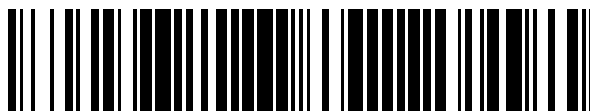


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 337**

51 Int. Cl.:
C07K 5/078 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06728064 .4**
96 Fecha de presentación: **27.04.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1893634**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.03.2008**

54 Título: **Derivados pirimidina y su uso como antagonistas del receptor P2Y12**

30 Prioridad:
28.04.2005 WO PCT/EP2005/004578
10.11.2005 WO PCT/IB2005/053711

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.03.2012

73 Titular/es:
ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.
GEWERBESTRASSE 16
4123 ALLSCHWIL, CH

72 Inventor/es:
CAROFF, Eva;
FRETZ, Heinz;
HILPERT, Kurt;
HOUILLE, Olivier;
HUBLER, Francis y
MEYER, Emmanuel

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 377 337 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados pirimidina y su uso como antagonistas del receptor P2Y₁₂

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados pirimidina y su uso como antagonistas del receptor P2Y₁₂ en el tratamiento y/o en la prevención de enfermedades o afecciones vasculares periféricas, visceral-, hepático-, y renal-vasculares, cardiovasculares y cerebrovasculares asociadas con la agregación de plaquetas, incluyendo trombosis en seres humanos y en otros mamíferos.

Antecedentes de la invención

10 La hemostasis se refiere al balance natural que mantiene la fluidez de la sangre en el sistema vascular y que previene una pérdida excesiva de sangre posterior a un daño de un vaso sanguíneo mediante la rápida formación de un coágulo sólido de sangre. Después de un daño vascular, la contracción de los vasos y la adhesión de las plaquetas ocurre inmediatamente, seguido de la agregación de las plaquetas, activando la cascada de la coagulación, y finalmente también del sistema fibrinolítico. Las anomalías hemostáticas pueden llevar a un sangrado excesivo o trombosis, siendo ambas amenazantes para la vida.

15 Durante los últimos años se han desarrollado una serie de agentes antiplaquetas, basándose en diferentes mecanismos de acción. El agente más ampliamente empleado en el tratamiento antiplaquetas es la aspirina, que inhibe de manera irreversible la ciclooxigenasa-1, afectando de esta manera la vía de los tromboxanos. A pesar de que no es óptimamente eficaz, el tratamiento con aspirina se mantuvo como una terapia estándar contra la cual se comparan y juzgan los nuevos agentes terapéuticos.

20 Otros fármacos tales como los inhibidores fosfodiésterasa, dipyridamol y cilostazol, así como los antagonistas de la vitamina K (warfarina), son comercializados, pero no presentan todas las características deseables para tales fármacos. En el mercado se encuentran disponibles tres potentes antagonistas del receptor GPIIb/IIIa, aplicables de manera intravenosa (abciximab, eptifibatide, y tirofiban) que bloquean la agregación de las plaquetas. Por otra parte, hasta ahora no ha sido exitoso el desarrollo clínico de algunos antagonistas oralmente activos de GPIIb/IIIa (por ejemplo, sibrafiban, xemilofiban o orbofiban).

25 Adenosin 5'-difosfato (ADP) es un mediador clave en la activación y agregación de plaquetas, interfiriendo con dos receptores ADP de las plaquetas, P2Y₁ y P2Y₁₂.

30 Los antagonistas de los receptores ADP de plaquetas han sido identificados, y presentan una actividad de inhibición de agregación de plaquetas y de la actividad antitrombótica. Los antagonistas más efectivos conocidos hasta ahora son las tienopiridinas ticlopidina, clopidogrel y CS-747, que han sido empleados clínicamente como agentes antitrombóticos. Se puede demostrar que estos fármacos, a través de sus metabolitos reactivos, bloquean de manera irreversible el subtipo P2Y₁₂ de los receptores ADP.

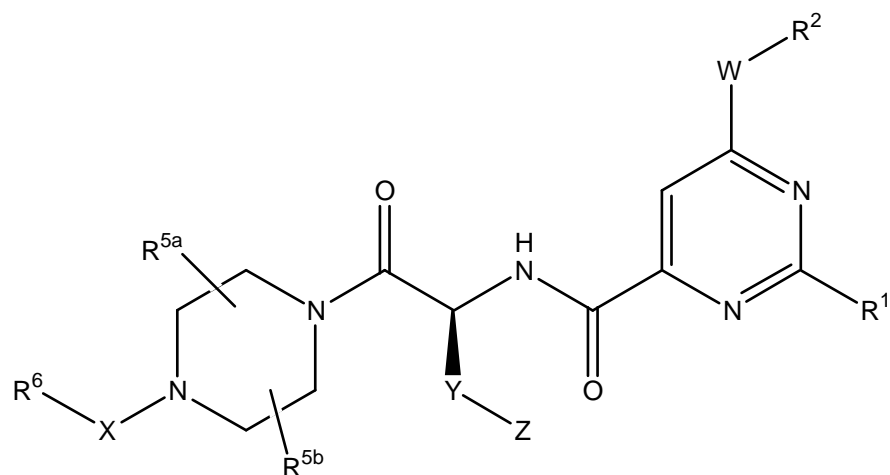
35 Algunos antagonistas P2Y₁₂ como AR-C69931MX (Cangrelor) o AZD6140 han alcanzado estudios clínicos de fase II. Estos inhibidores son antagonistas selectivos de los receptores ADP de plaquetas, que inhiben la agregación de plaquetas dependiente de ADP, y son efectivos *in vivo*.

Los derivados piperazin-carbonilmetilaminocarbonil-naftilo o -quinolilo han sido descritos como antagonistas de los receptores ADP en el documento WO 02/098856 y en el documento WO 2004/052366.

40 Sin embargo, sólo algunos derivados 2-fenil-4-(carbonilmetilaminocarbonil)-pirimidina son conocidos en la técnica: de hecho, sólo el documento JP 53073586 describe derivados penicilina que poseen un motivo de este tipo (como agentes antibióticos).

Descripción de la invención

La presente invención se refiere en primer lugar a compuestos de fórmula I

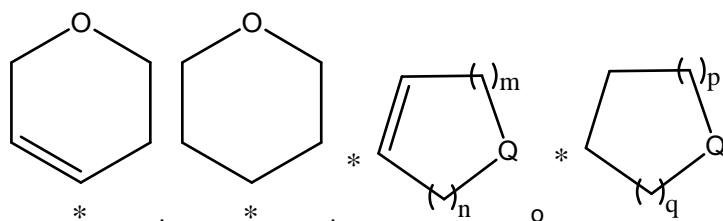


I

en la cual

- 5 R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido 1 a 3 veces (preferentemente, opcionalmente sustituido una o dos, y más preferentemente, opcionalmente sustituido una vez) por sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;

W representa un enlace, y R^2 representa alquilo, haloalquilo, ciano, hidroxialquilo, hidroxialquilo sustituido en su cadena alquílica con un grupo fenilo no sustituido, alcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, o uno de los radicales



10

en los cuales

m es 0 y n es 2 ó 3, o m es 1 y n es 2,

p es 0 y q es 2 ó 3, o p es 1 y q es 2, o también p es 2 ó 3 y q es 0,

Q es $-CO-$ o $-CH(OR^a)-$, siendo R^a hidrógeno o alquilo, y

- 15 Q' es $-CO-$; o

W representa $-CH_2-$ y R^2 representa $-NR^7R^8$, $-SR^9$ o $-SO_2R^{10}$;

W representa $-O-$ o $-S-$ y R^2 representa alquilo, carboxialquilo, alcocarbonilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

- 20 W representa $-NR^3-$ y R^2 representa hidrógeno, alquilo, dialquilaminoalquilo, alcocarbonilalquilo, carboxialquilo, carboxialquilo sustituido en su sección alquilo con un grupo fenilo no sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, 2-fenilciclopropilo, aralquilo, difenilalquilo, heteroarilalquilo en donde el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico, $-COR^{11}$ o $-SO_2R^{12}$;

W representa $-CH=CH-$ y R^2 representa alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcocarbonilo, fenilo o $-CO-NR^{13}R^{14}$;

- 25 W representa $-C\equiv C-$ y R^2 representa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo; o

W representa $-CO-$ y R^2 representa alquilo;

R^3 representa hidrógeno o alquilo;

R⁷ representa alquilo o arilalquilo;

R⁸ representa alquilo;

5 o R⁷ y R⁸ forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos que se necesitan para completar dicho anillo heterocíclico se seleccionan de manera independiente de entre -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CHR^y-, -O-, -S-, -CO- y -NR^z-, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento seleccionado del grupo que consiste en -CHR^y-, -O-, -S-, -CO- y -NR^z-, representando R^y hidroxilo, hidroximetilo, alcoximetilo, alcoxycarbonilo o alcoxi y representando R^z hidrógeno, alquilo o alcoxycarbonilo;

R⁹ representa cicloalquilo o arilo;

10 R¹⁰ representa alquilo, cicloalquilo o arilo;

R¹¹ representa alquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo monocíclico o aralquilo;

R¹² representa alquilo o arilo;

R¹³ representa alquilo;

R¹⁴ representa alquilo;

15 o W representa -NR³- y R² y R³ forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos que se necesitan para completar dicho anillo heterocíclico se seleccionan de manera independiente de entre -CH₂-, -CHR^x-, -O-, -S-, -CO- y -NR⁴-, y entendiéndose, sin embargo, que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento seleccionado del grupo que consiste en -CHR^x-, -O-, -S-, -CO- y -NR⁴-, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo, alcoximetilo o alcoxi y R⁴ representando hidrógeno o alquilo;

20 o también W representa -NR³- y R² y R³ forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, ya sea un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo, anillo que puede estar sustituido con un grupo alquilo, o un anillo 4-oxo-4H-piridin-1-ilo, 4,5-dihidro-pirazol-1-ilo, 2-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-ilo o 3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-pirazol-1-ilo;

25 cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa, de manera independiente, hidrógeno o metilo;

X representa -CO- y R⁶ representa alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquinoxilo, ariloxi, aralcoxi, arilo, heteroarilo monocíclico, aralquilo o NR¹⁵R¹⁶, o X representa -SO₂- y R⁶ representa alquilo;

R¹⁵ representa alquilo;

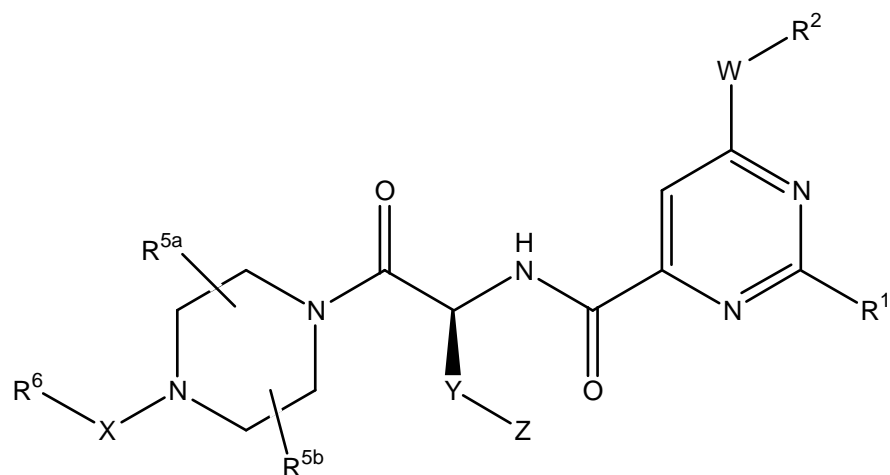
R¹⁶ representa hidrógeno o alquilo;

30 o R¹⁵ y R¹⁶ forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos, en el cual los elementos que se necesitan para completar dicho anillo heterocíclico se seleccionan de manera independiente de entre -CH₂-, -O-, -S- y -NR^w-, representando R^w hidrógeno o alquilo, entendiéndose, sin embargo, que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento del grupo que consiste en -O-, -S- y -NR^w-; e

Y representa un enlace y Z representa hidrógeno o arilo sustituido por carboxialcoxi;

35 o Y representa alquileno, alcoxialquileno, fenilalquileno, alcoxifenileno o alcoxifenilalquileno y Z representa hidrógeno, -OH, -NH₂, -COOH, tetrazolilo, -CO-NH₂, -COOR¹⁷, -NH-CO-R¹⁷, -NH-COOR¹⁷ o -NH-SO₂-R¹⁷, representando R¹⁷ alquilo;

Una realización particular de esta invención se refiere a compuestos de fórmula I_{P2}

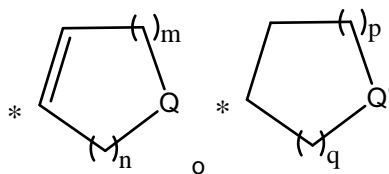


I_{P2}

en la cual

5 R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido 1 a 3 veces (preferentemente opcionalmente sustituido una o dos, y más preferentemente opcionalmente sustituido una vez) con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;

10 W representa un enlace, -CH₂-, -O-, -S- o -NR³- y R² representa alquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, carboxialquilo sustituido con un grupo fenilo no sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, 2-fenilciclopropilo, aralquilo, difenilalquilo, o uno de los radicales



en los cuales:

15 m es 0 y n es 2 ó 3, o m es 1 y n es 2,

p es 0 y q es 2 ó 3, o p es 1 y q es 2,

Q es -CO- o -CH(OR^a)-, siendo R^a hidrógeno o alquilo, y

Q' es -CO-,

20 entendiéndose que cuando W representa -O-, -S- o -NR³-, entonces R² puede representar también heteroarilalquilo; o

W representa -CH=CH- o -C≡C- y R² representa hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo;

R³ representa hidrógeno o alquilo;

25 o W representa NR³- y R² y R³ forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno seleccionado de manera independiente de entre -CH₂-, -CHR^x-, -O-, -S-, -CO- y -NR⁴-, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento seleccionado del grupo que consiste en -CHR^x-, -O-, -S-, -CO- y -NR⁴-, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo, alcoximetilo o alcoxi y representando R⁴ hidrógeno o alquilo;

o también W representa -NR³- y R² y R³ forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo,

pirazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo;

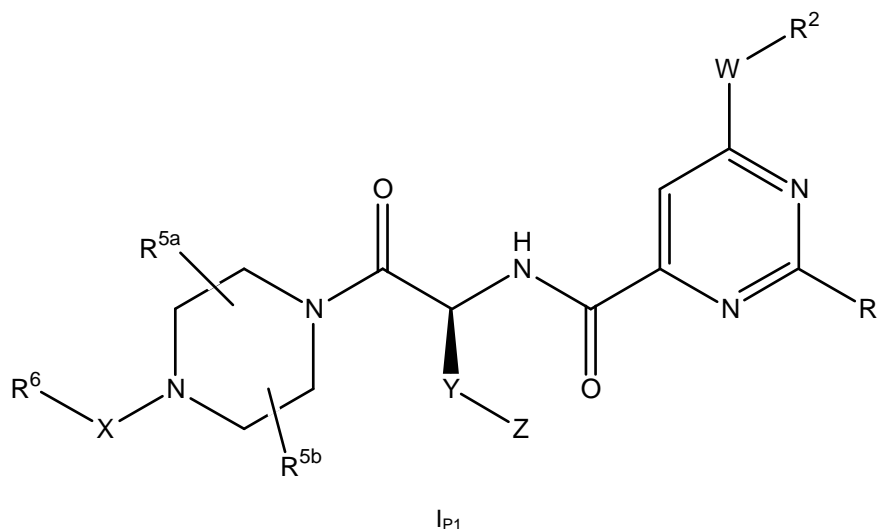
cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa independientemente hidrógeno o metilo;

X representa -CO- y R⁶ representa alcoxi, alquiloxi, ariloxi, arilo, heteroarilo o aralquilo o X representa -SO₂- y R⁶ representa alquilo; y

5 Y representa un enlace y Z representa hidrógeno o arilo sustituido con carboxialcoxi;

o Y representa alquileno, alcoxialquileno, fenilalquileno, alcoxifenileno o alcoxifenilalquileno y Z representa hidrógeno, -OH, -NH₂, -COOH, tetrazolilo, -CO-NH₂, -COOR⁸, -NH-CO-R⁸, -NH-COOR⁸ o -NH-SO₂-R⁸, representando R⁸ alquilo.

Otra realización particular de esta invención se refiere a compuestos de fórmula IP₁



10

en la cual

R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido 1 a 3 veces (preferentemente opcionalmente sustituido una o dos, más preferentemente opcionalmente sustituido una vez) por sustituyentes seleccionados cada uno de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;

15

W representa un enlace, -CH₂-, -O- o -NR³-;

R² representa alquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, carboxialquilo sustituido con un grupo fenilo no sustituido, hidroxialquilo, heterocicliclalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, fenilciclopropilo, aralquilo, o difenilalquilo;

20 R³ representa hidrógeno o alquilo;

o R² y R³ pueden formar, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -S-, -CO- y -NR⁴, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento seleccionado del grupo que consiste en -O-, -S- y -NR⁴, representando R⁴ hidrógeno o alquilo;

25

cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa de manera independiente hidrógeno o metilo;

X representa -CO- y R⁶ representa alcoxi, alquiloxi, ariloxi, arilo, heteroarilo o aralquilo o

X representa -SO₂- y R⁶ representa alquilo; e

Y representa un enlace y Z representa hidrógeno o arilo sustituido con carboxialcoxi;

30 o Y representa alquileno, alcoxialquileno, fenilalquileno o alcoxifenilalquileno y Z representa hidrógeno, -OH, -NH₂, -COOH, tetrazolilo, -CO-NH₂, -COOR⁸, -NH-CO-R⁸, -NH-COOR⁸ o -NH-SO₂-R⁸, representando R⁸ alquilo.

Los compuestos de fórmula I, IP₁ ó IP₂ son antagonistas del receptor P2Y₁₂. Por lo tanto, son útiles en terapia

(incluyendo la terapia de combinación), en la cual pueden ser ampliamente empleados como inhibidores de la activación, agregación y desgranulación de plaquetas, como promotores de la desagregación de plaquetas o como agentes anti-trombóticos

5 Cualquier referencia a un compuesto de fórmula I, I_{P1} ó I_{P2} se debe entender como referenciando también los enantiómeros ópticamente puros, las mezclas de enantiómeros, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos, mezclas de racematos diastereoisoméricos, meso formas, isómeros geométricos, así como solvatos y formas morfológicas y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 La invención se refiere en particular a un compuesto de fórmula I, I_{P1} ó I_{P2} tal como se ha definido anteriormente, o una sal de un compuesto como tal (y de manera destacable con un compuesto de fórmula I, I_{P1} ó I_{P2} o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto).

15 Los grupos que forman sales son los grupos o radicales que tienen propiedades básicas o ácidas. Los compuestos que tienen al menos un grupo básico o al menos un radical básico, por ejemplo, amino, un grupo amino secundario, que no forme un enlace peptídico, o un radical piridilo, pueden formar sales ácidas de adición, por ejemplo, con ácidos inorgánicos. Cuando se encuentren presentes diversos grupos básicos, se pueden formar sales de adición mono- o poli-ácidas.

20 Los compuestos que tengan grupos ácidos, tales como un grupo carboxi o un grupo hidroxil fenólico, pueden formar sales metálicas o de amonio, tales como sales de metales alcalinos, o de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sodio, potasio, magnesio, o sales de calcio, o sales de amonio u otras aminas orgánicas adecuadas, tales como las monoaminas terciarias, por ejemplo, trietilamina o tri-(2-hidroxi-etil)-amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo, N-etil-piperidina o N,N'-dimetilpiperazina. Son posibles las mezclas de sales.

