (112 mg; 49%). $m/z = 520,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 21

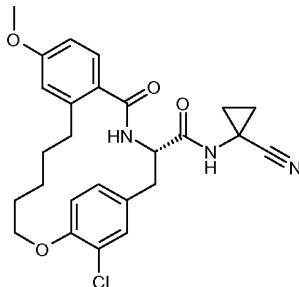
(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-17-oxa-4,12-diaza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 19 a partir de ácido 2-alilamino-benzoico para producir un sólido de color gris claro (5 mg; 9%). $m/z = 451,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 22

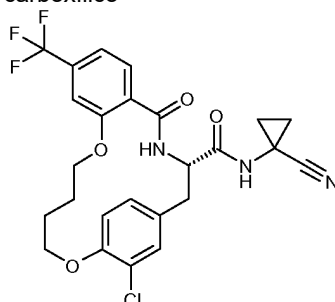
(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-9-metoxi-5-oxo-17-oxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 9 a partir del ejemplo 18 para proporcionar un sólido blanquecino (10 mg; 33%). $m/z = 482,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 23

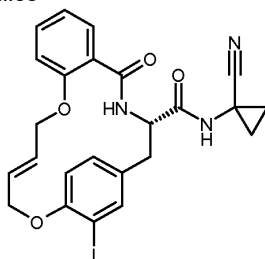
(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-5-oxo-9-trifluorometil-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 9 a partir del ejemplo 20 para proporcionar un sólido gris (20 mg; 22%). $m/z = 522,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 24

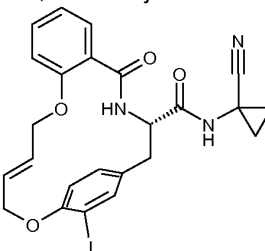
10 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-yodo-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 4 para proporcionar un sólido marrón (130 mg; 41%) como una mezcla atropisomérica. $m/z = 544,1 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 25

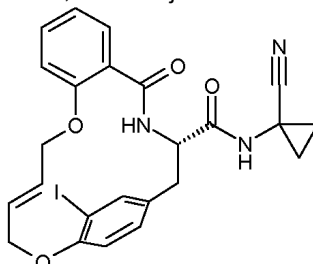
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (E)-(S)-19-yodo-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico, estereoeje R



20 El compuesto del título se obtuvo después de la cromatografía quiral para proporcionar un sólido de color blanquecino (2 mg; 17%). $m/z = 544,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 26

25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (E)-(S)-19-yodo-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico, estereoeje S

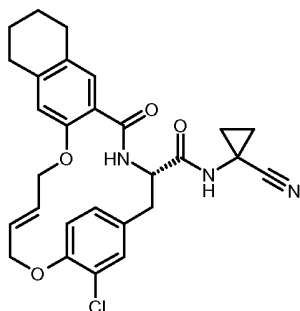


El compuesto del título se obtuvo después de la cromatografía quiral para proporcionar un sólido de color blanquecino (2 mg; 17%). $m/z = 544,1 [M+H]^+$.

30

Ejemplo 27

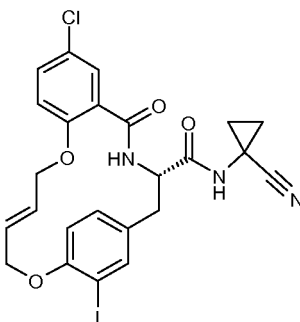
(3E,12S)-22-cloro-N-(1-cianociclopropil)-14-oxo-2,5,11,12,13,14,16,17,18,19-decahidro-7,10-etenonafto[2,3-b][1,12,5]dioxazaciclohexadecina-12-carboxamida



5 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 20 a partir de ácido 3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico para producir un sólido (58 mg; 33%) de color marrón. $m/z = 506,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 28

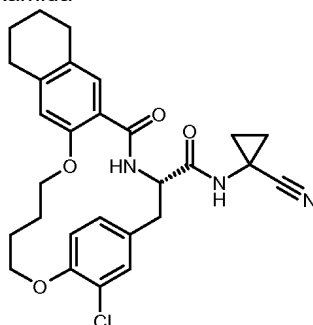
10 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-8-cloro-19-yodo-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 20 a partir de ácido 2-aliloxi-4-cloro-benzoico para producir un sólido de color marrón (62 mg; 55%). $m/z = 578,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 29