Los compuestos que tengan tanto grupos ácidos como grupos básicos pueden formar sales internas.

25 Para los propósitos de aislamiento o purificación, así como en el caso de compuestos que se emplean además como intermedios, también es posible emplear sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo, los picratos. Sin embargo, sólo las sales farmacéuticamente aceptables, no tóxicas pueden ser empleadas para propósitos terapéuticos, y por lo tanto se prefieren estas sales.

Los siguientes párrafos proporcionan las definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de fórmula I_{P2} ó I_{CEP2} y están destinadas a ser aplicadas a dichos compuestos salvo que otra definición establezca de manera expresa un significado más amplio o más restrictivo:

30 ❖ Salvo que se especifique de otra manera, el término "alquilo" (ya sea empleado por sí solo o en combinación) se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, neopentilo, iso-pentilo, n-hexilo o iso-hexilo), y preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono.

35 ❖ El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente a flúor, cloro o bromo, y más preferentemente a flúor o cloro.

40 ❖ El término "dialquilaminoalquilo", tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado con un grupo dialquilamino, siendo este último un grupo amino sustituido con 2 grupos alquilo idénticos o diferentes tal como se define anteriormente. Los grupos dimetilaminoalquilo (ejemplos de los cuales son 2-dimetilamino-etilo y 3-dimetilamino-propilo) se prefieren entre los grupos dialquilaminoalquilo.

45 ❖ El término "carboxialquilo", tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo carboxi (*i.e.* -COOH). Los ejemplos de carboxialquilo incluyen, pero no están limitados a, carboximetilo, 2-carboxietilo y 3-carboxi-propilo.

50 ❖ El término "hidroxialquilo", tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado con un grupo hidroxil (*i.e.* -OH). Los ejemplos de hidroxialquilo incluyen, pero no están limitados a, hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-1-metil-etilo, 2-hidroxi-1,1-dimetil-etilo, 3-hidroxi-propilo, 3-hidroxi-butilo, 4-hidroxi-butilo, 3-hidroxi-pentilo y 3-hidroxi-3-metil-butilo.

❖ El término "alcoxialquilo", tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo alcoxi tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de alcoxialquilo incluyen, pero no están limitados a,

metoximetilo y 2-metoxi-1-metil-etilo.

- ❖ El término “alquinilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, por sí solo o en cualquier combinación, se refiere a una cadena de hidrocarburo recta o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono con al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no están limitados a, etinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 4-pentinilo y 5-hexinilo.
- ❖ El término “cicloalquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, por sí solo o en cualquier combinación, se refiere a un resto hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono que pueden estar sustituidos una vez con hidroxilo o alcoxi (en donde el alcoxi es preferentemente metoxi o etoxi y más preferentemente metoxi). Los ejemplos representativos de cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-hidroxilo-ciclohexilo y 2-hidroxilo-ciclohexilo.
- ❖ El término “cicloalquilalquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado con un grupo cicloalquilo, tal como se ha definido anteriormente. Un ejemplo de cicloalquilalquilo es ciclopropilmetilo.
- ❖ El término “heterociclilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, por sí solo o en cualquier combinación, se refiere a un resto monocíclico saturado no sustituido de 3 a 7 elementos en el anillo que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos representativos de heterociclilo incluyen, pero no están limitados a, acetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.
- ❖ El término “heterociclilalquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado con un grupo heterociclilo tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de heterociclilalquilo incluyen, pero no están limitados a, 2-morfolin-4-il-etilo, 3-morfolin-4-il-propilo y tetrahidrofurano-2-ilmetilo.
- ❖ El término “alquileo”, empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo cadena de hidrocarburo divalente recta o ramificada con desde uno a seis átomos de carbono y preferentemente desde uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileo incluyen, pero no están limitados a, metileno, etileno, n-propileno e iso-propileno.
- ❖ El término “alcoxi” (ya sea empleado por sí solo o en combinación) se refiere a un grupo cadena alcoxi saturada recta o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, n-pentoxi, neopentiloxi, iso-pentiloxi, n-hexiloxi o iso-hexiloxi), y preferentemente desde 1 a 4 átomos de carbono.
- ❖ El término “arilo” se refiere a un grupo cíclico aromático con uno, dos o tres anillos, que tiene desde 6 hasta 14 átomos de carbono en el anillo y preferentemente desde 6 hasta 10 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo a grupo fenilo o naftilo (y de manera destacable a grupos fenilo); de manera adicional, el término “arilo” también se puede referir a los grupos indanilo (por ejemplo, indan-1-ilo o indan-2-ilo) y tetrahidronaftaleno. Cualquier grupo arilo (y en particular cualquier grupo fenilo) tal como se define en la presente memoria descriptiva, puede estar sustituido con uno, dos o más sustituyentes (preferentemente con uno a tres y más preferentemente con uno o dos), cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, alcocarbonilo, amino, ciano y nitro. Son ejemplos específicos de grupos arilo: fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 5-amino-2,4-difluorofenilo y 2,4-dimetilfenilo.
- ❖ El término “aralquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, por sí solo o en cualquier combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular principal a través de un grupo alquilo en el cual, sin embargo, el grupo arilo puede estar no sustituido o puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero no están limitados a, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 2-naft-2-iletilo.
- ❖ El término “fenilalquilo” tal como se emplea en la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo fenilo no sustituido. Los ejemplos representativos de fenilalquilo incluyen, pero no están limitados a, bencilo, 2-feniletilo y 3-fenilpropilo.
- ❖ El término “heteroarilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, por sí solo o en cualquier combinación, se refiere a un sistema de anillo aromático mono-, bi- o tricíclico que contiene hasta 14 átomos

- 5 en el anillo, en el cual al menos uno de los anillos contiene al menos un heteroátomo seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El grupo heteroarilo puede estar no sustituido o puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes (preferentemente 1 a 2 sustituyentes y más preferentemente con 1 sustituyente) seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi. Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, tienilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, indolilo, carbazolilo, fenotiazina, fenoxazina, y similares.
- 10 ❖ El término “heteroarilo de 5 elementos en el anillo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico que contiene 5 átomos en el anillo entre los cuales 1 ó 2 pueden ser heteroátomos seleccionados de entre O, N y S. Los ejemplos representativos de heteroarilo de 5 elementos en el anillo incluyen, pero no están limitados a, tienilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, imidazolilo y oxazolilo.
- 15 ❖ El término “heteroarilalquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo heteroarilo, siendo dicho grupo heteroarilo un sistema de anillo aromático mono- o bicíclico que contiene hasta 10 átomos en el anillo en el cual al menos uno de los anillos contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El heteroarilo del grupo heteroarilalquilo puede estar no sustituido o puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes (y está preferentemente no sustituido o está sustituido con un sustituyente) que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo. Los ejemplos representativos de heteroarilalquilo incluyen, pero no están limitados a, 2-furilmetilo, 2-pirrolilmetilo y 2-tienilmetilo.
- 20 ❖ El término “heteroarilmetilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo heteroarilalquilo, tal como se ha definido anteriormente, en el cual el grupo alquilo es un metilo. Los ejemplos representativos de heteroarilmetilo incluyen, pero no están limitados a, 2-furilmetilo, 2-pirrolilmetilo y 2-tienilmetilo.
- 25 ❖ El término “difenilalquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, por sí solo o en cualquier combinación, se refiere a un grupo alquilo en el cual dos átomos de hidrógeno han sido cada uno reemplazado por un grupo fenilo no sustituido. Un ejemplo de difenilalquilo es 1,2-difenil-etilo.
- 30 ❖ El término “carboxialcoxi”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alcoxi, tal como se ha definido anteriormente, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo (*i.e.* -COOH). Un ejemplo de un carboxialcoxi es carboximetoxi.
- 35 ❖ El término “fenilalquileno”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo fenilalquilo divalente no sustituido en el cual el alquilo es tal como se ha definido anteriormente, estando dicho grupo divalente unido al resto de la molécula por, en un extremo, por uno de los átomos de carbono del grupo fenilo, y por el otro extremo, uno de los átomos de carbono del grupo alquilo.
- 40 ❖ El término “alcoxialquileno”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alcoxialquilo divalente no sustituido en el cual el alcoxi y el alquilo son tal como se han definido anteriormente, estando dicho grupo divalente unido al resto de la molécula por, en un extremo, uno de los átomos de carbono del grupo alquilo, y por el otro extremo, mediante uno de los átomos de carbono del grupo alcoxi. Los ejemplos representativos de alcoxialquileno incluyen, pero no están limitados a, metoxietileno y etoximetileno.
- 45 ❖ El término “alcoxifenilalquileno” tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo en el cual las partes alcoxi y alquileno son tal como se han definido anteriormente y el fenilo es un grupo fenilo no sustituido. Los ejemplos representativos de alcoxifenilalquileno incluyen, pero no están limitados a, 2-metoxifenilmetileno y 3-metoxifenilmetileno.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de fórmulas IP_1 o IC_{EP1} y están destinados a ser aplicados sólo a dichos compuestos salvo que se establezca expresamente de otra manera un significado más amplio o más restringido:

- 50 ❖ Salvo que se especifique de otra manera, el término “alquilo” (ya sea empleado por sí solo o en combinación) se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada saturada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, *tert*-butilo, n-pentilo, neopentilo, iso-pentilo, n-hexilo o iso-hexilo), y preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono.
- ❖ El término “dialquilaminoalquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un

grupo dialquilamino, siendo el último un grupo amino sustituido por dos grupos alquilo idénticos o diferentes tal como se ha definido anteriormente. Los grupos dimetilaminoalquilo son preferidos entre los grupos dialquilaminoalquilo.

- 5 ❖ El término “carboxialquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo carboxi (i.e. –COOH).
- ❖ El término “hidroxialquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo hidroxilo (i.e. –OH).
- 10 ❖ El término “alquinilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, por sí solo o en cualquier combinación, se refiere a una cadena de hidrocarburo recta o ramificada que contiene 2 a 6 átomos de carbono con al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no están limitados a, etinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 4-pentinilo, 5-hexinilo y similares.
- 15 ❖ El término “cicloalquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, por sí solo o en cualquier combinación, se refiere a un resto hidrocarburo cíclico saturado que contiene 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 20 ❖ El término “cicloalquilalquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente.
- ❖ El término “heterociclilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, por sí solo o en cualquier combinación, se refiere a un resto monocíclico saturado no sustituido de 3 a 7 elementos en el anillo que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos representativos de heterociclilo incluyen, pero no están limitados a, acetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfina y tiomorfolina.
- 25 ❖ El término “heterociclilalquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo heterociclilo tal como se ha definido anteriormente.
- 30 ❖ El término “alquilenilo”, empleado por sí solo o en combinación, se refiere a grupos hidrocarburo divalentes de cadena recta o ramificada con uno a seis átomos de carbono y preferentemente con uno a cuatro átomos de carbono.
- 35 ❖ El término “alcoxi” (ya sea empleado por sí solo o en combinación) se refiere a un grupo alcoxi saturado de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentoxi, neopentiloxi, iso-pentiloxi, *n*-hexiloxi o iso-hexiloxi), y preferentemente desde 1 a 4 átomos de carbono.
- 40 ❖ El término “arilo” se refiere a un grupo cíclico aromático con uno, dos o tres anillos, teniendo desde 6 a 14 átomos de carbono en el anillo, y preferentemente desde 6 a 10 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo a grupos fenilo o naftilo (y de manera destacada a grupos fenilo); de manera adicional, el término “arilo” también puede referirse a los grupos indanilo y tetrahidronaftaleno. Cualquier grupo arilo (y en particular, cualquier grupo fenilo) tal como se define en la presente memoria descriptiva, puede estar sustituido por uno, dos o más sustituyentes (y preferentemente uno o dos), cada uno seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, alcocarbonilo, amino, ciano y nitro. Los ejemplos específicos de grupos arilo son fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 5-amino-2,4-difluorofenilo y 2,4-dimetilfenilo.
- 45 ❖ El término “aralquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, por sí solo o en cualquier combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular principal a través de un grupo alquilo en el cual, sin embargo, el grupo arilo puede estar no sustituido o puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero no están limitados a, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-naft-2-iletilo, y similares.
- 50 ❖ El término “heteroarilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, por sí solo o en cualquier

- combinación, se refiere un sistema de anillo aromático mono-, bi- o tricíclico que contiene hasta 14 átomos en el anillo, en el cual al menos uno de los anillos contiene al menos un heteroátomo seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El grupo heteroarilo puede estar no sustituido o puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes (preferentemente 1 a 2 sustituyentes y más preferentemente 1 sustituyente) seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi. Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, tienilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, indolilo, carbazolilo, fenotiazina, fenoxazina, y similares.
- 5
- 10 ❖ El término “heteroarilo de 5 elementos en el anillo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico que contiene 5 átomos en el anillo, entre los cuales 1 ó 2 pueden ser heteroátomos seleccionados de entre O, N y S. Los ejemplos representativos de heteroarilo de 5 elementos en el anillo incluyen, pero no están limitados a, tienilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, imidazolilo y oxazolilo.
- 15 ❖ El término “difenilalquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, por sí solo o en cualquier combinación, se refiere a un grupo alquilo en el cual dos átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un grupo fenilo no sustituido.
- 20 ❖ El término “fenilalquileno”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo fenilalquilo no sustituido divalente en el cual el alquilo es tal como se ha definido anteriormente, estando dicho grupo divalente unido al resto de la molécula por, en un extremo, uno de los átomos de carbono del grupo fenilo, y por el otro extremo, mediante uno de los átomos de carbono del grupo alquilo.
- 25 ❖ El término “alcoxialquileno”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alcoxialquilo no sustituido divalente en el cual el alcoxi y el alquilo son tal como se han definido anteriormente, estando dicho grupo divalente unido al resto de la molécula mediante, en un extremo, por uno de los átomos de carbono del grupo alquilo, y en el otro extremo, mediante uno de los átomos de carbono del grupo alcoxi.
- 30 ❖ El término “alcoxifenilalquileno” tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo en el cual las secciones alcoxi y alquileno son tal como se han definido anteriormente y el fenilo es un grupo fenilo no sustituido.
- Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención. Dichas definiciones están destinadas a ser aplicadas de manera uniforme a través de esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones (excepto para los compuestos de fórmula I_{P1} o I_{CEP1} y para los compuestos de fórmula I_{P2} o I_{CEP2} que tienen sus propias definiciones) salvo que otra definición establezca de manera expresa un significado más amplio o más restrictivo.
- 35 ❖ Salvo que se establezca de otra manera, el término “alquilo” (ya sea empleado por sí solo o en combinación) se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena recta o ramificada que contiene 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, *tert*-butilo, n-pentilo, neopentilo, iso-pentilo, n-hexilo, iso-hexilo, n-heptilo o iso-heptilo), y más preferentemente 1 a 4 átomos de carbono.
- 40 ❖ El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente a flúor o bromo, y más preferentemente a flúor o cloro.
- 45 ❖ El término “haloalquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, en el cual al menos un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un átomo halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no están limitados a, fluorometilo y trifluorometilo.
- 50 ❖ El término “dialquilaminoalquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo dialquilamino, siendo este último un grupo amino sustituido por dos grupos alquilo idénticos o diferentes tal como se han definido anteriormente. Los grupos dimetilaminoalquilo (ejemplos de los cuales son 2-dimetilamino-etilo y 3-dimetilamino-propilo) son preferidos entre los grupos dialquilaminoalquilo.
- ❖ El término “carboxialquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo carboxi (*i.e.* -COOH). Los ejemplos de carboxialquilo incluyen, pero no están limitados a, carboximetilo, 2-carboxietilo y 3-carboxi-propilo.
- ❖ El término “hidroxialquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo

hidroxi (*i.e.* -OH). Los ejemplos de hidroxialquilo incluyen, pero no están limitados a, hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-1-metil-etilo, 2-hidroxi-1,1-dimetil-etilo, 1-hidroxi-propilo, 3-hidroxi-propilo, 1-hidroxi-butilo, 3-hidroxi-butilo, 4-hidroxi-butilo, 3-hidroxi-pentilo y 3-hidroxi-3-metil-butilo.

- 5 ❖ El término “alcoxialquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo alcoxi tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de alcoxialquilo incluyen, pero no están limitados a, metoximetilo y 2-metoxi-1-metil-etilo.
- 10 ❖ El término “alquinilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, por sí solo o en cualquier combinación, se refiere a una cadena de hidrocarburo recta o ramificada que contiene 2 a 6 átomos de carbono con al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no están limitados a, etinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 4-pentinilo y 5-hexinilo.
- 15 ❖ El término “cicloalquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, por sí solo o en cualquier combinación, se refiere a un resto hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono que puede estar sustituida una vez con hidroxi, hidroximetilo, alcoximetilo (preferentemente metoximetilo o etoximetilo y más preferentemente metoximetilo), alcoxi (preferentemente metoxi o etoxi y más preferentemente metoxi) o alcoxicarbonilo (en donde el alcoxi es preferentemente metoxi o etoxi y más preferentemente metoxi). Los ejemplos representativos de cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-hidroxi-ciclohexilo, 2-hidroxi-ciclohexilo, 2-hidroximetil-propilo y 2-etoxicarbonil-ciclohexilo.
- 20 ❖ El término “cicloalquilalquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente. Un ejemplo de cicloalquilalquilo es ciclopropilmetilo.
- 25 ❖ El término “heterociclilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, por sí solo o en cualquier combinación, se refiere a un resto monocíclico saturado no sustituido de 3 a 7 elementos en el anillo que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos representativos de heterociclilo incluyen, pero no están limitados a, acetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.
- 30 ❖ El término “heterocicli-alquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo heterociclilo tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de heterocicli-alquilo incluyen, pero no están limitados a, 2-morfolin-4-il-etilo, 3-morfolin-4-il-propilo y tetrahidrofurano-2-ilmetilo.
- 35 ❖ El término “alquileo”, empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado divalente de cadena recta o ramificada con uno a seis átomos de carbono y preferentemente uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileo incluyen, pero no están limitados a, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂-CH₂-), n-propileno (-CH₂-CH₂-CH₂-) e iso-propileno (-CH₂-CH(CH₃)-).
- 40 ❖ El término “alcoxi” (ya sea empleado por sí solo o en combinación) se refiere a un grupo alcoxi saturado de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, n-pentoxi, neopentiloxi, iso-pentiloxi, n-hexiloxi o iso-hexiloxi), y preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono.
- 45 ❖ El término “arilo” se refiere a un grupo cíclico aromático con uno, dos o tres anillos, contando con desde 6 a 14 átomos de carbono en el anillo, y preferentemente desde 6 a 10 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo, grupos fenilo o naftilo (y de manera destacable grupos fenilo); de manera adicional, el término “arilo” también se puede referir a los grupos indanilo (por ejemplo, indan-1-ilo o indan-2-ilo), tetrahidronaftaleno, bifenil-4-ilo y benzo[1,3]dioxolilo. Cualquier grupo arilo (y en particular cualquier grupo fenilo) tal como se define en la presente memoria descriptiva, puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes (preferentemente con uno a tres sustituyentes y más preferentemente con uno o dos sustituyentes, y de manera destacable un sustituyente), cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxi, hidroximetilo, acetilo, metansulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, amino, ciano y nitro. Los ejemplos específicos de grupos arilo son fenilo, bifenil-4-ilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 4-hidroximetil-fenilo, 5-amino-2,4-difluorofenilo y 2,4-dimetilfenilo.
- 55 ❖ El término “aralquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, por sí solo o en cualquier combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular principal a través del grupo alquilo en el cual,

sin embargo, el grupo arilo puede estar no sustituido o puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi. Los ejemplos representativos de aralquilo incluyen, pero no están limitados a, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 2-naft-2-iletil.