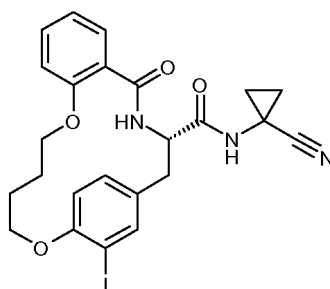
20 (12S)-22-cloro-N-(1-cianociclopropil)-14-oxo-2,3,4,5,11,12,13,14,16,17,18,19-dodecahidro-7,10-etenonafto[2,3-b][1,12,5]dioxazaciclohexadecina-12-carboxamida



25 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 9 a partir del ejemplo 27 para proporcionar un sólido marrón claro (20 mg; 50%). $m/z = 508,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 30

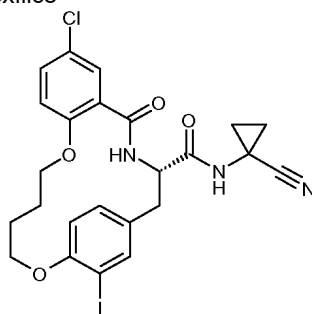
30 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-yodo-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6(11),7,9,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico



5 El ejemplo 24 (20 mg, 36,8 μmol , Eq: 1,00) y níquel Raney (9,99 mg, 79,1 μmol , Eq: 2,15) se combinaron con acetato de etilo (2 ml) y se agitaron bajo una atmósfera de hidrógeno a 50 °C y 10 bar durante 20 h. La mezcla de reacción bruta se filtró y se evaporó hasta la sequedad para proporcionar un sólido marrón claro (17 mg; 68%) como mezcla de atropisómeros. $m/z = 544,0741 [M+H]^+$.

Ejemplo 31

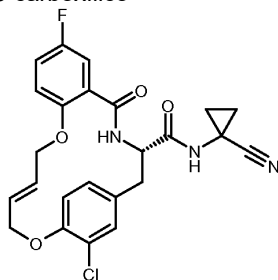
10 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-8-cloro-19-yodo-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6(11),7,9,18(22),19-hexaeno- 3-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 30 a partir del Ejemplo 24 para proporcionar un sólido marrón (17 mg; 68%) como mezcla de atropisómeros. $m/z = 578,0352 [M+H]^+$.

Ejemplo 32

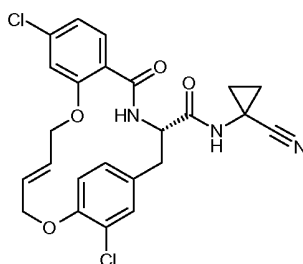
20 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-8-fluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno- 3-carboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 20 a partir de ácido 5-fluoro-2-hidroxi-benzoico para producir un sólido de color marrón (98 mg; 57%). $m/z = 470,4 [M+H]^+$.

25 Ejemplo 33

(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-9,19-dicloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno- 3-carboxílico

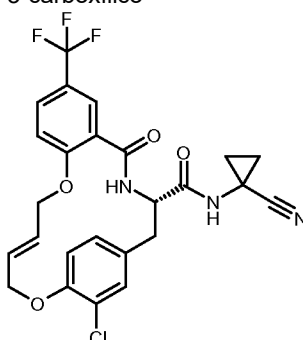


El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 20 a partir de ácido 2-aliloxi-4-cloro-benzoico para producir un sólido de color marrón (92 mg; 41%). $m/z = 486,3 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 34

(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-8-trifluorometil-12,17-dioxa-4-azatriciclo-[16.2.2.0*6,11*] docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico



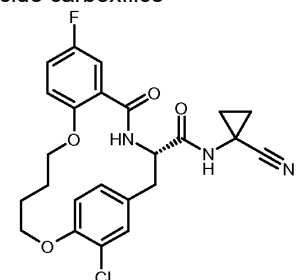
10

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 20 a partir de ácido 2-aliloxi-5-trifluorometil-benzoico para producir un sólido de color marrón (92 mg; 36%). $m/z = 520,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 35

15

(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-8-fluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*] docosa1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-ácido carboxílico



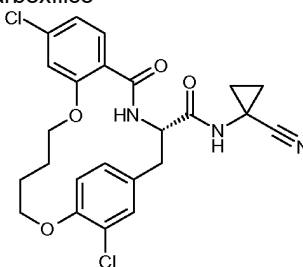
20

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 9 a partir del ejemplo 32 para proporcionar un sólido marrón claro (20 mg; 62%). $m/z = 472,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 36

25

(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-9,19-dicloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*] docosa1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico

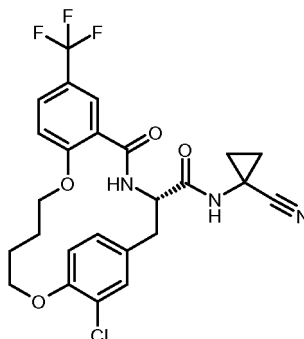


El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 9 a partir del ejemplo 33 para proporcionar un sólido marrón claro (29 mg; 72%). $m/z = 488,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 37

(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-5-oxo-8-trifluorometil-12,17-dioxa-4-azatriciclo-[16.2.2.0*6,11*] docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico

5

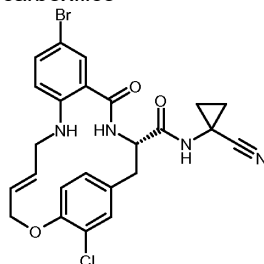


El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 9 a partir del ejemplo 34 para proporcionar un sólido marrón claro (39 mg; 86%). $m/z = 522,4 [M+H]^+$.

10

Ejemplo 38

(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-8-bromo-19-cloro-5-oxo-17-oxa-4,12-diaza-triciclo[16.2.2.0*6,11*] docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico



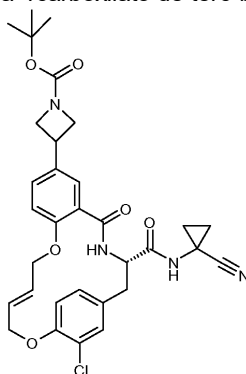
15

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 19 a partir de ácido 2-alilamino-5-bromo-benzoico para proporcionar un sólido marrón claro (8 mg; 4%). $m/z = 531,0610 [M+H]^+$.

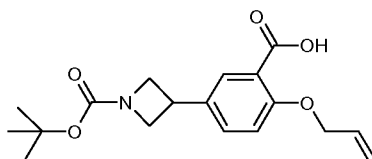
Ejemplo 39

20

3-[(E)-(S)-19-cloro-3-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-5-oxo-12,17-dioxa-4-azatriciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaen-8-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

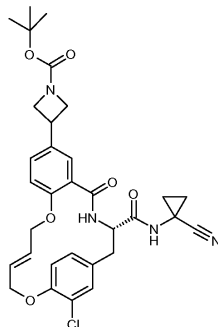


25 A) 3-(4-aliloxi-3-carboxi-fenil)-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



El ejemplo 39A) se preparó en analogía al ejemplo 20A) a partir de 3-(3-carboxi-4-hidroxi-fenil)-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro (18 mg; 100%). $m/z = 332,3 [M-H]^-$.

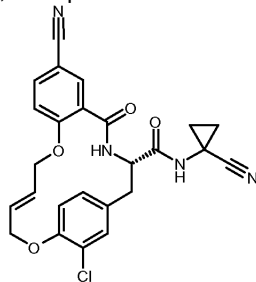
- 5 B) 3-[(E)-(S)-19-cloro-3-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-5-oxo-12,17-dioxa-4-azatriciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaen-8-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 10 El ejemplo 39B se preparó en analogía con los métodos descritos para los Ejemplos 8C-D) a partir del ejemplo 13E) y el ejemplo 39A) para producir el compuesto del título como un sólido marrón (104 mg; 50%). $m/z = 607,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 40

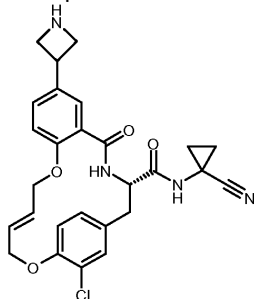
- 15 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido del ácido (E)-(S)-19-cloro-8-ciano-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo [16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptano-3-carboxílico



- 20 El ejemplo 40 se preparó en analogía con los métodos descritos para los Ejemplos 8C-D) a partir del ejemplo 13E) y ácido 2-aliloxi-5-ciano-benzoico (preparado en analogía con el ejemplo 20A)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón (104 mg; 50%). $m/z = 607,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 41

- 25 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido del ácido (E)-(S)-8-azetidina-3-il-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-azatriciclo [16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptano-3-carboxílico

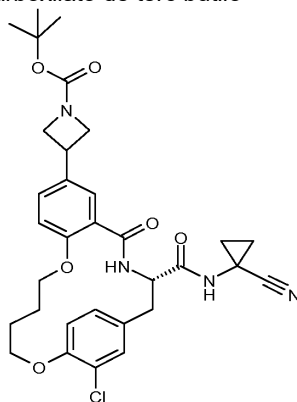


- 30 En un matraz de fondo redondo de 5 ml, el ejemplo 39B) (20 mg, 32,9 μmol , Eq: 1,00) se combinó con ácido fórmico (227 mg, 190 μl , 4,94 mmol, Eq: 150). La mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de Na_2CO_3 al 5% hasta alcanzar pH = 10-12 y se extrajo con DCM (4 x 50 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío.