- 5 ❖ El término “aralcoxi”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, por sí solo o en cualquier combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular principal a través de un grupo alcoxi en el cual, sin embargo, el grupo arilo puede estar no sustituido o puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi. Los ejemplos representativos de aralcoxi incluyen, pero no están limitados a, benciloxi, 2-feniletoxi, 3-fenilpropoxi y 2-naft-2-iletioxi.
- 10 ❖ El término “fenilalquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por grupo fenilo no sustituido. Los ejemplos representativos de fenilalquilo incluyen, pero no están limitados a, bencilo, 2-feniletilo y 3-fenilpropilo.
- 15 ❖ El término “fenilalcoxi”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alcoxi, tal como se ha definido anteriormente, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo fenilo no sustituido. Los ejemplos representativos de fenilalcoxi incluyen, pero no están limitados a, benciloxi, 2-feniletoxi y 3-fenilpropoxi.
- 20 ❖ El término “heteroarilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, por sí solo o en combinación, se refiere a un sistema de anillo aromático mono-, bi- o tricíclico que contiene hasta 14 átomos en el anillo, en el cual al menos uno de los anillos contiene al menos un heteroátomo seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; de manera adicional, el término “heteroarilo” se puede referir a los grupos 1-oxi-piridinilo. El grupo heteroarilo puede estar no sustituido o puede estar sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes (preferentemente 1 a 2 sustituyentes y más preferentemente 1 sustituyente)
- 25 seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi. Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, piridinilo, 1-oxi-4-piridinilo, 1-oxi-3-piridinilo, 1-oxi-2-piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, indolilo, carbazolilo, fenotiazinilo y fenoxazinilo.
- 30 ❖ El término “heteroarilo monocíclico”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos en el anillo entre los cuales 1 ó 2 pueden ser heteroátomos seleccionados de entre O, N y S. El grupo heteroarilo monocíclico puede estar no sustituido o puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes (preferentemente 1 sustituyente) seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero no están limitados a, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, piridinilo y pirimidinilo.
- 35 ❖ El término “heteroarilo de 5 elementos en el anillo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un sistema de anillo monocíclico aromático que contiene 5 átomos en el anillo entre los cuales 1 ó 2 pueden ser heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos representativos de heteroarilo de 5 elementos en el anillo incluyen, pero no están limitados a, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo y oxazolilo.
- 40 ❖ El término “heteroarilalquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo heteroarilo, siendo dicho grupo heteroarilo un sistema de anillo aromático mono- o bicíclico que contiene hasta 10 átomos en el anillo en el cual al menos uno de los anillos contiene al menos un heteroátomo seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El heteroarilo del grupo heteroarilalquilo puede estar no sustituido o puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes (y está preferentemente no sustituido o está sustituido por 1 sustituyente) que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en grupos alquilo. Los ejemplos representativos de heteroarilalquilo
- 45 incluyen, pero no están limitados a, 2-furilmetilo, 2-pirrolilmetilo y 2-tienilmetilo.
- 50 ❖ El término “heteroarilmetilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo heteroarilalquilo, tal como se ha definido anteriormente, en el cual el grupo alquilo es un metilo. Los ejemplos representativos de heteroarilmetilo incluyen, pero no están limitados a, 2-furilmetilo, 2-pirrolilmetilo y 2-tienilmetilo.
- 55 ❖ El término “difenilalquilo”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, por sí solo o en cualquier

combinación, se refiere a un grupo alquilo en el cual dos átomos de hidrógeno han sido cada uno reemplazado por un grupo fenilo no sustituido. Un ejemplo de difenilalquilo es 1,2-difenil-etilo.

- 5 ❖ El término “carboxialcoxi”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alcoxi, tal como se ha definido anteriormente, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo (*i.e.* –COOH). Un ejemplo de carboxialcoxi es carboximetoxi.
- ❖ El término “fenilalquileno”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo fenilalquilo no sustituido divalente en el cual el alquilo es tal como se ha definido anteriormente, estando dicho grupo divalente unido al resto de la molécula por, de un extremo, uno de los átomos de carbono del grupo fenilo, y por el otro extremo, por uno de los átomos de carbono del grupo alquilo.
- 10 ❖ El término “alcoxialquileno”, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alcoxialquilo no sustituido divalente en el cual el alcoxi y el alquilo son tal como se han definido anteriormente, estando dicho grupo divalente unido al resto de la molécula por, de un extremo, uno de los átomos de carbono del grupo alquilo, y por el otro extremo, mediante uno de los átomos de carbono del grupo alcoxi. Los ejemplos representativos de alcoxialquileno incluyen, pero no están limitados a, metoxietileno y etoximetileno.
- 15 ❖ El término “alcoxifenilalquileno” tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo en el cual las partes alcoxi y alquileno son tal como se han definido anteriormente y el fenilo es un grupo fenilo no sustituido. Los ejemplos representativos de alcoxifenilalquileno incluyen, pero no están limitados a, 2-metoxifenilmetileno y 3-metoxifenilmetileno.

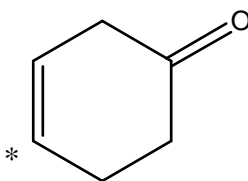
20 Por otra parte, los siguientes párrafos proporcionan definiciones para diversos otros términos. Dichas definiciones están destinadas a ser aplicadas de manera uniforme en esta memoria descriptiva y reivindicaciones, salvo que otra definición establezca de manera expresa un significado más amplio o más restrictivo.

25 La expresión “sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)” abarca tanto sales con ácidos inorgánicos o con ácidos orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido fosforoso, ácido nitroso, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maléico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido benzóico, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido pamoico, ácido esteárico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido metansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido trifluoroacético, y similares que no sean tóxicos para los organismos vivos, o, en el caso de que el compuesto de fórmula I sea de naturaleza ácida, con una base inorgánica tal como una base alcalina o una base alcalinotérrica, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, y similares. Para otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, se puede hacer referencia en particular a “*Salt selection for basic drugs*” (“Selección de sales para fármacos básicos”), *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201–217.

El término “temperatura ambiente” se emplea en la presente memoria descriptiva para referirse a una temperatura de 25 °C.

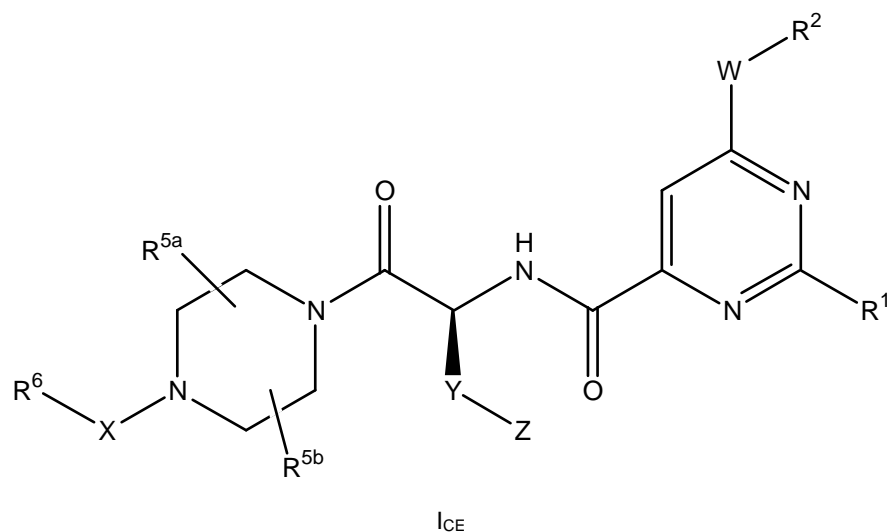
35 Salvo en relación con temperaturas, el término “aproximadamente” ubicado antes de un valor numérico “X” se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos el 10% de X hasta X más el 10% de X, y preferentemente al intervalo que se extiende desde X menos el 5% de X hasta X más el 5% de X. En el caso particular de las temperaturas, el término “aproximadamente” (o alternativamente, el término “alrededor de”) ubicado antes de una temperatura “Y” se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C.

Además, el signo “*” ubicado cerca de un átomo se emplea para designar el punto de unión de un radical con el resto de la molécula. Por ejemplo:



45 designa el radical 4-oxo-ciclohex-1-enilo.

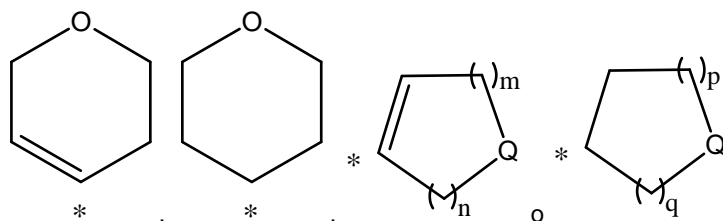
Los compuestos de la fórmula I serán en particular compuestos de fórmula I_{CE}



en la cual

5 R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;

10 W representa un enlace, y R^2 representa alquilo, haloalquilo, ciano, hidroxialquilo, hidroxialquilo sustituido en su cadena alquilo con un grupo fenilo no sustituido, alcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido una vez con un grupo seleccionado de entre hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi y alcoxycarbonilo, fenilo opcionalmente sustituido una vez con un grupo seleccionado de entre halógeno, alquilo, alcoxi, hidroximetilo, acetilo, metansulfonilo, trifluorometilo, carboxi y ciano, bifenil-4-ilo, un heteroarilo monocíclico no sustituido, 1-oxi-piridin-2-ilo, 1-oxi-piridin-3-ilo, 1-oxi-piridin-4-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, o uno de los radicales



en los cuales:

15 m es 1 y n es 2,

p es 1 y q es 2,

Q es $-\text{CO}-$ o $-\text{CH}(\text{OR}^a)-$, siendo R^a hidrógeno, y

Q' es $-\text{CO}-$; o

W representa $-\text{CH}_2-$ y R^2 representa $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{SR}^9$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$; o

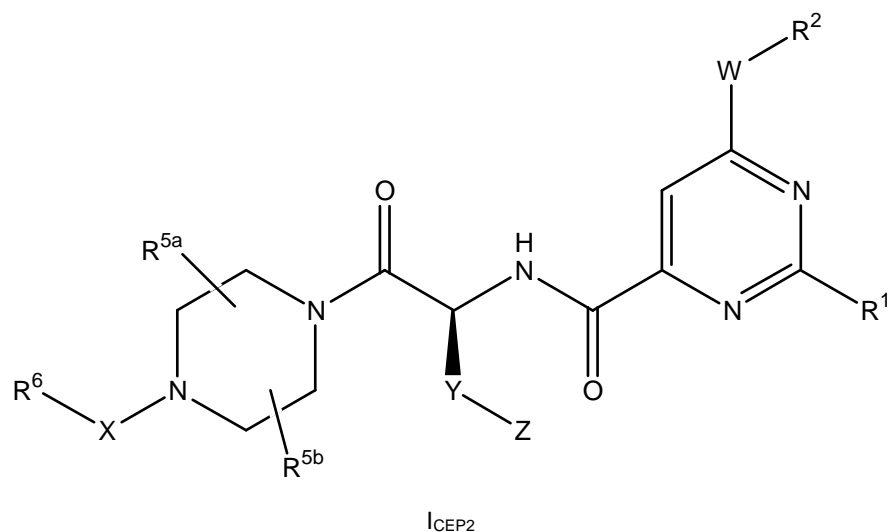
20 W representa $-\text{O}-$ y R^2 representa alquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo, fenilalquilo o heteroarilo monocíclico no sustituido; o

W representa $-\text{S}-$ y R^2 representa alquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono no sustituido, fenilo, fenilalquilo o heteroarilalquilo en el cual el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico no sustituido; o

25 W representa $-\text{NR}^3-$ y R^2 representa hidrógeno, alquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxycarbonilalquilo, carboxialquilo, carboxialquilo sustituido en su parte alquilo con un grupo fenilo no sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, fenilo opcionalmente sustituido una vez con halógeno, indan-1-ilo, indan-2-ilo, 2-fenilciclopropilo, fenilalquilo, difenilalquilo, $-\text{COR}^{11}$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$;

W representa $-\text{CH}=\text{CH}-$ y R^2 representa hidroxialquilo, alcoxycarbonilo, fenilo o $-\text{CO}-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$; o

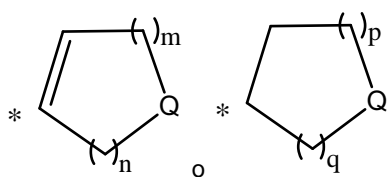
- W representa $-\text{C}\equiv\text{C}-$ y R^2 representa hidrógeno o hidroxialquilo; o
- W representa $-\text{CO}-$ y R^2 representa alquilo;
- R^3 representa hidrógeno o alquilo;
- R^7 representa alquilo o fenilalquilo;
- 5 R^8 representa alquilo;
- o R^7 y R^8 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno independientemente seleccionados de entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CHR}^y-$ o $-\text{O}-$, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CHR}^y-$ y $-\text{O}-$,
- 10 representando R^y hidroxilo, hidroximetilo o alcóxicarbonilo;
- R^9 representa cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono no sustituido o fenilo;
- R^{10} representa alquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono no sustituido o fenilo;
- R^{11} representa alquilo, alcóxicarbonilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono no sustituido, cicloalquilalquilo en el cual el cicloalquilo es un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono no sustituido, fenilo, heteroarilo monocíclico o
- 15 fenilalquilo;
- R^{12} representa alquilo o fenilo;
- R^{13} representa alquilo;
- R^{14} representa alquilo;
- o, cuando W representa $-\text{NR}^3-$, R^2 y R^3 pueden formar, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno independientemente seleccionados de entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}^x-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ y $-\text{NR}^4-$, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CHR}^x-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ y $-\text{NR}^4-$, representando R^x hidroxilo, metoxi, hidroximetilo o metoximetilo y representando R^4
- 20 hidrógeno;
- o también, cuando W representa $-\text{NR}^3-$, R^2 y R^3 pueden formar, en conjunto con el nitrógeno que los porta, ya sea un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo, anillo que puede estar sustituido por un grupo alquilo, o por 4-oxo-4H-piridin-1-ilo, 4,5-dihidro-pirazol-1-ilo, 2-metilo-4,5-dihidro-imidazol-1-ilo o 3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-pirazol-1-ilo;
- cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa independientemente hidrógeno o metilo;
- 30 X representa $-\text{CO}-$ y R^6 representa alcoxilo, alquiloxi, fenoxi, fenilo, heteroarilo de 5 elementos en el anillo, fenilalquilo o $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, o X representa $-\text{SO}_2-$ y R^6 representa alquilo;
- R^{15} representa alquilo;
- R^{16} representa hidrógeno;
- o R^{15} y R^{16} forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno $-\text{CH}_2-$; e Y representa un enlace y Z representa hidrógeno o fenilo sustituido con carboxialcoxilo;
- 35 o Y representa alquileno, alcóxicarbonilo, fenilalquileno, alcóxicarbonilo o alcóxicarbonilalquileno y Z representa hidrógeno, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, tetrazolilo, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^{17}$, $-\text{NH}-\text{COOR}^{17}$ o $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{17}$, representando R^{17} alquilo.
- 40 Los compuestos de fórmula $\text{I}_{\text{P}2}$ serán en particular compuestos de fórmula $\text{I}_{\text{CFP}2}$



en la cual

5 R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;

W representa un enlace, $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ o $-NR^3-$ y R^2 representa alquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxycarbonilalquilo, carboxialquilo, carboxialquilo sustituido con un grupo fenilo no sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido una vez con un grupo hidroxilo, cicloalquilalquilo, arilo, 2-fenilciclopropilo, aralquilo, difenilalquilo, o uno de los radicales



10

en los cuales:

m es 0 y n es 2 ó 3, o m es 1 y n es 2,

p es 0 y q es 2 ó 3, o p es 1 y q es 2,

Q es $-CO-$ o $-CH(OH)-$, y

15 Q' es $-CO-$,

entendiéndose que si W representa $-O-$, $-S-$ o NR^3- , entonces R^2 puede también representar heteroarilalquilo en el cual heteroarilo es un heteroarilo de 5 elementos que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independiente de entre O, N y S; o

W representa $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$ y R^2 representa hidrógeno o hidroxialquilo;

20 R^3 representa hidrógeno o alquilo;

o, cuando W representa NR^3- , R^2 y R^3 pueden formar, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno independientemente seleccionados de entre $-CH_2-$, $-CHR^x-$, $-O-$, $-S-$ y $-NR^4-$, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento seleccionado del grupo que consiste en $-CHR^x-$, $-O-$, $-S-$ y $-NR^4-$, representando R^x hidroxilo o hidroximetilo y representando R^4 hidrógeno;

25

o también, cuando W representa $-NR^3-$, R^2 y R^3 pueden formar, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo o pirazolilo;

cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa independientemente hidrógeno o metilo;

X representa $-CO-$ y R^6 representa alcoxi, alquinoxilo, fenoxi, fenilo, heteroarilo de 5 elementos en el anillo o

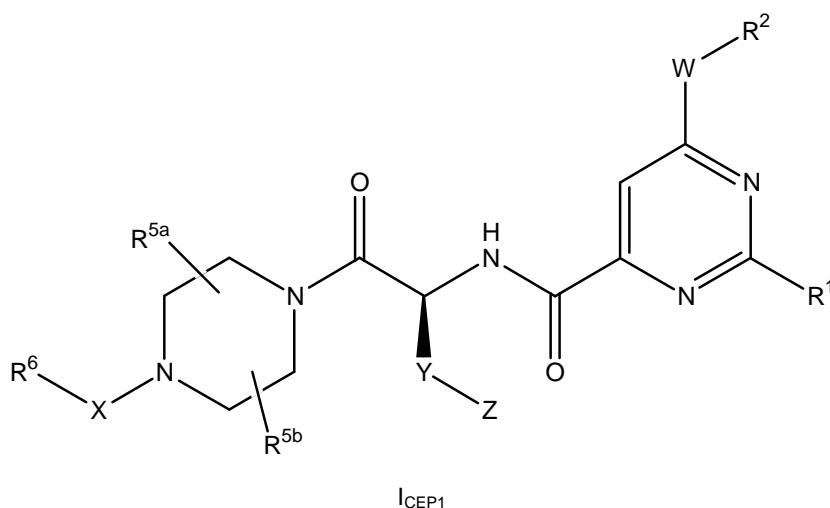
fenilalquilo o X representa $-\text{SO}_2-$ y R^6 representa alquilo; e

Y representa un enlace y Z representa hidrógeno o fenilo sustituido con carboxialcoxi;

o Y representa alquileno, alcoxialquileno, fenilalquileno, alcoxifenileno o alcoxifenilalquileno y Z representa hidrógeno, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, tetrazolilo, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^8$, $-\text{NH}-\text{COOR}^8$ o $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^8$, representando R^8 alquilo.

5

Los compuestos de fórmula $\text{I}_{\text{P}1}$ serán en particular compuestos de fórmula $\text{I}_{\text{CEP}1}$



en la cual

10 R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;

W representa un enlace, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ o $-\text{NR}^3-$;

15 R^2 representa alquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, carboxialquilo sustituido con un grupo fenilo no sustituido, hidroxialquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo y carboxi, indanilo, fenilciclopropilo, aralquilo, o difenilalquilo;

R^3 representa hidrógeno o alquilo;

20 o R^2 y R^3 pueden formar, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno $-\text{CH}_2-$; cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa independientemente hidrógeno o metilo;

X representa $-\text{CO}-$ y R^6 representa alcoxi, alquiloxi, fenoxi, fenilo, heteroarilo de 5 elementos en el anillo o fenilalquilo, o X representa $-\text{SO}_2-$ y R^6 representa alquilo; e

Y representa un enlace y Z representa hidrógeno o fenilo sustituido con carboxialcoxi;

25 o Y representa alquileno, alcoxialquileno, fenilalquileno o alcoxifenilalquileno y Z representa hidrógeno, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, tetrazolilo, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^8$, $-\text{NH}-\text{COOR}^8$ o $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^8$, R^8 representando alquilo.

De manera general, los compuestos de fórmula I (o respectivamente de fórmula $\text{I}_{\text{P}1}$ o $\text{I}_{\text{P}2}$) en los cuales:

– Y representa un enlace y Z representa hidrógeno o arilo sustituido con carboxialcoxi; o

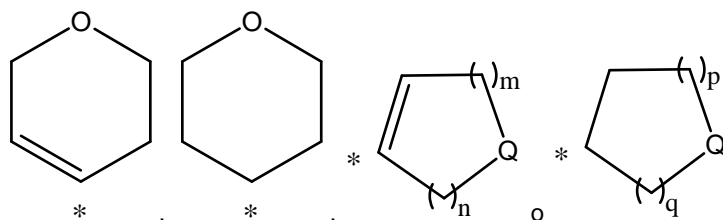
– Y representa alquileno, alcoxialquileno, fenilalquileno o alcoxifenilalquileno y Z representa hidrógeno, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, tetrazolilo, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^{17}$, $-\text{NH}-\text{COOR}^{17}$ o $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{17}$, representando R^{17} alquilo;

30 se preferirán respecto de otros compuestos de fórmula I (o respectivamente de fórmula $\text{I}_{\text{P}1}$ o $\text{I}_{\text{P}2}$).

Los compuestos de fórmula I preferidos serán aquellos en los cuales está presente al menos una de las siguientes características:

- ❖ R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido una o dos veces con sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;
- ❖ W representa un enlace, y R² representa alquilo, haloalquilo, ciano, hidroxialquilo, hidroxialquilo sustituido en su cadena alquilo con un grupo fenilo no sustituido, alcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, o uno de los radicales

5



en los cuales

m es 0 y n es 2 ó 3, o m es 1 y n es 2,

p es 0 y q es 2 ó 3, o p es 1 y q es 2 o también p es 2 ó 3 y q es 0,

10 Q es $-\text{CO}-$ o $-\text{CH}(\text{OR}^a)-$, siendo R^a hidrógeno o alquilo, y

Q' es $-\text{CO}-$; o

W representa $-\text{CH}_2-$ y R² representa $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{SR}^9$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$;

R⁷ representa alquilo o fenilalquilo;

R⁸ representa alquilo;

15 o R⁷ y R⁸ forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno independientemente seleccionados de entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CHR}^y-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$ y $-\text{NR}^z-$, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CHR}^y-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$ y $-\text{NR}^z-$, representando R^y hidroxilo, hidroximetilo, alcóximetilo, alcóxicarbonilo o alcoxi y representando R^z hidrógeno, alquilo o alcóxicarbonilo;

20

R⁹ representa cicloalquilo no sustituido de 3 a 7 elementos en el anillo o arilo;

R¹⁰ representa alquilo, cicloalquilo no sustituido de 3 a 7 elementos en el anillo o arilo; o

W representa $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$ y R² representa alquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; o

25 W representa $-\text{NR}^3-$ y R² representa hidrógeno, alquilo, dialquilaminoalquilo, alcóxicarbonilalquilo, carboxialquilo, carboxialquilo sustituido en su parte alquilo con un grupo fenilo no sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, 2-fenilciclopropilo, aralquilo, difenilalquilo, heteroarilalquilo en el cual heteroarilo es heteroarilo monocíclico, $-\text{COR}^{11}$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$;

R³ representa hidrógeno o alquilo;

30 R¹¹ representa alquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo monocíclico o aralquilo;

R¹² representa alquilo o arilo; o

35 W representa $-\text{NR}^3-$ y R² y R³ forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno independientemente seleccionados de entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}^x-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$ y $-\text{NR}^4-$, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CHR}^x-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$ y $-\text{NR}^4-$, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo, alcóximetilo o alcoxi y representando R⁴ hidrógeno o alquilo; o también

35

40 W representa $-\text{NR}^3-$ y R² y R³ forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, ya sea un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo, anillo que puede estar sustituido por un grupo alquilo, o un anillo 4-oxo-4H-piridin-1-ilo, 4,5-dihidro-pirazol-1-ilo, 2-metilo-4,5-dihidro-imidazol-1-ilo o 3-metilo-5-oxo-2,5-dihidro-

40

pirazol-1-ilo;

W representa $-\text{CH}=\text{CH}-$ y R^2 representa alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, fenilo o $-\text{CO}-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;

R^{13} representa alquilo;

R^{14} representa alquilo; o

5 W representa $-\text{C}\equiv\text{C}-$ y R^2 representa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo; o

W representa $-\text{CO}-$ y R^2 representa alquilo;

❖ X representa $-\text{CO}-$ y R^6 representa alquilo, cicloalquilo no sustituido de 3 a 7 elementos en el anillo, alcoxi, alquiniloxi, ariloxi, aralcoxi, arilo, heteroarilo monocíclico, fenilalquilo o $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, o X representa $-\text{SO}_2-$ y R^6 representa alquilo;

10 R^{15} representa alquilo;

R^{16} representa hidrógeno o alquilo;

o R^{15} y R^{16} forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno independientemente seleccionados de entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ y $-\text{NR}^w-$, representando R^w hidrógeno o alquilo, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento seleccionado del grupo que consiste en $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ y $-\text{NR}^w-$;

15

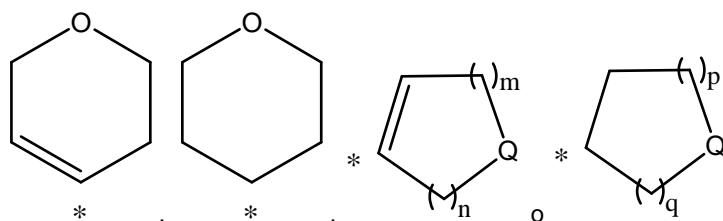
❖ Y representa un enlace y Z representa hidrógeno o fenilo sustituido con carboxialcoxi; o Y representa alquileno, alcoxialquileno, fenilalquileno, alcoxifenileno o alcoxifenilalquileno y Z representa hidrógeno, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, tetrazolilo, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{COOR}^{17}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^{17}$, $-\text{NH}-\text{COOR}^{17}$ o $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{17}$, representando R^{17} alquilo.

20

Los compuestos de fórmula I más preferidos serán aquellos en los cuales esté presente al menos una de las siguientes características:

❖ R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;

25 ❖ W representa un enlace, y R^2 representa alquilo, haloalquilo, ciano, hidroxialquilo, hidroxialquilo sustituido en su cadena alquilo con un grupo fenilo no sustituido, alcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o uno de los radicales



en los cuales:

30 m es 0 y n es 2 ó 3 o m es 1 y n es 2,

p es 0 y q es 2 ó 3, o p es 1 y q es 2 o también p es 2 ó 3 y q es 0,

Q es $-\text{CO}-$ o $-\text{CH}(\text{OR}^a)-$, siendo R^a hidrógeno o alquilo, y

Q' es $-\text{CO}-$; o

W representa $-\text{CH}_2-$ y R^2 representa $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{SR}^9$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$;

35 R^7 representa alquilo o fenilalquilo;

R^8 representa alquilo;

o R^7 y R^8 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno independientemente

seleccionados de entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CHR}^y-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$ y $-\text{NR}^z-$, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CHR}^y-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$ y $-\text{NR}^z-$, representando R^y hidroxilo, hidroximetilo, alcóximetilo, alcóxicarbonilo o alcóxi y representando R^z hidrógeno, alquilo o alcóxicarbonilo;

5 R^9 representa cicloalquilo no sustituido de 3 a 7 elementos en el anillo o arilo;

R^{10} representa alquilo, cicloalquilo no sustituido de 3 a 7 elementos en el anillo o arilo; o

W representa $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$ y R^2 representa alquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; o

10 W representa $-\text{NR}^3-$ y R^2 representa hidrógeno, alquilo, alcóxicarbonilalquilo, carboxialquilo, carboxialquilo sustituido en su parte alquilo con un grupo fenilo no sustituido, hidroxialquilo, alcóxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, 2-fenilciclopropilo, aralquilo, difenilalquilo, heteroarilalquilo en el cual heteroarilo es un heteroarilo monocíclico, $-\text{COR}^{11}$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$;

R^3 representa hidrógeno o alquilo;

R^{11} representa alquilo, alcóxialquilo, arilo, heteroarilo monocíclico o aralquilo;

15 R^{12} representa alquilo o arilo; o

W representa $-\text{NR}^3-$ y R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno independientemente seleccionados de entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}^x-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$ y $-\text{NR}^4-$, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CHR}^x-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$ y $-\text{NR}^4-$, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo, alcóximetilo o alcóxi y representando R^4 hidrógeno o alquilo; o también

25 W representa $-\text{NR}^3-$ y R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, ya sea un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo, anillo que puede estar sustituido por un grupo alquilo, o un anillo 4-oxo-4H-piridin-1-ilo, 4,5-dihidro-pirazol-1-ilo, 2-metilo-4,5-dihidro-imidazol-1-ilo o 3-metilo-5-oxo-2,5-dihidro-pirazol-1-ilo;

W representa $-\text{CH}=\text{CH}-$ y R^2 representa alquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, alcóxicarbonilo, fenilo o $-\text{CO}-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;

R^{13} representa alquilo;

R^{14} representa alquilo; o

W representa $-\text{C}\equiv\text{C}-$ y R^2 representa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o alcóxialquilo; o

30 W representa $-\text{CO}-$ y R^2 representa alquilo;

❖ X representa $-\text{CO}-$ y R^6 representa alquilo, cicloalquilo no sustituido de 3 a 7 elementos en el anillo, alcóxi, alquiloxi, fenoxi, fenilalcóxi, heteroarilo monocíclico, fenilalquilo o $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$,

R^{15} representa alquilo;

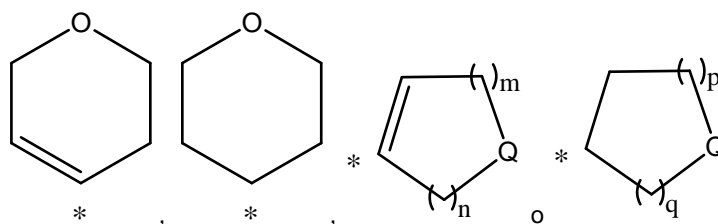
R^{16} representa hidrógeno o alquilo;

35 ❖ Y representa alquilenilo o alcóxialquilenilo y Z representa $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, tetrazolilo o $-\text{COOR}^{17}$, representando R^{17} alquilo.

Los compuestos aún más preferidos de fórmula I serán aquellos en los cuales esté presente al menos una de las siguientes características:

❖ R^1 representa fenilo;

40 ❖ W representa un enlace, y R^2 representa alquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 elementos en el anillo, opcionalmente sustituido una vez con un grupo hidroxilo, hidroximetilo o alcóxicarbonilo, arilo, heteroarilo, o uno de los radicales



en los cuales:

m es 0 y n es 2 ó 3, o m es 1 y n es 2,

p es 0 y q es 2 ó 3, o p es 1 y q es 2, o también p es 2 ó 3 y q es 0,

5 Q es $-\text{CO}-$ o $-\text{CH}(\text{OR}^a)-$, siendo R^a hidrógeno, y

Q' es $-\text{CO}-$; o

W representa $-\text{CH}_2-$ y R^2 representa $-\text{NR}^7\text{R}^8$;

R^7 representa fenilalquilo;

R^8 representa alquilo; o

10 W representa $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$ y R^2 representa cicloalquilo, fenilalquilo o heteroarilalquilo en el cual heteroarilo es un heteroarilo de 5 elementos en el anillo; o

W representa $-\text{NR}^3-$ y R^2 representa alquilo, carboxialquilo sustituido en su parte alquilo con un grupo fenilo no sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo;

R^3 representa hidrógeno o metilo; o

15 W representa $-\text{NR}^3-$ y R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno independientemente seleccionados de entre $-\text{CH}_2-$ y $-\text{CHR}^x-$, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento $-\text{CHR}^x-$, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo, alcoximetilo o alcoxi; o

20 W representa $-\text{NR}^3-$ y R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, ya sea un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo, anillo que puede estar sustituido por un grupo alquilo, o un anillo 4,5-dihidro-pirazol-1-ilo; o W representa $-\text{CH}=\text{CH}-$ y R^2 representa hidroxialquilo o alcoxicarbonilo; o

W representa $-\text{CO}-$ y R^2 representa alquilo;

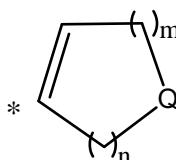
25 ❖ X representa $-\text{CO}-$ y R^6 representa alcoxi, alquinoxilo o heteroarilo (y preferentemente alcoxi, alquinoxilo o heteroarilo de 5 elementos en el anillo);

❖ Y representa alquileno o alcoxialquileno y Z representa $-\text{COOH}$.

Los compuestos particularmente preferidos de fórmula I serán aquellos en los cuales esté presente al menos una de las siguientes características:

❖ R^1 representa fenilo;

30 ❖ W representa un enlace, y R^2 representa alquilo, hidroxialquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 elementos en el anillo opcionalmente sustituido una vez con un grupo hidroxilo, hidroximetilo o alcoxicarbonilo, fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxi, hidroximetilo, acetilo, metansulfonilo y ciano, benzo[1,3]dioxolilo, heteroarilo monocíclico, 1-oxi-piridin-2-ilo, o el radical



35

en el cual

m es 0 y n es 2 ó 3, o m es 1 y n es 2,

Q es $-\text{CH}(\text{OH})-$; o

W representa $-\text{S}-$ y R^2 representa fenilalquilo; o

5 W representa $-\text{NR}^3-$ y R^2 representa hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, fenilo, indan-2-ilo o fenilalquilo;

R^3 representa hidrógeno; o

10 W representa $-\text{NR}^3-$ y R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno independientemente seleccionados de entre $-\text{CH}_2-$ y $-\text{CHR}^x-$, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento $-\text{CHR}^x-$, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo, alcoximetilo o alcoxi; o

W representa $-\text{NR}^3-$ y R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo pirazolilo o 1,2,3-triazolilo, anillo que puede estar sustituido por un grupo alquilo; o

W representa $-\text{CH}=\text{CH}-$ y R^2 representa alcoxicarbonilo; o

15 ❖ X representa $-\text{CO}-$ y R^6 representa alcoxi o alquinoxilo;

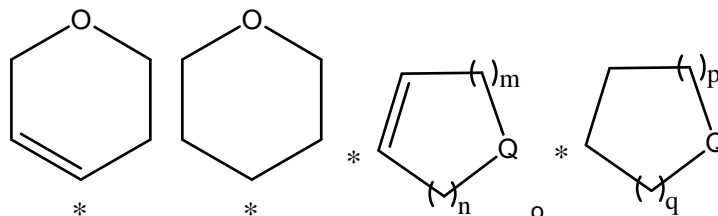
❖ Y representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (y preferentemente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) y Z representa $-\text{COOH}$.

20 Más aún, los compuestos de fórmula I en los cuales Y representa alquileo o alcoxialquileo serán en general preferidos respecto de los demás compuestos de fórmula I. Paralelamente, los compuestos de fórmula I en los cuales Z representa $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, tetrazolilo o $-\text{COOR}^{17}$, representando R^{17} alquilo, serán en general preferidos sobre otros compuestos de fórmula I.

Las siguientes realizaciones principales de los compuestos de fórmula I (o las sales de los mismos, en particular las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) son particularmente preferidas.

25 De acuerdo con una primera realización de esta invención, los compuestos de fórmula I serán tales que W representa un enlace; tales compuestos se designan de manera colectiva como "compuestos de fórmula I_B" en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones. En tal caso, los compuestos de fórmula I_B serán preferentemente aquellos en los cuales:

- R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una o dos veces con sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;
- R^2 representa alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 elementos en el anillo opcionalmente sustituido una vez con un grupo hidroxilo, hidroximetilo o alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, o uno de los radicales



en los cuales:

m es 0 y n es 2 ó 3, o m es 1 y n es 2,

35 p es 0 y q es 2 ó 3, o p es 1 y q es 2, o también p es 2 ó 3 y q es 0,

Q es $-\text{CO}-$ o $-\text{CH}(\text{OR}^a)-$, siendo R^a hidrógeno, y

Q' es $-\text{CO}-$;

- X representa $-\text{CO}-$ y R^6 representa alquilo, cicloalquilo no sustituido de 3 a 7 elementos en el anillo, alcoxi, alquinoxilo, fenoxi, fenilalcoxi, heteroarilo monocíclico, fenilalquilo o $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$;

R¹⁵ representa alquilo;

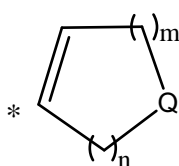
R¹⁶ representa hidrógeno o alquilo;

– Y representa alquileo o alcoxialquileo y Z representa –OH, –COOH, tetrazolilo o –COOR¹⁷, representando R¹⁷ alquilo.

5 Preferentemente, los compuestos de fórmula I_B tendrán al menos una de las siguientes características:

❖ R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;

10 ❖ R² representa alquilo, hidroxialquilo, heterociclialquilo, cicloalquilo de 3 a 7 elementos en el anillo opcionalmente sustituido una vez con un grupo hidroxilo, hidroximetilo, o alcoxicarbonilo, fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxi, hidroximetilo, acetilo, metansulfonilo y ciano, benzo[1,3]dioxolilo, heteroarilo monocíclico, 1-oxi-piridin-2-ilo, o el radical



en el cual

15 m es 0 y n es 2 ó 3, o m es 1 y n es 2, y

Q es –CH(OH)–;

❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;

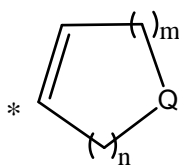
❖ X representa –CO– y R⁶ representa alcoxi o alquiloxi;

❖ Y representa alquileo o alcoxialquileo y Z representa –COOH.

20 Más preferentemente, los compuestos de fórmula I_B tendrán al menos una de las siguientes características:

❖ R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxi (y de manera destacable fenilo no sustituido);

25 ❖ R² representa alquilo, hidroxialquilo, heterociclialquilo, cicloalquilo de 3 a 7 elementos en el anillo opcionalmente sustituido una vez con un grupo hidroxilo, hidroximetilo o alcoxicarbonilo, fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxi, hidroximetilo, acetilo, metansulfonilo y ciano, benzo[1,3]dioxolilo, heteroarilo monocíclico, 1-oxi-piridin-2-ilo, o el radical



en el cual:

30 m es 0 y n es 2 ó 3, o m es 1 y n es 2, y

Q es –CH(OH)–;

❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;

❖ X representa –CO– y R⁶ representa alcoxi (en particular etoxi);

35 ❖ Y representa alquileo (preferentemente –CH₂–, –CH₂–CH₂– o –CH₂–CH₂–CH₂– y más preferentemente –CH₂–CH₂–) y Z representa –COOH.