- 35 El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 5 g, DCM/MeOH 98/2, 9/1, DCM/MeOH/ NH_4OH 90/9/1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro (10 mg; 60%). $m/z = 507,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 42

3-[(S)-19-cloro-3-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaen-8-il]-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

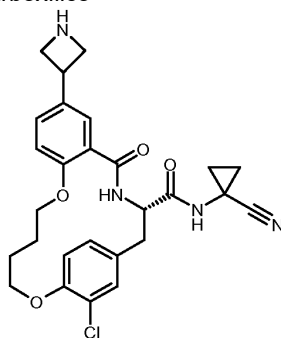


5

El ejemplo 42 se preparó en analogía al ejemplo 9 para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón como una mezcla de atropisómeros (68 mg; 94%). $m/z = 609,2 [M+H]^+$.

10 Ejemplo 43

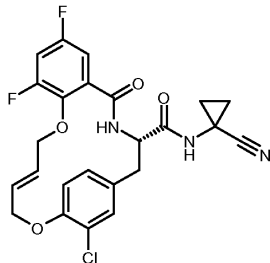
(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-8-azetidín-3-il-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico



15 El ejemplo 43 se preparó en analogía al ejemplo 41 a partir del ejemplo 42 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco como una mezcla de atropisómeros (22 mg; 53%). $m/z = 509,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 44

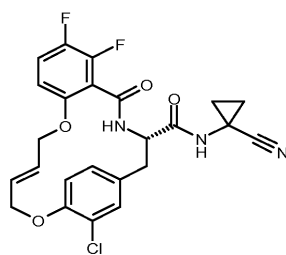
20 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (EZ)-(S)-19-cloro-8,10-difluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-azatriciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico



25 El ejemplo 44 se preparó en analogía con los métodos descritos para los Ejemplos 8C-D) a partir del ejemplo 13E) y ácido 2-aliloxi-3,5-difluoro-benzoico (preparado en analogía con el ejemplo 20A)) para producir el compuesto del título como un sólido marrón (13 mg; 8%). $m/z = 488,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 45

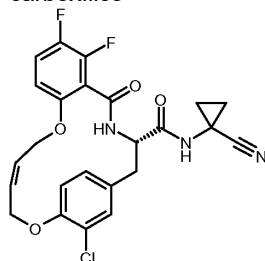
30 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-7,8-difluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-azatriciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico



5 El ejemplo 45 se preparó en analogía con los métodos descritos para los Ejemplos 8C-D) a partir del ejemplo 13E) y ácido 6-aliloxi-2,3-difluoro-benzoico (preparado en analogía con el ejemplo 20A)) para producir el título compuesto como un sólido marrón (41 mg; 25%). $m/z = 488,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 46

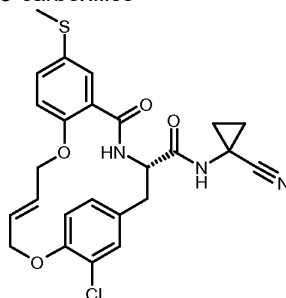
10 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (Z)-(S)-19-cloro-7,8-difluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-azatriciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico



El ejemplo 46 se obtuvo como un subproducto durante toda la síntesis del ejemplo 45 para producir el compuesto del título como un sólido marrón (24 mg; 15%). $m/z = 488,2 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 47

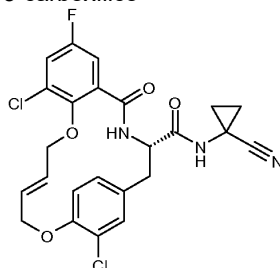
(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-8-metilsulfanil-5-oxo-12,17-dioxa-4-azatriciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico



20 El ejemplo 47 se preparó en analogía con los métodos descritos para los Ejemplos 8C-D) a partir del ejemplo 13E) y ácido 2-aliloxi-5-metilsulfanil-benzoico (preparado en analogía con el ejemplo 20A)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón (58 mg; 54%). $m/z = 498,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 48

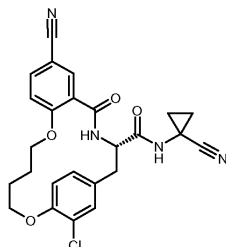
25 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-10,19-dicloro-8-fluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-azatriciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico



30 El ejemplo 48 se preparó en analogía con los métodos descritos para los Ejemplos 8C-D) a partir del ejemplo 13E) y ácido 2-aliloxi-3-cloro-5-fluoro-benzoico (preparado en analogía con el ejemplo 20A)) para producir el compuesto del título como una mezcla de atropisómeros y como sólido marrón (5 mg; 3%). $m/z = 504,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 49

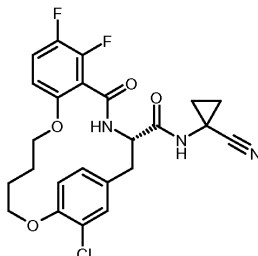
(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-8-ciano-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico



El ejemplo 49 se preparó en analogía al ejemplo 9 a partir del ejemplo 40 para producir el compuesto del título como un sólido de color marrón (6 mg; 45%). $m/z = 477, 1343 [M-H]^-$.

Ejemplo 50

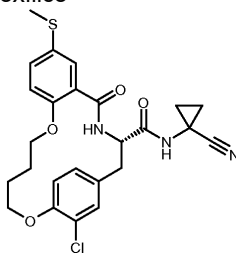
(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-7,8-difluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico



[0220] Ejemplo 50 se preparó en analogía al ejemplo 9 a partir del ejemplo 45 para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón como una mezcla de atropisómeros (18 mg; 45%). $m/z = 490.1339 [M+H]^+$.

Ejemplo 51

(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-8-metilsulfanil-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico



El ejemplo 51 se preparó en analogía al ejemplo 9 a partir del ejemplo 47 para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón como una mezcla de atropisómeros (3,3 mg; 9%). $m/z = 500, 1404 [M+H]^+$.

Ejemplo 52

Ensayo de inhibición de la enzima catepsina

La actividad enzimática se mide observando el aumento de la intensidad de fluorescencia causada por la escisión de un sustrato de péptido que contiene un fluoróforo cuya emisión está apantallada en el péptido intacto.

Tampón de ensayo: fosfato de potasio 100 mM pH 6,5, EDTA-Na 5 mM, Triton X-100 0,001%, DDT 5 mM.

Las enzimas (todos a 1 nM): catepsina S, K, B, y L humana y de ratón.

Sustrato (20 μ M): Z-Val-Val-Arg-AMC, a excepción de Cat K que utiliza Z-Leu-Arg-AMC (ambos de Bachem).

Z = benciloxicarbonilo.

AMC = 7-amino-4-metil-cumarina.

Volumen final: 100 µl.

5 Excitación 360 nm, emisión 465 nm.

Se añade la enzima a las diluciones de sustancias en placas de microtitulación de 96 pocillos y se inicia la reacción con el sustrato. La emisión de fluorescencia se mide durante 20 minutos, tiempo durante el cual se observa un aumento lineal en la ausencia de inhibidor. se calculan las CI_{50} por métodos estándar. Los resultados se expresan en mM en la siguiente tabla.

10

En el ensayo anterior, los compuestos de acuerdo con la invención tienen un CI_{50} para la catepsina L, que es de entre 0,00001 y 200 µM. La CI_{50} para los compuestos particulares está entre 0,00001 y 100 µM, más particularmente entre 0,00001 y 80 µM.

15

Además, los compuestos particulares de la invención tienen una selectividad para la inhibición de la catepsina L sobre las otras catepsinas, y en particular sobre la catepsina S, de más de 10 veces.

20

Los resultados obtenidos para los compuestos seleccionados de fórmula (I) en el ensayo de la catepsina L anterior se muestran en la siguiente tabla.

| Ejemplo | CI_{50} (µM) | Ejemplo CI_{50} | (µM) |
|---------|----------------|-------------------|--------|
| 1 | 0,0885 | 27 | 0,016 |
| 2 | 0,23 | 28 | 0,011 |
| 3 | 0,077 | 29 | 0,013 |
| 4 | 0,0138 | 30 | 0,181 |
| 5 | 0,0096 | 31 | 0,012 |
| 6 | 0,032 | 32 | 0,016 |
| 7 | 0,0962 | 33 | 0,073 |
| 8 | 0,0248 | 34 | 0,009 |
| 9 | 0,01 | 35 | 0,023 |
| 10 | 0,0103 | 36 | 0,05 |
| 11 | 0,0116 | 37 | 0,009 |
| 12 | 0,878 | 38 | 0,01 |
| 13 | 0,9482 | 39 | 0,0262 |
| 14 | 6,0635 | 40 | 0,0069 |
| 15 | 0,1676 | 41 | 0,0052 |
| 16 | 0,0114 | 42 | 0,0255 |
| 17 | 0,0104 | 43 | 0,0031 |
| 18 | 0,0547 | 44 | 0,0092 |
| 19 | 0,026 | 45 | 0,0043 |
| 20 | 0,0477 | 46 | 0,054 |
| 21 | 0,054 | 47 | 0,0016 |
| 22 | 0,1184 | 48 | 0,1386 |
| 23 | 0,05 | 49 | 0,0183 |
| 24 | 0,1638 | 50 | 0,0135 |
| 25 | 0,2356 | 51 | 0,0016 |
| 26 | 0,1391 | | |