De acuerdo con una segunda realización principal de esta invención, el compuesto de fórmula I será aquel en el cual W representa $-\text{CH}_2-$; tales compuestos serán designados de manera colectiva "compuestos de fórmula I_M" en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones. En tal caso, los compuestos de fórmula I_M preferentemente serán aquellos en los cuales:

- 5 - R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido una o dos veces con sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;
- W representa $-\text{CH}_2-$ y R² representa $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{SR}^9$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$;

R⁷ representa alquilo o fenilalquilo;

R⁸ representa alquilo;

- 10 o R⁷ y R⁸ forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno independientemente seleccionados de entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CHR}^y-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$ y $-\text{NR}^z-$, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CHR}^y-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$ y $-\text{NR}^z-$, representando R^y hidroxilo, hidroximetilo, alcóximetilo, alcóxicarbonilo o alcoxi y representando R^z
- 15 hidrógeno, alquilo o alcóxicarbonilo;

R⁹ representa cicloalquilo no sustituido de 3 a 7 elementos en el anillo o arilo;

R¹⁰ representa alquilo, cicloalquilo no sustituido de 3 a 7 elementos en el anillo o arilo;

- X representa $-\text{CO}-$ y R⁶ representa alquilo, cicloalquilo no sustituido de 3 a 7 elementos en el anillo, alcoxi, alquiloxi, fenoxi, fenilalcoxi, heteroarilo monocíclico, fenilalquilo o $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$;

- 20 R¹⁵ representa alquilo;

R¹⁶ representa hidrógeno o alquilo;

- Y representa alquilenilo o alcóxialquilenilo y Z representa $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, tetrazolilo o $-\text{COOR}^{17}$, representando R¹⁷ alquilo.

Preferentemente, los compuestos de fórmula I_M tendrán al menos una de las siguientes características:

- 25 ❖ R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;

- ❖ W representa $-\text{CH}_2-$ y R² representa $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{SR}^9$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$;

R⁷ representa alquilo o fenilalquilo;

R⁸ representa alquilo;

- 30 o R⁷ y R⁸ forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno independientemente seleccionados de entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CHR}^y-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$ y $-\text{NR}^z-$, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CHR}^y-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$ y $-\text{NR}^z-$, representando R^y hidroxilo, hidroximetilo, alcóximetilo, alcóxicarbonilo o alcoxi y representando R^z
- 35 hidrógeno, alquilo o alcóxicarbonilo;

R⁹ representa cicloalquilo no sustituido de 3 a 7 elementos en el anillo o arilo;

R¹⁰ representa alquilo, cicloalquilo no sustituido de 3 a 7 elementos en el anillo o arilo;

- ❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;

- ❖ X representa $-\text{CO}-$ y R⁶ representa alcoxi o alquiloxi;

- 40 ❖ Y representa alquilenilo o alcóxialquilenilo y Z representa $-\text{COOH}$.

Más preferentemente, los compuestos de fórmula I_M tendrán al menos una de las siguientes características:

- ❖ R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxi (y de manera destacable fenilo no sustituido);

❖ R^2 representa $-NR^7R^8$;

R^7 representa fenilalquilo; y

R^8 representa alquilo;

❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;

5 ❖ X representa $-CO-$ y R^6 representa alcoxi (en particular etoxi);

❖ Y representa alquileno (preferentemente $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y más preferentemente $-CH_2-CH_2-$) y Z representa $-COOH$.

10 De acuerdo con una tercera realización principal de esta invención, los compuestos de fórmula I serán tales que W representa $-O-$; siendo designados dichos compuestos de manera colectiva "compuestos de fórmula I_O" en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones. En tal caso, los compuestos de fórmula I_O preferentemente serán aquellos en los que:

- R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una o dos veces con sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;

15 - R^2 representa alquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

- X representa $-CO-$ y R^6 representa alquilo, cicloalquilo no sustituido de 3 a 7 elementos en el anillo, alcoxi, alquiniloxi, fenoxi, fenilalcoxi, heteroarilo monocíclico, fenilalquilo o $NR^{15}R^{16}$;

R^{15} representa alquilo;

R^{16} representa hidrógeno o alquilo;

20 - Y representa alquileno o alcoxialquileno y Z representa $-OH$, $-COOH$, tetrazolilo o $-COOR^{17}$, representando R^{17} alquilo.

Preferentemente, los compuestos de fórmula I_O tendrán al menos una de las siguientes características:

❖ R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;

25 ❖ R^2 representa cicloalquilo, fenilalquilo o heteroarilalquilo en el cual heteroarilo es un heteroarilo de 5 elementos en el anillo;

❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;

❖ X representa $-CO-$ y R^6 representa alcoxi o alquiniloxi;

❖ Y representa alquileno o alcoxialquileno y Z representa $-COOH$.

30 Más preferentemente, los compuestos de fórmula I_O tendrán al menos una de las siguientes características:

❖ R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxi (y de manera destacable fenilo no sustituido);

❖ R^2 representa cicloalquilo (en particular ciclopentilo);

❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;

35 ❖ X representa $-CO-$ y R^6 representa alcoxi (en particular etoxi);

❖ Y representa alquileno (preferentemente $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y más preferentemente $-CH_2-CH_2-$) y Z representa $-COOH$.

40 De acuerdo con una cuarta realización principal de esta invención, los compuestos de fórmula I serán aquellos en que W representa $-S-$; tales compuestos serán designados de manera colectiva "compuestos de fórmula I_S" en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones. En tal caso, los compuestos de fórmula I_S preferentemente serán aquellos en los que:

- R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una o dos veces con sustituyentes cada uno independientemente

seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;

- R² representa alquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
- X representa –CO– y R⁶ representa alquilo, cicloalquilo no sustituido de 3 a 7 elementos en el anillo, alcoxi, alquiloxi, fenoxi, fenilalcoxi, heteroarilo monocíclico, fenilalquilo o NR¹⁵R¹⁶;

R¹⁵ representa alquilo;

R¹⁶ representa hidrógeno o alquilo;

- Y representa alquilenos o alcoxialquilenos y Z representa –OH, –COOH, tetrazolilo o –COOR¹⁷, representando R¹⁷ alquilo.

10 Preferentemente, los compuestos de fórmula I_S tendrán al menos una de las siguientes características:

- ❖ R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;
- ❖ R² representa alquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

15 ❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;

❖ X representa –CO– y R⁶ representa alcoxi o alquiloxi;

❖ Y representa alquilenos o alcoxialquilenos y Z representa –COOH.

Más preferentemente, los compuestos de fórmula I_S tendrán al menos una de las siguientes características:

20 ❖ R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxi (y de manera destacable fenilo no sustituido);

❖ R² representa fenilalquilo (notablemente bencilo);

❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;

❖ X representa –CO– y R⁶ representa alcoxi (en particular etoxi);

25 ❖ Y representa alquilenos (preferentemente –CH₂–, –CH₂–CH₂– o –CH₂–CH₂–CH₂– y más preferentemente –CH₂–CH₂–) y Z representa –COOH.

De acuerdo con una quinta realización principal de esta invención, los compuestos de fórmula I serán aquellos en que W representa –NR³–; tales compuestos serán designados de manera colectiva “compuestos de fórmula I_N” en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones. En tal caso, los compuestos de fórmula I_N preferentemente serán aquellos en los que:

30 - R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido una o dos veces con sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;

35 - R² representa hidrógeno, alquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, carboxialquilo sustituido en su parte alquilo con un grupo fenilo no sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, 2-fenilciclopropilo, aralquilo, difenilalquilo, heteroarilalquilo en el cual heteroarilo es un heteroarilo monocíclico, –COR¹¹ o –SO₂R¹²;

R³ representa hidrógeno o alquilo;

R¹¹ representa alquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo monocíclico o aralquilo;

R¹² representa alquilo o arilo; o

40 R² y R³ forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno independientemente seleccionados de entre –CH₂–, –CHR^x–, –O–, –S–, –CO– y –NR⁴–, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento seleccionado del grupo que consiste en –CHR^x–, –O–, –S–, –CO– y –NR⁴–, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo, alcoximetilo o alcoxi y representando R⁴ hidrógeno o alquilo; o también

R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, ya sea un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo, anillo que puede estar sustituido por un grupo alquilo, o un anillo 4-oxo-4H-piridin-1-ilo, 4,5-dihidro-pirazol-1-ilo, 2-metilo-4,5-dihidro-imidazol-1-ilo o 3-metilo-5-oxo-2,5-dihidro-pirazol-1-ilo;

- 5 - X representa $-\text{CO}-$ y R^6 representa alquilo, cicloalquilo no sustituido de 3 a 7 elementos en el anillo, alcoxi, alquiniloxi, fenoxi, fenilalcoxi, heteroarilo monocíclico, fenilalquilo o $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$;

R^{15} representa alquilo;

R^{16} representa hidrógeno o alquilo;

- Y representa alquileno o alcoxialquileno y Z representa $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, tetrazolilo o $-\text{COOR}^{17}$, representando R^{17} alquilo.

10 Preferentemente, los compuestos de fórmula I_N tendrán al menos una de las siguientes características:

❖ R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;

- 15 ❖ R^2 representa hidrógeno, alquilo, alcóxicarbonilalquilo, carboxialquilo, carboxialquilo sustituido en su parte alquilo con un grupo fenilo no sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, 2-fenilciclopropilo, aralquilo, difenilalquilo, heteroarilalquilo en el cual heteroarilo es un heteroarilo monocíclico, $-\text{COR}^{11}$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$;

R^3 representa hidrógeno o alquilo;

R^{11} representa alquilo, alcoxialquilo, arilo, heteroarilo monocíclico o aralquilo;

R^{12} representa alquilo o arilo; o

- 20 R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno independientemente seleccionados de entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}^x-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$ y $-\text{NR}^4-$, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CHR}^x-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$ y $-\text{NR}^4-$, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo, alcóximetilo o alcoxi y representando R^4 hidrógeno o alquilo; o también

- 25 R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, ya sea un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo, anillo que puede estar sustituido por un grupo alquilo, o un anillo 4-oxo-4H-piridin-1-ilo, 4,5-dihidro-pirazol-1-ilo, 2-metilo-4,5-dihidro-imidazol-1-ilo o 3-metilo-5-oxo-2,5-dihidro-pirazol-1-ilo;

❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;

❖ X representa $-\text{CO}-$ y R^6 representa alcoxi o alquiniloxi;

- 30 ❖ Y representa alquileno o alcoxialquileno y Z representa $-\text{COOH}$.

Más preferentemente, los compuestos de fórmula I_N tendrán al menos una de las siguientes características:

❖ R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxi (y de manera destacable, fenilo no sustituido);

- 35 ❖ R^2 representa alquilo, carboxialquilo sustituido en su parte alquilo con un grupo fenilo no sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo o aralquilo;

R^3 representa hidrógeno o metilo; o

- 40 R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno independientemente seleccionados de entre $-\text{CH}_2-$ y $-\text{CHR}^x-$, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento $-\text{CHR}^x-$, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo, alcóximetilo o alcoxi; o también

W representa $-\text{NR}_3-$ y R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, ya sea un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo, anillo que puede estar sustituido por un grupo alquilo, o un anillo 4,5-dihidro-pirazol-1-ilo;

❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;

- 45 ❖ X representa $-\text{CO}-$ y R^6 representa alcoxi (en particular etoxi);

- ❖ Y representa alquileo (preferentemente $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y más preferentemente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) y Z representa $-\text{COOH}$.

De acuerdo con una variante de dicha quinta realización principal, los compuestos de fórmula I_N serán aquellos en que el átomo de nitrógeno del radical $-\text{NR}^3-$ no sea elemento de un anillo, *i.e.* de manera que R^2 representa hidrógeno, alquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, carboxialquilo sustituido en su parte alquilo con un grupo fenilo no sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, 2-fenilciclopropilo, aralquilo, difenilalquilo, heteroarilalquilo en el cual heteroarilo es un heteroarilo monocíclico, $-\text{COR}^{11}$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$; tales compuestos serán designados de manera colectiva "compuestos de fórmula I_{NL} " en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones.

10 Preferentemente, los compuestos de fórmula I_{NL} tendrán al menos una de las siguientes características:

- ❖ R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;
- ❖ R^2 representa hidrógeno, alquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, carboxialquilo sustituido en su parte alquilo con un grupo fenilo no sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, 2-fenilciclopropilo, aralquilo, difenilalquilo, heteroarilalquilo en el cual heteroarilo es un heteroarilo monocíclico, $-\text{COR}^{11}$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$;

R^3 representa hidrógeno o alquilo;

R^{11} representa alquilo, alcoxialquilo, arilo, heteroarilo monocíclico o aralquilo;

R^{12} representa alquilo o arilo;

- 20 ❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;
- ❖ X representa $-\text{CO}-$ y R^6 representa alcoxi o alquiloxi;
- ❖ Y representa alquileo o alcoxialquileo y Z representa $-\text{COOH}$.

Más preferentemente, los compuestos de fórmula I_N tendrán al menos una de las siguientes características:

- 25 ❖ R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxi (y de manera destacable, fenilo no sustituido);
- ❖ R^2 representa alquilo, carboxialquilo sustituido en su parte alquilo con un grupo fenilo no sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo o aralquilo; R^3 representa hidrógeno o metilo;
- ❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;
- ❖ X representa $-\text{CO}-$ y R^6 representa alcoxi (en particular etoxi);
- 30 ❖ Y representa alquileo (preferentemente $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y más preferentemente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) y Z representa $-\text{COOH}$.

De acuerdo con otra variante de dicha quinta realización principal, los compuestos de fórmula I_N serán aquellos en que el átomo de nitrógeno del radical $-\text{NR}^3-$ sea elemento de un anillo, *i.e.* ya sea que R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno independientemente seleccionados de entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}^x-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$ y $-\text{NR}^4-$, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CHR}^x-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$ y $-\text{NR}^4-$, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo, alcóximetilo o alcoxi y representando R^4 hidrógeno o alquilo, o de manera que R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, ya sea un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo, anillo que puede estar sustituido por un grupo alquilo, o un anillo 4-oxo-4H-piridin-1-ilo, 4,5-dihidro-pirazol-1-ilo, 2-metilo-4,5-dihidro-imidazol-1-ilo o 3-metilo-5-oxo-2,5-dihidro-pirazol-1-ilo; tales compuestos serán designados de manera colectiva "compuestos de fórmula I_{NC} " en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones.

Preferentemente, los compuestos de fórmula I_{NR} tendrán al menos una de las siguientes características:

- 45 ❖ R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;
- ❖ R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno independientemente

seleccionados de entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}^x-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$ y $-\text{NR}^4-$, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CHR}^x-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$ y $-\text{NR}^4-$, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo, alcoximetilo o alcoxi y representando R^4 hidrógeno o alquilo; o

5 R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, ya sea un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo, anillo que puede estar sustituido por un grupo alquilo, o un anillo 4-oxo-4H-piridin-1-ilo, 4,5-dihidro-pirazol-1-ilo, 2-metilo-4,5-dihidro-imidazol-1-ilo o 3-metilo-5-oxo-2,5-dihidro-pirazol-1-ilo;

- ❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;
- ❖ X representa $-\text{CO}-$ y R^6 representa alcoxi o alquinoxilo;

10 ❖ Y representa alquileno o alcoxialquileno y Z representa $-\text{COOH}$.

Más preferentemente, los compuestos de fórmula I_{NR} tendrán al menos una de las siguientes características:

- ❖ R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxi (y de manera destacable, fenilo no sustituido);
- ❖ R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno independientemente seleccionados de entre $-\text{CH}_2-$ y $-\text{CHR}^x-$, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más de un elemento $-\text{CHR}^x-$, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo, alcoximetilo o alcoxi; o

15 W representa $-\text{NR}^3-$ y R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, ya sea un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo, anillo que puede estar sustituido por un grupo alquilo, o un anillo 4,5-dihidro-pirazol-1-ilo;

- ❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;
- ❖ X representa $-\text{CO}-$ y R^6 representa alcoxi (en particular etoxi);
- ❖ Y representa alquileno (preferentemente $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y más preferentemente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) y Z representa $-\text{COOH}$.

25 De acuerdo con una sexta realización principal de esta invención, los compuestos de fórmula I serán aquellos en que W representa $-\text{CH}=\text{CH}-$; tales compuestos serán designados de manera colectiva "compuestos de fórmula I_D " en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones. En tal caso, los compuestos de fórmula I_D preferentemente serán aquellos en los que:

- R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una o dos veces con sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;
- R^2 representa alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, fenilo o $-\text{CO}-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;

R^{13} representa alquilo;

R^{13} representa alquilo;

- X representa $-\text{CO}-$ y R^6 representa alquilo, cicloalquilo no sustituido de 3 a 7 elementos en el anillo, alcoxi, alquinoxilo, fenoxi, fenilalcoxi, heteroarilo monocíclico, fenilalquilo o $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$;

35 R^{15} representa alquilo;

R^{16} representa hidrógeno o alquilo;

- Y representa alquileno o alcoxialquileno y Z representa $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, tetrazolilo o $-\text{COOR}^{17}$, representando R^{17} alquilo.

40 Preferentemente, los compuestos de fórmula I_D tendrán al menos una de las siguientes características:

- ❖ R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;
- ❖ R^2 representa alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, fenilo o $-\text{CO}-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;

R^{13} representa alquilo;

R¹³ representa alquilo;

- ❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;
- ❖ X representa –CO– y R⁶ representa alcoxi o alquinoxilo;
- ❖ Y representa alquileo o alcoxialquileo y Z representa –COOH.

5 Más preferentemente, los compuestos de fórmula I_D tendrán al menos una de las siguientes características:

- ❖ R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxi (y de manera destacable, fenilo no sustituido);
- ❖ R² representa hidroxialquilo o alcoxycarbonilo;
- ❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;

10 ❖ X representa –CO– y R⁶ representa alcoxi (en particular etoxi);

- ❖ Y representa alquileo (preferentemente –CH₂–, –CH₂–CH₂– o –CH₂–CH₂–CH₂– y más preferentemente –CH₂–CH₂–) y Z representa –COOH.

De acuerdo con una séptima realización principal de esta invención, los compuestos de fórmula I serán aquellos en que W representa –C≡C–; tales compuestos serán designados de manera colectiva “compuestos de fórmula I_T” en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones. En tal caso, los compuestos de fórmula I_T preferentemente serán aquellos en los que:

15

- R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido una o dos veces con sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;
- R² representa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;

20 - X representa –CO– y R⁶ representa alquilo, cicloalquilo no sustituido de 3 a 7 elementos en el anillo, alcoxi, alquinoxilo, fenoxi, fenilalcoxi, heteroarilo monocíclico, fenilalquilo o NR¹⁵R¹⁶;

R¹⁵ representa alquilo;

R¹⁶ representa hidrógeno o alquilo;

25 - Y representa alquileo o alcoxialquileo y Z representa –OH, –COOH, tetrazolilo o –COOR¹⁷, representando R¹⁷ alquilo.

Preferentemente, los compuestos de fórmula I_T tendrán al menos una de las siguientes características:

- ❖ R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;
- ❖ R² representa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;
- 30 ❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;
- ❖ X representa –CO– y R⁶ representa alcoxi o alquinoxilo;
- ❖ Y representa alquileo o alcoxialquileo y Z representa –COOH.