Ejemplo A

25 Se pueden fabricar de una manera convencional los comprimidos recubiertos con película que contienen los siguientes ingredientes:

| Ingredientes | Por comprimido | |
|-----------------------------|----------------|----------|
| Núcleo: | | |
| Compuesto de fórmula (I) | 10,0 mg | 200,0 mg |
| Celulosa microcristalina | 23,5 mg | 43,5 mg |
| Lactosa hidratada | 60,0 mg | 70,0 mg |
| Povidona K30 | 12,5 mg | 15,0 mg |
| Glicolato de almidón sódico | 12,5 mg | 17,0 mg |
| Estearato de magnesio | 1,5 mg | 4,5 mg |
| (Peso del núcleo) | 120,0 mg | 350,0 mg |
| Capa de película: | | |

ES 2 572 052 T3

| | | |
|------------------------------|--------|--------|
| Hidroxipropil metil celulosa | 3,5 mg | 7,0 mg |
| Polietilenglicol 6000 | 0,8 mg | 1,6 mg |
| Talco | 1,3 mg | 2,6 mg |
| Óxido de hierro (amarillo) | 0,8 mg | 1,6 mg |
| Dióxido de titanio | 0,8 mg | 1,6 mg |

5 El ingrediente activo se tamiza y se mezcla con celulosa microcristalina y la mezcla se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla entonces con glicolato de almidón sódico y estearato de magnesio y se comprime para obtener núcleos de 120 o 350 mg respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución acuosa/suspensión del recubrimiento de película anteriormente mencionado.

Ejemplo B

10 Se pueden fabricar de una manera convencional las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes:

| Ingredientes | Por cápsula |
|--------------------------|-------------|
| Compuesto de fórmula (I) | 25,0 mg |
| Lactosa | 150,0 mg |
| Almidón de maíz | 20,0 mg |
| Talco | 5,0 mg |

Los componentes se tamizan y se mezclan y se introducen en cápsulas de tamaño 2.

15 Ejemplo C

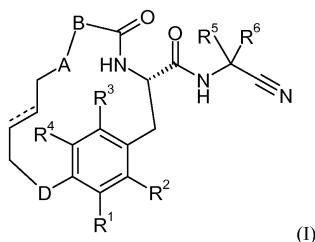
Las soluciones para inyección pueden tener la siguiente composición:

| | |
|----------------------------------|-----------------|
| Compuesto de fórmula (I) | 3,0 mg |
| Polietilenglicol 400 | 150,0 mg |
| Ácido acético | cs hasta pH 5,0 |
| Agua para soluciones inyectables | hasta 1,0 ml |

20 El ingrediente activo se disuelve en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (parte). El pH se ajusta a 5,0 por adición de ácido acético. El volumen se ajusta a 1,0 ml por adición de la cantidad restante de agua. La solución se filtra, se llena en viales usando un exceso apropiado y se esteriliza.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5 en el que

A es -O-, -S-, -CH₂-, -NH- o -SO₂-;

10 B es un anillo carbocíclico de cinco a doce miembros o un anillo heterocíclico de de cinco a doce miembros, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalcoxi, sulfonilo, sulfanilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfanilo, alcocixarbonilazetidínilo, ciano, azetidínilo o alquilsulfanilo;

15 D es -O-, -S-, -CH₂-, -NH- o -SO₂-;

uno de R¹, R², R³ y R⁴ es hidrógeno y los otros se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo y fenilo;

20 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, fenilo y fenilalquilo;

o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo, pirrolidinilo o piperidinilo; y

---- es un enlace sencillo carbono-carbono o un doble enlace carbono-carbono;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es -O-, -S-, -CH₂- o -NH-.

30 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que B es fenilo, fenilo sustituido, pirrolidinilo, pirrolidinilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, 1,2,3,4-tetrahidronafteno, biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienilo, indanilo o 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno, en el que el fenilo sustituido es un fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, haloalquilo, azetidínilo, alquilsulfanilo y ciano, en el que el pirrolidinilo sustituido es un pirrolidinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfanilo y cicloalquilsulfonilo, en el que el piridinilo sustituido es un piridinilo sustituido con halógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxi o haloalcoxi, y en el que el pirimidinilo sustituido es un pirimidinilo sustituido con halógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxi o haloalcoxi.