Más preferentemente, los compuestos de fórmula I_T tendrán al menos una de las siguientes características:

35 ❖ R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxi (y de manera destacable, fenilo no sustituido);

❖ R² representa hidroxialquilo;

❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;

❖ X representa –CO– y R⁶ representa alcoxi (en particular etoxi);

40 ❖ Y representa alquileo (preferentemente –CH₂–, –CH₂–CH₂– o –CH₂–CH₂–CH₂– y más preferentemente –CH₂–CH₂–) y Z representa –COOH.

De acuerdo con una octava realización principal de esta invención, los compuestos de fórmula I serán aquellos en que W representa –CO–; tales compuestos serán designados de manera colectiva “compuestos de fórmula I_{CO}” en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones. En tal caso, los compuestos de fórmula I_{CO} preferentemente serán aquellos en los que:

- 5 - R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido una o dos veces con sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;
- R² representa alquilo;
- X representa –CO– y R⁶ representa alquilo, cicloalquilo no sustituido de 3 a 7 elementos en el anillo, alcoxi, alquiniloxi, fenoxi, fenilalcoxi, heteroarilo monocíclico, fenilalquilo o NR¹⁵R¹⁶;
- 10 R¹⁵ representa alquilo;
- R¹⁶ representa hidrógeno o alquilo;
- Y representa alquileno o alcoxialquileno y Z representa –OH, –COOH, tetrazolilo o –COOR¹⁷, representando R¹⁷ alquilo.

Preferentemente, los compuestos de fórmula I_{CO} tendrán al menos una de las siguientes características:

- 15 ❖ R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;
- ❖ R² representa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- ❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;
- ❖ X representa –CO– y R⁶ representa alcoxi o alquiniloxi;
- 20 ❖ Y representa alquileno o alcoxialquileno y Z representa –COOH.

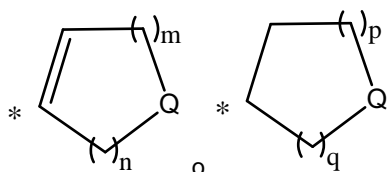
Más preferentemente, los compuestos de fórmula I_{CO} tendrán al menos una de las siguientes características:

- ❖ R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxi (y de manera destacable, fenilo no sustituido);
- ❖ R² representa metilo;
- 25 ❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;
- ❖ X representa –CO– y R⁶ representa alcoxi (en particular etoxi);
- ❖ Y representa alquileno (preferentemente –CH₂–, –CH₂–CH₂– o –CH₂–CH₂–CH₂– y más preferentemente –CH₂–CH₂–) y Z representa –COOH.

30 Las siguientes realizaciones adicionales se refieren específicamente a compuestos de fórmula I_{P2} y en algunos casos con compuestos de fórmula I_{P1}.

De acuerdo con una realización particular de esta invención, los compuestos de fórmula I serán compuestos de fórmula I_{P2} que son tales que:

- 35 i) W representa un enlace, –CH₂–, –O–, –S– o –NR³– y R² representa hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo sustituido una vez con un grupo hidroxilo, cicloalquilalquilo en el cual el cicloalquilo está sustituido una vez con un grupo hidroxilo, aralquilo, o uno de los radicales



en los cuales:

m es 0 y n es 2 ó 3, o m es 1 y n es 2,

p es 0 y q es 2 ó 3, o p es 1 y q es 2,

Q es $-\text{CO}-$ o $-\text{CH}(\text{OR}^a)-$, siendo R^a hidrógeno o alquilo, y

Q' es $-\text{CO}-$,

o W representa $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NR}^3-$ y R^2 representa heteroarilalquilo;

- 5 ii) W representa $-\text{NR}^3-$ y R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno independientemente seleccionados de entre $-\text{CH}_2-$ y $-\text{CHR}^x-$, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más de un elemento $-\text{CHR}^x-$, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo, alcóximetilo o alcoxi; o
- 10 iii) W representa $-\text{NR}^3-$ y R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo; o
- iv) W representa $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}\equiv\text{C}-$ y R^2 representa hidroxialquilo.

Preferentemente, de acuerdo con la realización particular de esta invención que se ha mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula I_n serán aquellos en que:

- 15 i) W representa un enlace, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NR}^3-$ y R^2 representa hidroxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo sustituido una vez con un grupo hidroxilo, cicloalquilalquilo en el cual el cicloalquilo está sustituido una vez con un grupo hidroxilo, 4-oxo-ciclohex-1-enilo, 4-hidroxilo-ciclohex-1-enilo o 4-oxo-ciclohexilo; o
- 20 ii) W representa $-\text{NR}^3-$ y R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno independientemente seleccionados de entre $-\text{CH}_2-$ y $-\text{CHR}^x-$, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más de un elemento $-\text{CHR}^x-$, representando R^x hidroxilo o hidroximetilo; o
- iii) W representa $-\text{NR}^3-$ y R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo o pirazolilo; o
- 25 iv) W representa $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}\equiv\text{C}-$ y R^2 representa hidroxialquilo.

Más preferentemente, de acuerdo con la realización particular de esta invención que se ha mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula I_{p2} serán aquellos en que:

- 30 i) W representa un enlace, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NR}^3-$ y R^2 representa hidroxialquilo (y en particular hidroximetilo, 1-hidroxilo-etilo, 1-hidroxilo-propilo o 2-hidroxilo-2-propilo), tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, 4-hidroxilociclohexilo, 2-hidroxilociclohexilo, 4-oxo-ciclohex-1-enilo, 4-hidroxilo-ciclohex-1-enilo o 4-oxo-ciclohexilo; o
- 35 ii) W representa $-\text{NR}^3-$ y R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico tal que el radical $-\text{NR}^2\text{R}^3$ representa 4-hidroxilo-piperidín-1-ilo, (R)-2-hidroximetilo-pirrolidín-1-ilo, (S)-2-hidroximetilo-pirrolidín-1-ilo, (R)-3-hidroxilo-pirrolidín-1-ilo, (S)-3-hidroxilo-pirrolidín-1-ilo, 3-hidroxilo-piperidín-1-ilo o 2-hidroximetilo-piperidín-1-ilo; o
- iii) W representa $-\text{NR}^3-$ y R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo o pirazolilo; o
- iv) W representa $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}\equiv\text{C}-$ y R^2 representa hidroximetilo, 1-hidroxilo-etilo, 1-hidroxilo-propilo o 2-hidroxilo-2-propilo.

- 40 De acuerdo con una primera variante de la realización particular mencionada anteriormente, los compuestos de fórmula I_{p2} serán aquellos en que están presentes las características mencionadas en el punto i) de una de las listas de características anteriores. De acuerdo con una segunda variante de la realización particular mencionada anteriormente, los compuestos de fórmula I_{p2} serán aquellos en que están presentes las características mencionadas en el punto ii) de una de las listas de características anteriores. De acuerdo con una tercera variante
- 45 de la realización particular mencionada anteriormente, los compuestos de fórmula I_{p2} serán aquellos en que están presentes las características mencionadas en el punto iii) de una de las listas de características anteriores. De acuerdo con una cuarta variante de la realización particular mencionada anteriormente, los compuestos de fórmula I_{p2} serán aquellos en que están presentes las características mencionadas en el punto iv) de una de las listas de características anteriores.

Los compuestos de fórmula I_{P2} preferidos son aquellos en los que está presente al menos una de las siguientes características:

- 5 ❖ R^1 representa fenilo que puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi (y preferentemente independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxi);
- 10 ❖ W representa un enlace, $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ o $-NR^3-$ y R^2 representa alquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, carboxialquilo sustituido con un grupo fenilo no sustituido, hidroxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, difenilalquilo o heteroarilmetilo (y preferentemente carboxialquilo sustituido con un grupo fenilo no sustituido, hidroxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, difenilalquilo o heteroarilmetilo);
- 15 ❖ R^3 representa hidrógeno o metilo;
- ❖ W representa $-NR^3-$ y R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno independientemente seleccionados de entre $-CH_2-$, $-CHR^x-$, $-O-$, $-S-$, $-CO-$ y $-NR^4-$, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento seleccionado del grupo que consiste en $-CHR^x-$, $-O-$, $-S-$ y $-NR^4-$, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo, alcoximetilo o alcoxi y representando R^4 hidrógeno o alquilo (notablemente hidrógeno o metilo y en particular hidrógeno);
- 20 ❖ W representa $-NR^3-$, R^2 y R^3 pueden formar, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo (y en particular un anillo imidazolilo o pirazolilo);
- ❖ W representa $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$ y R^2 representa hidrógeno o hidroxialquilo;
- ❖ al menos uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;
- ❖ X representa $-CO-$ y R^6 representa alcoxi, alquinoxilo o heteroarilo (preferentemente alcoxi, notablemente metoxi o etoxi y en particular etoxi);
- 25 ❖ Y representa alquileno, alcoxialquileno o fenilalquileno (preferentemente alquileno o alcoxialquileno, notablemente alquileno y en particular alquileno de 1 a 3 átomos de carbono);
- ❖ Z representa $-COOH$ o tetrazolilo (y en particular $-COOH$).

Los compuestos más preferidos de fórmula I_{P2} (y los compuestos preferidos de fórmula I_{P1}) son aquellos en los cuales está presente al menos una de las siguientes características:

- 30 ❖ R^1 representa fenilo que opcionalmente puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi (y preferentemente, independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxi);
- ❖ R^2 representa alquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, carboxialquilo sustituido con un grupo fenilo no sustituido, hidroxialquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, o difenilalquilo;
- 35 ❖ R^3 representa hidrógeno o metilo;
- ❖ R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 6 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno independientemente seleccionados de entre $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ y $-NR^4-$, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento seleccionado del grupo que consiste en $-O-$, $-S-$ y $-NR^4-$, representando R^4 hidrógeno;
- 40 ❖ R^4 representa hidrógeno o metilo;
- ❖ al menos uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;
- ❖ X representa $-CO-$ y R^6 representa alcoxi, alquinoxilo o heteroarilo;
- ❖ Y representa alquileno, alcoxialquileno o fenilalquileno;
- 45 ❖ Z representa $-COOH$ o tetrazolilo.

Los compuestos de fórmula I_{P2} particularmente preferidos (y los compuestos de fórmula I_{P1} más preferidos) son

aquellos en los cuales está presente al menos una de las siguientes características:

- ❖ R¹ representa fenilo no sustituido;
- ❖ R² representa alquilo, carboxialquilo sustituido con un grupo fenilo no sustituido, cicloalquilo (notablemente alquilo no sustituido), arilo o aralquilo;
- 5 ❖ R³ representa hidrógeno;
- ❖ R² y R³ forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 6 elementos en el anillo (y preferentemente de 5 elementos) en el cual cada uno de los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son -CH₂-;
- ❖ R⁴ representa hidrógeno;
- 10 ❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;
- ❖ X representa -CO- y R⁶ representa alcoxi;
- ❖ Y representa alquileno o alcoxialquileno (y notablemente alquileno);
- ❖ Z representa -COOH.

15 Por otra parte, las combinaciones preferidas para los significados de Y y Z en la fórmula I (o en las fórmulas I_{P2} o I_{P1}) son las siguientes:

- ❖ Y representa alquileno (y de manera destacable metileno, etileno o propileno, en particular etileno) y Z representa -COOH;
 - ❖ Y representa alcoxialquileno y Z representa -COOH (en particular -Y-Z representa -(CH₂)₂-O-CH₂-COOH); o
 - ❖ Y representa alquileno (y notablemente metileno) y Z representa tetrazolilo.
- 20 De acuerdo con una realización particularmente preferida, los compuestos de fórmula I_{P2} (o de fórmula I_{P1}) serán aquellos en que W representa un enlace o -CH₂-; tales compuestos serán designados de manera colectiva "compuestos de fórmula I_{CP2}" (respectivamente "compuestos de fórmula I_{CP1}") en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones. En tal caso, los compuestos de fórmula I_{P2} (o de fórmula I_{P1}) preferentemente serán aquellos en los que:

- 25 - R¹ representa fenilo no sustituido;
- R² representa alquilo, cicloalquilo o arilo;
- cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;
- X representa -CO- y R⁶ representa alcoxi;
- Y representa alquileno; y
- 30 - Z representa -COOH.

De acuerdo con una variante preferida de la realización correspondiente, los compuestos de fórmula I_{CP2} (o de fórmula I_{CP1}) tendrán al menos una de las siguientes características:

- ❖ R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxi (y en particular fenilo no sustituido);
- 35 ❖ R² representa alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo o fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi y carboxi (y en particular hidroxialquilo, cicloalquilo no sustituido o cicloalquilo sustituido una vez con hidroxilo);
- ❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;
- ❖ X representa -CO- y R⁶ representa alcoxi (y en particular etoxi);
- 40 ❖ Y representa alquileno o alcoxialquileno y Z representa -COOH o tetrazolilo (y preferentemente Y representa alquileno o alcoxialquileno y Z representa -COOH, en particular Y representa metileno, etileno o propileno y Z representa -COOH).

De acuerdo con una sub-variante preferida de la realización correspondiente, los compuestos de fórmula I_{CP2} (o de fórmula I_{CP1}) serán aquellos en que W representa un enlace. Preferentemente, los compuestos de esta sub-variante tendrán al menos una de las siguientes características:

- 5
- ❖ R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxi (y en particular fenilo no sustituido);
 - ❖ R^2 representa alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo o fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi y carboxi (y en particular hidroxialquilo, cicloalquilo no sustituido o cicloalquilo sustituido una vez con hidroxilo);
 - ❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;
- 10
- ❖ X representa $-CO-$ y R^6 representa alcoxi (y en particular etoxi);
 - ❖ Y representa alquileno o alcoxialquileno y Z representa $-COOH$ o tetrazolilo (y preferentemente Y representa alquileno y Z representa $-COOH$, en particular Y representa metileno, etileno o propileno y Z representa $-COOH$).

15 De acuerdo con una sub-variante preferida de la realización correspondiente, los compuestos de fórmula I_{CP2} (o de fórmula I_{CP1}) serán aquellos en que W representa $-CH_2-$. Preferentemente, los compuestos de esta sub-variante tendrán al menos una de las siguientes características:

- ❖ R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxi (y en particular fenilo no sustituido);
 - ❖ R^2 representa hidrógeno o alquilo (y en particular alquilo);
- 20
- ❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;
 - ❖ X representa $-CO-$ y R^6 representa alcoxi (y en particular etoxi);
 - ❖ Y representa alquileno o alcoxialquileno y Z representa $-COOH$ o tetrazolilo (y preferentemente Y representa alquileno o alcoxialquileno y Z representa $-COOH$, en particular Y representa metileno, etileno o propileno y Z representa $-COOH$).

25 De acuerdo con otra realización particularmente preferida, los compuestos de fórmula I_{P2} (o de fórmula I_{P1}) serán aquellos en que W representa $-O-$; tales compuestos serán designados de manera colectiva "compuestos de fórmula I_{OP2} " (respectivamente "compuestos de fórmula I_{OP1} ") en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones. En tal caso, los compuestos de fórmula I_{P2} (o de fórmula I_{P1}) preferentemente serán aquellos en los que:

- 30
- R^1 representa fenilo no sustituido;
 - R^2 representa cicloalquilo (y en particular ciclopentilo);
 - R^5 representa hidrógeno;
 - X representa $-CO-$ y R^6 representa alcoxi o alquenciloxi;
 - Y representa alquileno o alcoxialquileno (y notablemente alquileno); y
- 35
- Z representa $-COOH$.

De acuerdo con una variante preferida de la realización correspondiente, los compuestos de fórmula I_{OP2} (o de fórmula I_{OP1}) tendrán al menos una de las siguientes características:

- ❖ R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxi (y en particular fenilo no sustituido);
- 40
- ❖ R^2 representa alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo o fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi y carboxi (y en particular hidroxialquilo, cicloalquilo no sustituido o cicloalquilo sustituido una vez con hidroxilo);
 - ❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;
 - ❖ X representa $-CO-$ y R^6 representa alcoxi (y en particular etoxi);

- ❖ Y representa alquileo o alcoxialquileo y Z representa –COOH o tetrazolilo (y preferentemente Y representa alquileo o alcoxialquileo y Z representa –COOH, en particular Y representa metileno, etileno o propileno y Z representa –COOH).

5 Otra realización preferida referida a los compuestos de fórmula I_{P2} (o de fórmula I_{P1}) es una en la cual los compuestos de fórmula I_{P2} (o de fórmula I_{P1}) son tales que W representa $-NR^3-$; tales compuestos serán designados de manera colectiva “compuestos de fórmula I_{NP2} ” (respectivamente, “compuestos de fórmula I_{NP1} ”) en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones. En tal caso, los compuestos de fórmula I_{P2} (o de fórmula I_{P1}) preferentemente serán aquellos en los que:

- R^1 representa fenilo no sustituido;
- 10 - R^2 representa arilo, aralquilo o carboxialquilo sustituido con un grupo fenilo no sustituido;
- R^3 representa hidrógeno;
- R^5 representa hidrógeno;
- X representa –CO– y R^6 representa alcoxi;
- Y representa alquileo o alcoxialquileo (y notablemente alquileo); y
- 15 - Z representa –COOH o tetrazolilo (y notablemente –COOH).

De acuerdo con una variante preferida de la realización correspondiente, los compuestos de fórmula I_{NP2} (o de fórmula I_{NP1}) tendrán al menos una de las siguientes características:

- ❖ R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxi (y en particular fenilo no sustituido);
- 20 ❖ R^2 representa alquilo, carboxialquilo sustituido con un grupo fenilo no sustituido, hidroxialquilo, cicloalquilo, fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi y carboxi, fenilalquilo (y en particular hidroxialquilo, cicloalquilo no sustituido o cicloalquilo sustituido una vez con hidroxilo) y R^3 representa hidrógeno;
- 25 ❖ R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno independientemente seleccionados de entre $-CH_2-$, $-CHR^x-$, $-O-$, $-S-$, $-CO-$ y $-NR^4-$, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento seleccionado del grupo que consiste en $-CHR^x-$, $-O-$, $-S-$ y $-NR^4-$, representando R^x hidroxilo o hidroximetilo y representando R^4 hidrógeno o alquilo;
- 30 ❖ R^2 y R^3 forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo;
- ❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;
- ❖ X representa –CO– y R^6 representa alcoxi (y en particular etoxi);
- ❖ Y representa alquileo o alcoxialquileo y Z representa –COOH o tetrazolilo (y preferentemente Y representa alquileo o alcoxialquileo y Z representa –COOH, en particular Y representa metileno, etileno o propileno y Z representa –COOH).
- 35

Una realización preferida adicional que se refiere a compuestos de fórmula general I_{P2} (o de fórmula I_{P1}) es aquella en la cual los compuestos de fórmula general I_{P2} (o de fórmula I_{P1}) son tales que W representa $-S-$; tales compuestos serán designados de manera colectiva “compuestos de fórmula general I_{SP2} ” (respectivamente, “compuestos de fórmula general I_{SP1} ”) en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones.