40 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que B es fenilo, halofenilo, pirrolidinilo, halopirrolidinilo, alquilpirrolidinilo, alcóxifenilo, alquilpirridinilo, haloalquilfenilo, tetrahidronaftilo, azetidínilfenilo, cianofenilo o alquilsulfanilfenilo.

45 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que B es fenilo, bromofenilo, clorofenilo, difluorofenilo, metoxifenilo o metilpiridinilo, trifluorometilfenilo, azetidínilfenilo, cianofenilo o metilsulfanilfenilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que D es -O-.

50 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que uno de R¹ y R⁴ es hidrógeno y el otro es halógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que uno de R¹ y R⁴ es hidrógeno y el otro es bromo, cloro o yodo.

55 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R² y R³ son ambos hidrógeno al mismo tiempo.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo.
- 5 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 seleccionados de
- 10 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6(11),7,9,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-5-oxo-11,16-dioxa-4-aza-triciclo[15.2.2.1*6,10*]docosa-1(20),6,8,10(22),13,17(21),18-heptaeno-3-carboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-5-oxo-17-oxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil) amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6(11),7,9,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil) amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-17-oxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil) amida del ácido (E)-(S)-18-cloro-5-oxo-11,16-dioxa-4-aza-triciclo[15.2.2.1*6,10*]docosa-1(20),6,8,10(22),13,17(21),18-heptaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo [16.2.2.0*6,11*]Docosa-1 (21), 6,8,10,18 (22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-8-Bromo-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-8-bromo-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-8,19-dicloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-8,19-dicloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-18-cloro-5-oxo-16-oxa-4,10-diaza-triciclo[15.2.2.0*6,10*]henicosa-1(20),13,17(21),18-tetraeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-18-cloro-5-oxo-16-oxa-4,10-diaza-triciclo[15.2.2.0*6,10*]henicosa-1(20),13,17(21),18-tetraeno-3-carboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(3S,8S)-18-cloro-8-fluoro-5-oxo-16-oxa-4,10-diaza-triciclo[15.2.2.0*6,10*]henicosa-1(20),13,17(21),18-tetraeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-18-cloro-8,8-difluoro-5-oxo-16-oxa-4,10-diaza-triciclo[15.2.2.0*6,10*]henicosa-1(20),13,17(21),18-tetraeno-3-carboxílico;
- 50 (1-cianociclopropil)-amida del ácido (E)-(S)-18-cloro-8,8-dimetil-5-oxo-16-oxa-4,10-diazatriciclo[15.2.2.0*6,10*]henicosa-1(20),13,17(21),18-tetraeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-8-metoxi-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-8-metoxi-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-9-metoxi-5-oxo-17-oxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-9-metil-5-oxo-17-oxa-12-tia-4,10-diazatriciclo [16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21), 6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 65

- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-9-trifluorometil-12,17-dioxa-4-aza-triciclo [16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-17-oxa-4,12-diaza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3- ácido carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-9-metoxi-5-oxo-17-oxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3- ácido carboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-5-oxo-9-trifluorometil-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*] docosa-1(21),6,8,10,18(22),19- hexaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-yodo-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (E)-(S)-19-yodo-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico, estereoeje R;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (E)-(S)-19-yodo-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico, estereoeje S;
- 20 (3E,12S)-22-cloro-N-(1-cianociclopropil)-14-oxo-2,5,11,12,13,14,16,17,18,19-decahidro-7,10-etenonafto[2,3-b] [1,12,5] dioxazaciclohexadecina-12-carboxamida;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-8-cloro-19-yodo-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- (12S)-22-cloro-N-(1-cianociclopropil)-14-oxo-2,3,4,5,11,12,13,14,16,17,18,19-dodecahidro-7,10-etenonafto[2,3-b] [1,12,5]dioxazaciclohexadecina-12-carboxamida;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-yodo-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6(11),7,9,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-8-cloro-19-yodo-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6(11),7,9,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico
- 35 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-8-fluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-9,19-dicloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-8-trifluorometil-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*] docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-8-fluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-9,19-dicloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-5-oxo-8-trifluorometil-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*] docosa-1(21),6,8,10,18(22),19- hexaeno-3-carboxílico; y
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (E)-(S)-8-bromo-19-cloro-5-oxo-17-oxa-4,12-diaza-triciclo[16.2.2.0*6,11*] docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico.
- 3-[(E)-(S)-19-cloro-3-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21), 6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-8-il] azetidina-1-carboxilato de terc-butílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-8-ciano-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19- heptaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-8-azetidin-3-il-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*] docosa-1(21),6,8,10,14,18 (22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 65

- 3-[(S)-19-cloro-3-(il-ciano-ciclopropilcarbamoil)-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21), 6,8,10,18 (22),19-hexaeno-8-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-8-azetidín-3-il-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*] docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (EZ)-(S)-19-cloro-8,10-difluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*] docosa-1(21),6,8,10,14,18 (22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-7,8-difluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*] docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (Z)-(S)-19-cloro-7,8-difluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*] docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-8-metilsulfanil-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*] docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-10,19-dicloro-8-fluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo [16.2.2.0*6,11*] docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-8-ciano-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-7,8-difluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico; y
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (S)-19-cloro-8-metilsulfanil-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*] docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico.
- 30 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 seleccionados de
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6(11),7,9,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-17-oxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-18-cloro-5-oxo-11,16-dioxa-4-aza-triciclo[15.2.2.1*6,10*]docosa-1(20),6,8,10(22),13,17(21),18-heptaeno-3-carboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-8-bromo-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-8-bromo-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-8,19-dicloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-8,19-dicloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-8-metoxi-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo [16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-8-metoxi-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-9-metil-5-oxo-17-oxa-12-tia-4,10-diaza-triciclo[16.2.2.0*6,11*] docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-8-trifluorometil-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*] docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;
- 65

(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-5-oxo-8-trifluorometil-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21), 6,8,10, 18(22), ácido 19-hexaeno-3-carboxílico;

5 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-5-oxo-8-trifluorometil-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;

(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-5-oxo-8-trifluorometil-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21), 6,8,10, 18(22), ácido 19-hexaeno-3-carboxílico;

10 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-8-azetidín-3-il-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21), 6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;

(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-8-azetidín-3-il-19-cloro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;

15 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (EZ)-(S)-19-cloro-8,10-difluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21), 6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;

20 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-7,8-difluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21), 6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;

(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (E)-(S)-19-cloro-8-metilsulfanil-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,14,18(22),19-heptaeno-3-carboxílico;

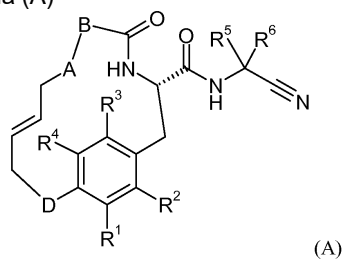
25 (1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-8-ciano-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico;

(1-ciano-ciclopropil)amida del ácido (S)-19-cloro-7,8-difluoro-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo[16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico; y

30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (S)-19-cloro-8-metilsulfanil-5-oxo-12,17-dioxa-4-aza-triciclo [16.2.2.0*6,11*]docosa-1(21),6,8,10,18(22),19-hexaeno-3-carboxílico.

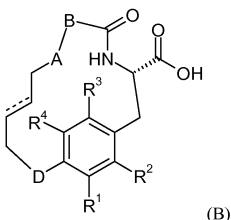
35 14. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 que comprende los siguientes pasos:

(a) la reacción de un compuesto de fórmula (A)



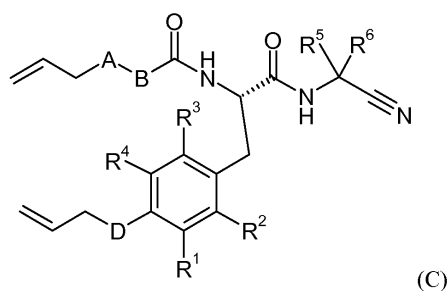
40 en presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación;

(B) la reacción de un compuesto de fórmula (B)



en presencia de $\text{H}_2\text{N}-\text{CR}^5\text{R}^6-\text{CN}$; o

45 (c) la reacción de un compuesto de fórmula (C)



en presencia de un catalizador de cierre de anillo por metátesis;

5 en el que R^1 a R^6 , A, B, D y --- se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso como sustancias terapéuticamente activas.

10 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un vehículo terapéuticamente inerte.

15 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en el tratamiento o profilaxis de la diabetes, retinopatía diabética, nefropatía diabética, aterosclerosis, aneurisma de la aorta abdominal, enfermedad arterial periférica, enfermedad renal crónica, nefropatía diabética, cáncer o pancreatitis.