- 40 De acuerdo con una variante preferida de la realización correspondiente, los compuestos de fórmula general I_{SP2} tendrán al menos una de las siguientes características:
- ❖ R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxi (y en particular fenilo no sustituido);
 - 45 ❖ R^2 representa alquilo, cicloalquilo, fenilalquilo o heteroarilalquilo (y en particular fenilalquilo o heteroarilalquilo, notablemente bencilo o tetrahidrofuran-2-ilmetilo);
 - ❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;

- ❖ X representa –CO– y R⁶ representa alcoxi (y en particular etoxi);
 - ❖ Y representa alquileo o alcoxialquileo y Z representa –COOH o tetrazolilo (y preferentemente Y representa alquileo o alcoxialquileo y Z representa –COOH, en particular Y representa metileno, etileno o propileno y Z representa –COOH).
- 5 Otra realización preferida adicional referida a los compuestos de fórmula I_{P2} es aquella en el cual los compuestos de fórmula I_{P2} son tales que W representa –CH=CH– o –C≡C–; tales compuestos serán designados de manera colectiva “compuestos de fórmula I_{DTP2}” (respectivamente, “compuestos de fórmula I_{DTP1}”) en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones.
- De acuerdo con una variante preferida de la realización correspondiente, los compuestos de fórmula I_{DTP2} (o de fórmula I_{DTP1}) serán aquellos que tengan al menos una de las siguientes características: R² representa hidrógeno o hidroxialquilo (y en particular hidroxialquilo).
- ❖ R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxi (y en particular fenilo no sustituido);
 - ❖ R² representa hidrógeno o hidroxialquilo (y en particular hidroxialquilo);
- 15 ❖ cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno;
- ❖ X representa –CO– y R⁶ representa alcoxi (y en particular etoxi);
 - ❖ Y representa alquileo o alcoxialquileo y Z representa –COOH o tetrazolilo (y preferentemente Y representa alquileo o alcoxialquileo y Z representa –COOH, en particular Y representa metileno, etileno o propileno y Z representa –COOH).
- 20 Los siguientes compuestos de fórmula I son especialmente preferidos:
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-3-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-5-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-{2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-acetil}-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-3-carbamoil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carbamoil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-3-amino-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-6-amino-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-hexanoil)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-hidroxi-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-hidroxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-hidroxi-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-6-hidroxi-hexanoil)-piperazin-1-carboxílico;

- etil éster del ácido 4-((S)-3-acetilamino-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-metoxicarbonilamino-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-metansulfonilamino-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboximetoxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-[4-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-3-(4-carboxi-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-3-(4-carboximetoxi-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-carboximetoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-propoxi-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-etoxi)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-benciloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopropilmetoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclohexiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-isopropoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-metoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-{3-(3-carboximetoxi-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil}-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-{3-(2-carboximetoxi-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil}-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-2-(4-carboximetoxi-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-acetil)-piperazin-1-carboxílico;
- prop-2-inil éster de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- butil éster de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 isobutil éster de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-

- piperazin-1-carboxílico;
- 2,2-dimetil-propil éster de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 isopropil éster de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- ácido (S)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-5-oxo-pentanóico;
- fenil éster de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 ácido (S)-5-(4-benzoil-piperazin-1-il)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-pentanóico;
- bencil éster de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- ácido (S)-5-(4-butiril-piperazin-1-il)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-pentanóico;
- 15 ácido (S)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-5-[4-(propan-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-pentanóico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-3-metil-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-2-metil-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-*trans*-2,5-dimetil-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-metilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-propilamino-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-butilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-isobutilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclohexilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(etoxicarbonilmetil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(carboximetil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-etoxicarbonil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-carboxi-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-carboxi-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-dimetilamino-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-dimetilamino-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-((S)-1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-((R)-1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-2-carboxi-1-fenil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-2-carboxi-1-fenil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-fenetilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(2-fenil-propilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1,2-difenil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-(4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(*trans*-2-fenil-ciclopropilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(indan-1-ilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-indan-1-ilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(indan-2-ilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-dimetilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-acetidín-1-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-

- 1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-(butil-metil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-fenilamino-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-fluoro-fenilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-isopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-butil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-isobutil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-ciclopentil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-*o*-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-*m*-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-*p*-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-carboxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-carboxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(4-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(3-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(4-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(3-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(2-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-metil-2-*p*-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-metil-2-*m*-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(4-metoxi-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(3-metoxi-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-{2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-acetil}-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-{2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-acetil}-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-{2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-acetil}-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-{2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-acetil}-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-3-(4-carboxi-fenil)-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-carboxi-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-3-(4-carboxi-fenil)-2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-3-(4-carboxi-fenil)-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-5-carboxi-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-carboxi-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-5-carboxi-2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-5-carboxi-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-carbamoil-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-3-(4-hidroxí-fenil)-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-3-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-5-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-

- pentanoil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-etoxicarbonilmetoxi-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-metoxicarbonil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-metoxicarbonilmetoxi-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-carboximetoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-[(S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-propoxi-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-(2-hidroxi-etoxi)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-benciloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopropilmetoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclohexiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-[(S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-isopropoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-metoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-[2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(3-etoxi-carbonilmetoxi-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(2-etoxi-carbonilmetoxi-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-2-(4-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico;
- 30 prop-2-inil éster de ácido 4-[(S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- butil éster de ácido 4-[(S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 35 isobutil éster de ácido 4-[(S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 2,2-dimetil-propil éster de ácido 4-[(S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- isopropil éster de ácido 4-[(S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 40 *terc*-butil éster de ácido 4-[(S)-(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-5-oxo-pentanóico;
- fenil éster de ácido 4-[(S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 45 *terc*-butil éster de ácido 5-[(S)-4-benzoil-piperazin-1-il]-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-pentanóico;

- bencil éster de ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- terc*-butil éster de ácido 5-((S)-4-butiril-piperazin-1-il)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-pentanóico;
- 5 *terc*-butil éster de ácido (S)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-5-[4-(propan-1-sulfonyl)-piperazin-1-il]-pentanóico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-3-metil-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-2-metil-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-*trans*-2,5-dimetil-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-metilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-propilamino-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-butilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-isobutilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclohexilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(etoxicarbonilmetil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxietilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-etoxicarbonil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxipropilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-*terc*-butoxicarbonil-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-dimetilamino-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-dimetilamino-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-

- amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-((S)-1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-((R)-1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-2-*terc*-butoxicarbonil-1-fenil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-2-*terc*-butoxicarbonil-1-fenil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-fenetilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-(2-fenil-propilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1,2-difenil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-(*trans*-2-fenil-ciclopropilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(indan-1-ilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-indan-1-ilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(indan-2-ilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-dimetilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-acetidín-1-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(butil-metil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-fenilamino-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-fluoro-fenilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-metil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-isopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-butil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[(6-isobutil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-*o*-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-*m*-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-*p*-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-carboxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-carboxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[2-(4-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[2-(3-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[2-(2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[2-(4-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[2-(3-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[2-(2-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[(6-metil-2-*p*-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[(6-metil-2-*m*-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[2-(4-metoxi-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[2-(3-metoxi-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-metoxicarbonil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-metoxicarbonil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-(S)-[2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-metoxicarbonil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-metoxicarbonil-fenil)-

- propionil]–piperazin–1–carboxílico;
- etil éster del ácido 4–((S)–5–*terc*–butoxicarbonil–2–[(6–isopropilamino–2–fenil–pirimidin–4–carbonil)–amino]–pentanoil)–piperazin–1–carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4–((S)–2–[(6–bencilamino–2–fenil–pirimidin–4–carbonil)–amino]–5–*terc*–butoxicarbonil–pentanoil)–piperazin–1–carboxílico;
- etil éster del ácido 4–((S)–5–*terc*–butoxicarbonil–2–[(2,6–difenil–pirimidin–4–carbonil)–amino]–pentanoil)–piperazin–1–carboxílico;
- etil éster del ácido 4–((S)–5–*terc*–butoxicarbonil–2–[(6–ciclopropil–2–fenil–pirimidin–4–carbonil)–amino]–pentanoil)–piperazin–1–carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–[[6–(2–metoxi–1–metil–etilamino)–2–fenil–pirimidin–4–carbonil]–amino]–butiril)–piperazin–1–carboxílico;
- etil éster del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–[[6–(isopropil–metil–amino)–2–fenil–pirimidin–4–carbonil]–amino]–butiril)–piperazin–1–carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–[[6–(morfolin–4–il–2–fenil–pirimidin–4–carbonil)–amino]–butiril)–piperazin–1–carboxílico;
- etil éster del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–[[2–fenil–6–tiazolidin–3–il–pirimidin–4–carbonil)–amino]–butiril)–piperazin–1–carboxílico;
- etil éster del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–[[6–(4–hidroxi–piperidin–1–il)–2–fenil–pirimidin–4–carbonil]–amino]–butiril)–piperazin–1–carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–[[6–(piperazin–1–il)–2–fenil–pirimidin–4–carbonil]–amino]–butiril)–piperazin–1–carboxílico;
- etil éster del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–[[6–(2–hidroxi–1–metil–etilamino)–2–fenil–pirimidin–4–carbonil]–amino]–butiril)–piperazin–1–carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–[[6–(4–hidroxi–butilamino)–2–fenil–pirimidin–4–carbonil]–amino]–butiril)–piperazin–1–carboxílico;
- etil éster del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–[[6–(2–hidroxi–propilamino)–2–fenil–pirimidin–4–carbonil]–amino]–butiril)–piperazin–1–carboxílico;
- etil éster del ácido 4–[(S)–4–carboxi–2–((2–fenil–6–[(tetrahidro–furan–2–ilmetil)–amino]–pirimidin–4–carbonil)–amino)–butiril]–piperazin–1–carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–[[6–((R)–2–hidroximetil–pirrolidin–1–il)–2–fenil–pirimidin–4–carbonil]–amino]–butiril)–piperazin–1–carboxílico;
- etil éster del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–[[6–((S)–2–hidroximetil–pirrolidin–1–il)–2–fenil–pirimidin–4–carbonil]–amino]–butiril)–piperazin–1–carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–[[6–((S)–3–hidroxi–pirrolidin–1–il)–2–fenil–pirimidin–4–carbonil]–amino]–butiril)–piperazin–1–carboxílico;
- etil éster del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–[[6–((R)–3–hidroxi–pirrolidin–1–il)–2–fenil–pirimidin–4–carbonil]–amino]–butiril)–piperazin–1–carboxílico;
- etil éster del ácido 4–[(S)–4–carboxi–2–((2–fenil–6–[(R)–(tetrahidro–furan–3–il)amino]–pirimidin–4–carbonil)–amino)–butiril]–piperazin–1–carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–[[6–imidazol–1–il–2–fenil–pirimidin–4–carbonil)–amino]–butiril)–piperazin–1–carboxílico;
- etil éster del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–[[2–fenil–6–pirazol–1–il–pirimidin–4–carbonil)–amino]–butiril)–piperazin–1–carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–[[6–((S)–2–hidroxi–1–metil–etilamino)–2–fenil–pirimidin–4–carbonil]–amino]–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(*trans*-2-hidroxi-ciclohexilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-propilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-isopropilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-ciclopentilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-isopropilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-ciclohexilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-etoxicarbonilmetilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-etoxicarbonil-etilsulfanil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-carboximetilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-carboxi-etilsulfanil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-fenilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-bencilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-etinil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-prop-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-but-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-pent-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-

- piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-pentil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-3-metil-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((E)-3-hidroxi-but-1-enil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(isopropil-metil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(morfolin-4-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-tiazolidin-3-il-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(piperazin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-hidroxi-butilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-[(R)-(tetrahidro-furan-3-il)amino]-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-imidazol-1-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-pirazol-1-il-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(*trans*-2-hidroxi-ciclohexilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-propilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-isopropilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-ciclopentilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-isopropilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-ciclohexilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-etoxicarbonilmetilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-etoxicarbonil-etilsulfanil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-fenilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-bencilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-etinil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-prop-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-but-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-pent-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-pentil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-

- butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-3-metil-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((Z)-3-hidroxi-but-1-enil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-oxo-ciclohex-1-enil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-oxo-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-hidroxi-ciclohex-1-enil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-hidroxi-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-oxo-ciclohex-1-enil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-oxo-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-metoxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoximetil-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4,5-dihidro-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-[1,2,4]triazol-1-il-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-metil-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-metil-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-[1,2,3]triazol-1-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-(4-butil-[1,2,3]triazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-amino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(ciclohexancarboxil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-((2-fenil-6-[(tiofen-2-carbonil)-amino]-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-((6-[(furan-2-carbonil)-amino]-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-fenilacetilamino-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(3-fenil-propionilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-ciclopentil-propionilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2,2-dimetil-propionilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(2-propil-pentanoilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-benzoilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-ciclopentil-acetilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoxi-acetilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(ciclobutancarboxil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(ciclopentancarboxil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-pentanoilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-metil-butirilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(ciclopropanocarboxil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-acetilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-butirilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-isobutilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-propionilamino-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-

- 1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(propan-1-sulfonilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-etansulfonilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-bencensulfonilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(propan-2-sulfonilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-oxo-4H-piridin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-1-metil-propilsulfanil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-propilsulfanil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-[(bencil-metil-amino)-metil]-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-etoxicarbonil-piperidin-1-ilmetil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-metoxicarbonil-piperidin-1-ilmetil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroximetil-piperidin-1-ilmetil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-morfolin-4-ilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-piperidin-1-ilmetil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-[(etil-metil-amino)-metil]-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-dietilaminometil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-pirrolidin-1-ilmetil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-etansulfonilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-fenilsulfanilmetil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bencensulfonilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentilsulfanilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentansulfonilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-tiofen-3-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-metansulfonil-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-(4-acetil-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-fluoro-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-ciano-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-fluoro-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-metoxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-furan-3-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-metoxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-hidroximetil-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-tiofen-2-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-ciano-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-cloro-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bifenil-4-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-((*E*)-estiril)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-

- piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-piridin-3-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-piridin-4-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-tiazol-2-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-acetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-hidroxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-metoxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-etoxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-etoxicarbonil-2-[[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoxi-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-ciclopentil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(tetrahydro-piran-4-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-etoxicarbonil-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-oxi-piridin-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((*E*)-2-etoxicarbonil-vinil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((E)-4-hidroxi-but-1-enil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-2-metil-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(tetrahydro-furan-3-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((E)-2-dimetilcarbamoil-vinil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-ciano-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-hidroxi-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(hidroxi-fenil-metil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-etoximetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-trifluorometil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-*terc*-butil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-fenoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(piridin-3-iloxi)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 ácido (S)-5-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperazin-1-il)-4-[[6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-5-oxo-pentanóico;
- ácido (S)-4-[[6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-5-(4-isopropilcarbamoil-piperazin-1-il)-5-oxo-pentanóico;
- ácido (S)-4-[[6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-5-oxo-5-[4-(tiofen-2-carbonil)-piperazin-1-il]-pentanóico;
- 35 ácido (S)-5-(4-ciclopentancarboxil-piperazin-1-il)-4-[[6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-5-oxo-pentanóico;
- ácido (S)-4-[[6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-5-oxo-5-[4-(piperidin-1-carbonil)-piperazin-1-il]-pentanóico;
- 40 etil éster del ácido 4-(4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-metoxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-(4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-

- amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoximetil-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4,5-dihidro-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-[1,2,4]triazol-1-il-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-metil-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-metil-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-(4-butil-[1,2,3]triazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-amino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-etansulfonilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-etilsulfanilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-bencensulfonilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-ciclopentilsulfanilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-ciclopentansulfonilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-piridin-3-il-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-piridin-4-il-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-tiazol-2-il-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-acetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-hidroxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-metoxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-etoxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoxi-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-ciclopentil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-(tetrahydro-piran-4-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-etoxicarbonil-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-oxi-piridin-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((*E*)-2-etoxicarbonil-vinil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-2-metil-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-(tetrahydro-furan-3-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((*E*)-2-dimetilcarbamoil-vinil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-hidroxi-butiril)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(hidroxi-fenil-metil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-

butiril)-piperazin-1-carboxílico;

etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

5 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-trifluorometil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-*terc*-butil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-*terc*-butiloxycarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-fenoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

10 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-oxi-piridin-2-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-oxi-piridin-4-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

15 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-oxi-piridin-2-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-oxi-piridin-4-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

20 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

25 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

así como las sales de los mismos (en particular las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos).

30 Son particularmente preferidos entre estos compuestos de fórmula I los 316 primeros compuestos de la lista anterior (que son compuestos de fórmula I_{P2}), en particular los primeros 222 primeros compuestos de la lista anterior (que son compuestos de fórmula I_{P1}). Por otra parte, los primeros 107 compuestos, los compuestos nombrados desde la posición 115 hasta la posición 122, el compuesto nombrado en la posición 124, los compuestos nombrados desde la posición 223 hasta la posición 267, los compuestos nombrados desde la posición 311 hasta la posición 314, los compuestos nombrados desde la posición 317 hasta la posición 439 y los compuestos nombrados desde la posición 493 hasta la posición 495 y el compuesto nombrado en la posición 500 (último compuesto) (y notablemente los primeros 107 compuestos, los compuestos nombrados desde la posición 223 hasta la posición 267 y los compuestos nombrados desde la posición 311 hasta la posición 314) se prefieren sobre los demás compuestos de la lista anterior.

35 Los compuestos de fórmula I (o de fórmula I_{P2} o I_{P1}) pueden ser solvatados, especialmente, hidratados. La hidratación puede ocurrir durante el procedimiento de producción o como una consecuencia de la naturaleza higroscópica de los compuestos inicialmente libres de agua de fórmula I (o de fórmula I_{P2} o I_{P1}).

40 Un objetivo adicional de la invención es los compuestos de fórmula I (o de fórmulas I_{P2}, I_{P1}, I_{CE}, I_{CEP2} o I_{CEP1}) o sus sales farmacéuticamente aceptables como medicamentos.

45 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contengan al menos un compuesto de acuerdo con esta invención (notablemente un compuesto de fórmula I, I_{P2}, I_{P1}, I_{CE}, I_{CEP2} o I_{CEP1}), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En particular, la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula I (o de fórmula I_{P2}, I_{P1}, I_{CE}, I_{CEP2} o I_{CEP1}) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Tal como se menciona anteriormente, los agentes terapéuticamente útiles que contienen compuestos de fórmula I (o de fórmula I_{P2}, I_{P1}, I_{CE}, I_{CEP2} o I_{CEP1}), sus solvatos, sales o formulaciones, también están comprendidos en el

alcance de la presente invención. En general, los compuestos de fórmula I pueden ser administrados, por ejemplo, peroralmente, por ejemplo, como comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina suaves o duras, píldoras, soluciones acuosas u oleosas, emulsiones, suspensiones o jarabes, rectalmente, por ejemplo, en la forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones inyectables o aplicables mediante infusión, o tópicamente, por ejemplo, en la forma de soluciones, suspensiones, pomadas, cremas, aceites o aerosoles.

Todavía otro objeto de esta invención es el uso de un compuesto de fórmula I (o de fórmula I_{P2}, I_{P1}, I_{CE}, I_{CEP2} o I_{CEP1}) o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para la fabricación de un medicamento para:

- ❖ el tratamiento o profilaxis de enfermedades, incluyendo angina estable, angina inestable, infarto al miocardio, embolismo (incluyendo complicaciones de aterosclerosis, notablemente embolia), trombosis arterial (incluyendo complicaciones tromboticas arteriales primarias de la aterosclerosis, notablemente embolia trombotica), trombosis venosa (notablemente trombosis venosa profunda), trombosis secundaria debida a daño vascular o a inflamación (incluyendo vasculitis, arteritis y glomerulonefritis), enfermedades veno-oclusivas, ataques isquémicos transientes, enfermedades vasculares periféricas, infarto al miocardio con o sin trombolisis, enfermedad mieloproliferativa, trombocitopenia, enfermedad de las células falciformes, enfermedad inflamatoria del intestino, púrpura trombotico trombocitopénico, síndrome hemolítico urémico;
- ❖ para la prevención de complicaciones tromboticas de la septicemia, del síndrome de dificultad respiratoria en adultos, síndrome anti-fosfolípidos, trombocitopenia inducida por heparina y pre-eclampsia/eclampsia;
- ❖ para la prevención de complicaciones cardiovasculares después de ciertos procedimientos quirúrgicos (notablemente revascularización coronaria similar a angioplastia (PTCA), otras cirugías vasculares de trasplante, endarterectomía o instalación de endoprótesis vascular) o después de un trauma accidental;
- ❖ para la prevención del rechazo de injerto de órganos.

Más generalmente, la invención se refiere a el uso de un compuesto de fórmula I (o de fórmula I_{P2}, I_{P1}, I_{CE}, I_{CEP2} o I_{CEP1}), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de desórdenes vasculares oclusivos así como con el uso de un compuesto de fórmula I (o de fórmula I_{P2}, I_{P1}, I_{CE}, I_{CEP2} o I_{CEP1}) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y/o afecciones vasculares periféricas, visceral-, hepático- y renal-vasculares, de enfermedades y afecciones cardiovasculares y cerebrovasculares asociadas con la agregación de plaquetas, incluyendo trombosis en seres humanos y en otros mamíferos.

Entre los usos mencionados anteriormente para los compuestos de fórmula I (o de fórmula I_{P2}, I_{P1}, I_{CE}, I_{CEP2} o I_{CEP1}) o de las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas en la fabricación de medicamentos, se prefieren los usos de para la fabricación de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de infarto al miocardio, trombosis arterial (notablemente embolia trombotica), ataques isquémicos transientes, enfermedad vascular periférica y anginas estables e inestables.

La invención también se refiere a el uso de un compuesto de fórmula I (o de fórmula I_{P2}, I_{P1}, I_{CE}, I_{CEP2} o I_{CEP1}), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preservación de productos sanguíneos *in vitro* (por ejemplo, la preservación de concentrados de plaquetas), o para la prevención de oclusiones en sangre extra-corporal o en máquinas de tratamiento de productos sanguíneos (tales como máquinas de diálisis renal o máquinas de plasmáferesis).

La producción de composiciones farmacéuticas puede llevarse a cabo en una forma que resulte familiar para cualquier persona experimentada en la técnica (ver, por ejemplo, Mark Gibson, editor, *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, IHS Health Group, Englewood, CO, EE.UU., 2001; Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20^a edición, Philadelphia College of Pharmacy and Science) llevando los compuestos descritos de fórmula I (o de fórmula I_{P2}, I_{P1}, I_{CE}, I_{CEP2} o I_{CEP1}) y sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica en conjunto con materiales vehículos sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

Por supuesto, las preferencias indicadas para los compuestos de fórmula I, se aplican *mutatis mutandis* a los compuestos de fórmula I_{P2}, de fórmula I_{P1}, de fórmula I_{CE}, de fórmula I_{CEP2}, de fórmula I_{CEP1}, de fórmula I_B, de fórmula I_C, de fórmula I_M, de fórmula I_O, de fórmula I_S, de fórmula I_N, de fórmula I_{NL}, de fórmula I_{NR}, de fórmula I_D, de fórmula I_T, de fórmula I_{CO}, de fórmula I_{CP2}, de fórmula I_{CP1}, de fórmula I_{OP2}, de fórmula I_{OP1}, de fórmula I_{NP2}, de fórmula I_{NP1}, de fórmula I_{SP2}, de fórmula I_{SP1}, de fórmula I_{DTP2} o de fórmula I_{DTP1}, así como a los enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos, mezclas de racematos diastereoisoméricos, mesoformas, isómeros geométricos, solvatos, formas morfológicas, sales y sales farmacéuticamente aceptables de los

5 compuestos de fórmula I, de fórmula I_{P2}, de fórmula I_{P1}, de fórmula I_{CE}, de fórmula I_{CEP2}, de fórmula I_{CEP1}, de fórmula I_B, de fórmula I_C, de fórmula I_M, de fórmula I_O, de fórmula I_S, de fórmula I_N, de fórmula I_{NL}, de fórmula I_{NR}, de fórmula I_D, de fórmula I_T, de fórmula I_{CO}, de fórmula I_{CP2}, de fórmula I_{CP1}, de fórmula I_{OP2}, de fórmula I_{OP1}, de fórmula I_{NP2}, de fórmula I_{NP1}, de fórmula I_{SP2}, de fórmula I_{SP1}, de fórmula I_{DTP2} o de fórmula I_{DTP1}. Se aplica lo mismo a estos compuestos como medicamentos, a las composiciones farmacéuticas que contengan estos compuestos como principios activos o al uso de estos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades de acuerdo con esta invención.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula I (o de fórmula I_{P2}, I_{P1}, I_{CE}, I_{CEP2} o I_{CEP1}) pueden ser preparados mediante los procedimientos que se describen más adelante.

10 Preparación de los compuestos de fórmula I

Abreviaturas:

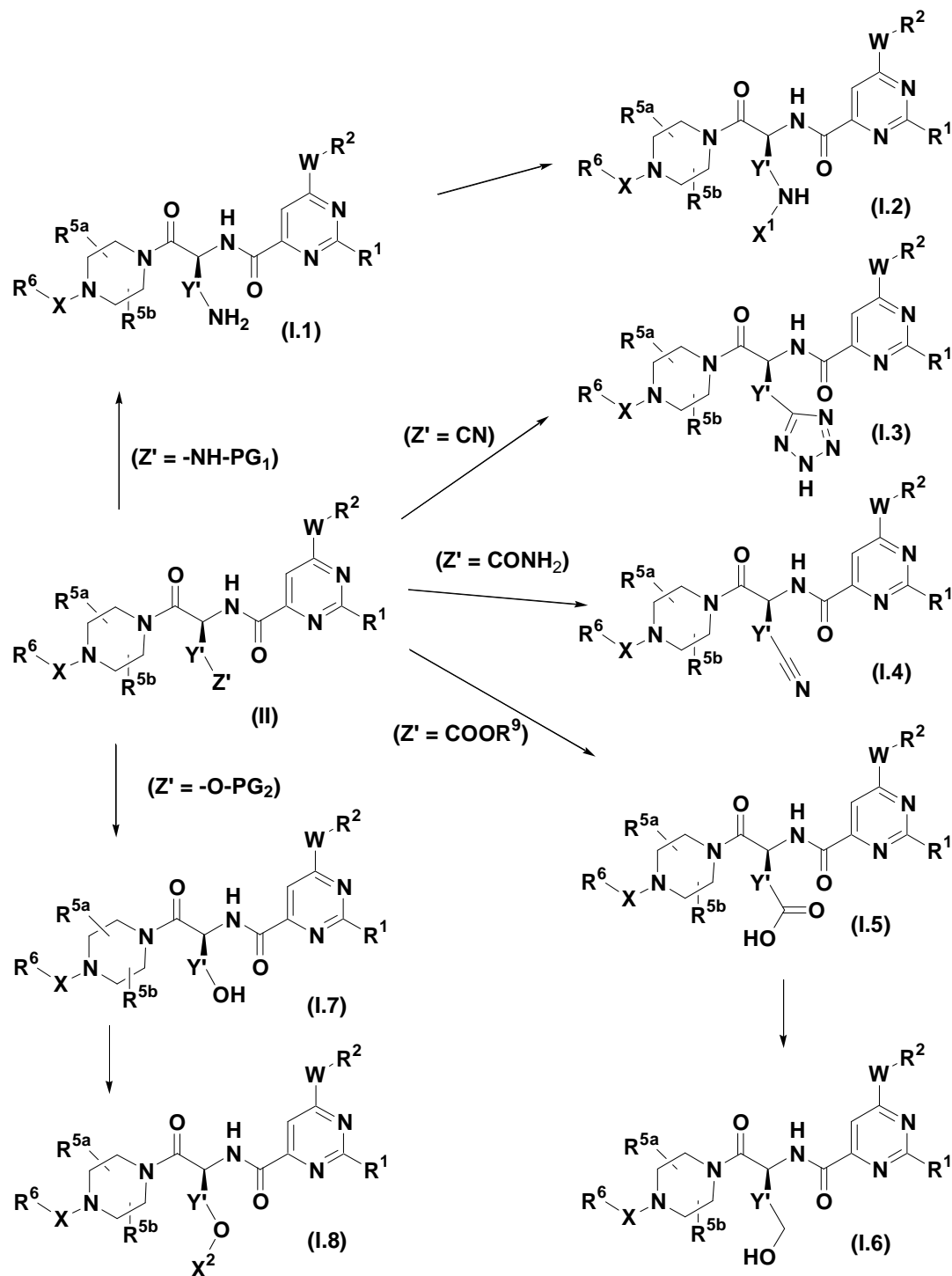
Las siguientes abreviaturas se emplean en esta memoria descriptiva y en los ejemplos:

	AcOH	ácido acético
	ac.	acuoso
15	cHex	ciclohexano
	DCM	diclorometano
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	EA	acetato de etilo
20	EDCI	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	EtOH	etanol
	Et ₂ O	éter dietílico
	Hept	heptano
	Hex	hexano
25	HOBT	1-hidroxibenzotriazol
	HV	alto vacío
	MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
30	NEt ₃	trietilamina
	org.	orgánico
	Pd/C	paladio en carbón
	PyBOP	benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidin-fosfonio hexafluorofosfato
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
35	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina
	RT	temperatura ambiente

t_R tiempo de retención

Vías generales de preparación:

5 Los diversos compuestos de fórmula I pueden ser preparados empleando las vías generales que se resumen en el esquema 1 a continuación. En todos los compuestos de fórmula I.1, fórmula I.2, fórmula I.3, fórmula I.4, fórmula I.5, fórmula I.6, fórmula I.7, fórmula I.8 o fórmula II representados en el esquema 1, W, X, R¹, R², R^{5a}, R^{5b} y R⁶ tienen el mismo significado que en la fórmula I e Y' representa alquileo, alcoxilalquileo, fenilalquileo o alcoxifenilalquileo.



Esquema I

10 Las aminas de fórmula I.1 se pueden obtener (esquema 1) mediante la conversión de las aminas correspondientes protegidas de fórmula general II en las cuales Z' es -NH-PG₁ y PG₁ es un grupo protector adecuado para una

función amina. Los grupos de protección adecuados y los procedimientos de protección y desprotección de aminas son bien conocidos para los expertos en la técnica (véase en particular "Protective groups in organic synthesis", Greene T. W. y Wuts P. G. M., Wiley-Interscience, 1999).

5 Los compuestos de fórmula I.2, en los cuales X^1 puede representar $-\text{SO}_2-\text{R}^{17}$, $-\text{COR}^{17}$ o $-\text{COOR}^{17}$ (en donde R^{17} es tal como se define para la fórmula I), se pueden obtener (esquema 1) mediante la conversión de aminas correspondientes de fórmula I.1 en los cuales Z' es $-\text{NH}_2$ llevando a cabo reacciones convencionales con un cloruro de sulfonilo de fórmula $\text{R}^{17}-\text{SO}_2-\text{Cl}$, cloruro ácido de fórmula $\text{R}^{17}-\text{CO}-\text{Cl}$ o cloroformato $\text{R}^{17}-\text{O}-\text{CO}-\text{Cl}$ en presencia de una base adecuada tal como NEt_3 , DIPEA o N-metilmorfolina, en un disolvente adecuado tal como DCM, THF o DMF, y preferentemente a temperatura ambiente.

10 Los derivados tetrazol de fórmula I.3 pueden ser preparados (esquema 1) mediante la conversión de los derivados ciano correspondientes de fórmula II en los cuales Z' es $-\text{CN}$ empleando la metodología bien conocida de azida de sodio.

Los compuestos de fórmula I.4 pueden ser preparados (esquema 1) mediante la reacción de los derivados amida correspondientes de fórmula general II en los cuales Z' es $-\text{CONH}_2$ con el bien conocido reactivo de Burgess.

15 Los compuestos de fórmula I.5 pueden ser preparados (esquema 1) mediante la hidrólisis de los compuestos correspondientes de fórmula II en los cuales Z' es $-\text{COOR}^{17}$ (R^{17} siendo alquilo) bajo condiciones convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica. Los compuestos de fórmula I.6 pueden entonces ser preparados (esquema 1) mediante la reducción de los ácidos de fórmula I.5. Tal reducción puede ser llevada a cabo mediante la reacción de los ácidos de fórmula I.5 con cloroformato de etilo en presencia de una base adecuada tal como NEt_3 , DIPEA, N-metilmorfolina, en un disolvente adecuado tal como DCM, THF o DMF, entre -10 y 0 °C, y mediante la adición de un agente reductor tal como NaBH_4 .

20 Los compuestos de fórmula I.7 pueden ser preparados (esquema 1) mediante la desprotección de los compuestos correspondientes de fórmula II en los cuales Z' es $-\text{O}-\text{PG}_2$ y PG_2 es un grupo protector adecuado para una función alcohol. Los grupos protectores adecuados de alcohol y los procedimientos de protección y desprotección son bien conocidos por los expertos en la técnica (véase en particular "Protective groups in organic synthesis", Greene T. W. y Wuts P. G. M., Wiley-Interscience, 1999).

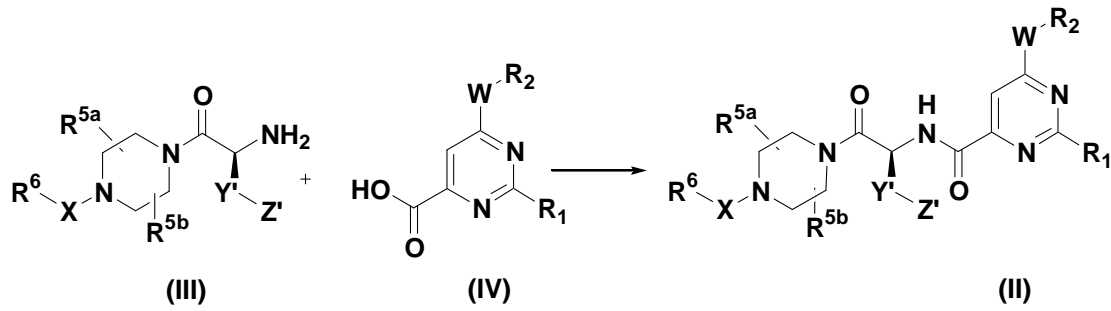
25 Los compuestos de fórmula I.8, en los cuales X^2 representa alquileo sustituido con un grupo Z tal como se define para la fórmula I (si es necesario protegido empleando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica), pueden ser preparados (esquema 1) de acuerdo con técnicas de alquilación convencionales, haciendo reaccionar alcoholes de fórmula I.7 con derivados bromuro de fórmula $X^2-\text{Br}$ en presencia de una base adecuada tal como hexametildisilazano de potasio, carbonato de cesio o K_2CO_3 , en un disolvente adecuado tal como THF o DMF, a una temperatura comprendida preferentemente entre 0 °C y la temperatura ambiente.

30 Por otra parte, cuando los compuestos de fórmula I se obtuvieron en la forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden ser separados empleando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, mediante la formación y separación de sales diastereoméricas o mediante cromatografía empleando una fase quiral estacionaria). Cuando los compuestos de fórmula I se obtuvieron en la forma de mezclas de diastereómeros entonces pueden ser separados mediante una combinación adecuada de cromatografía de sílica gel, HPLC y técnicas de cristalización.

Preparación de diversos intermedios de síntesis:

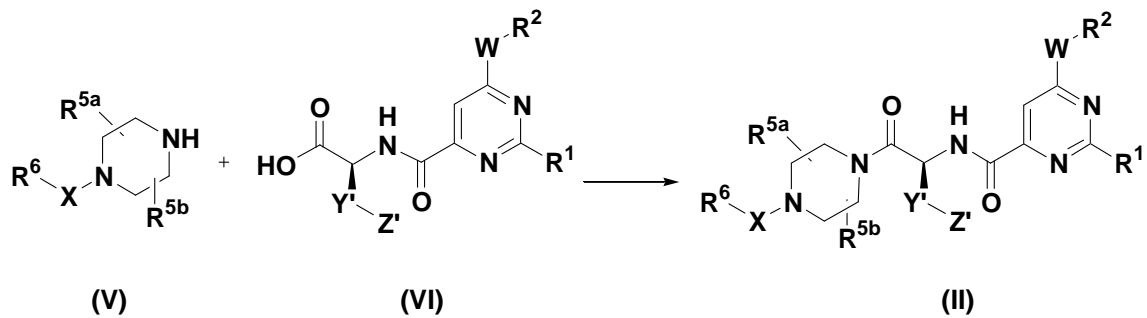
40 Preparación de los compuestos de fórmula II

Los compuestos de fórmula II pueden ser preparados (esquema 2) mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula III en el cual X, R^{5a} , R^{5b} , R^6 , Y' y Z' tienen el mismo significado que en la fórmula II en el cual un compuesto de fórmula IV en el cual W, R^1 y R^2 tienen el mismo significado que en la fórmula II, empleando procedimientos convencionales de acoplamiento de péptidos tal como HOBt, clorhidrato de EDCI, 1,3-diciclohexilcarbodiimida, benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidin-fosfonio hexafluorofosfato, benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfoniohexafluorofosfato, opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como NEt_3 , DIPEA o N-metilmorfolina y en un disolvente adecuado tal como DCM, THF o DMF, preferentemente a una temperatura aproximadamente la temperatura ambiente.



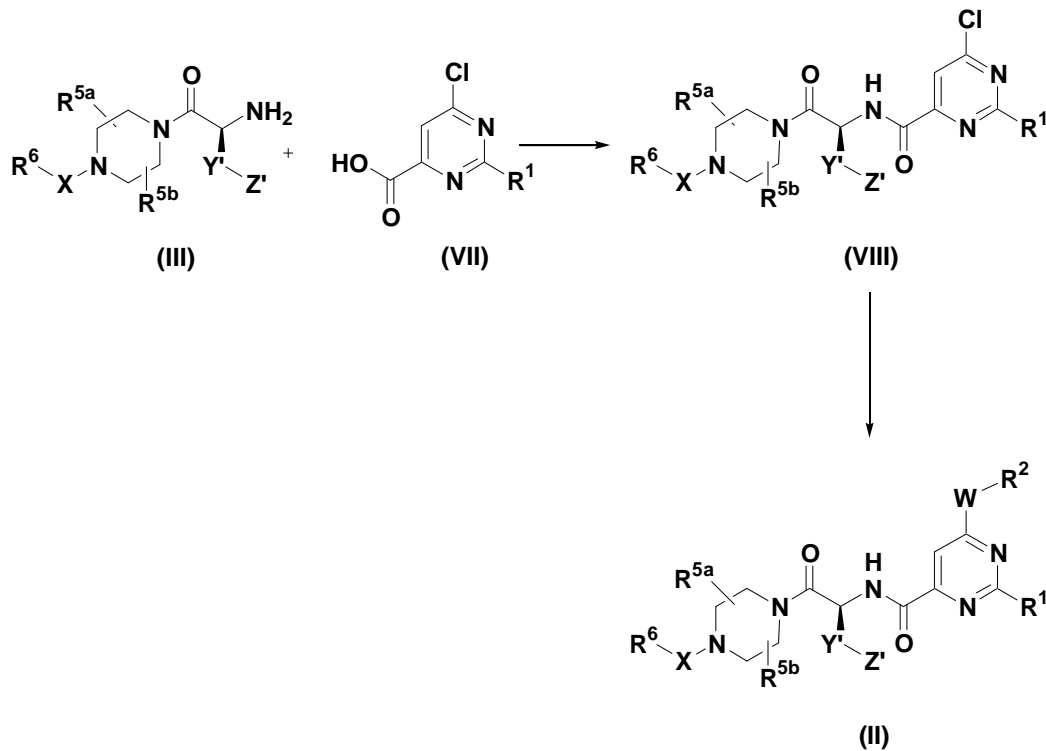
Esquema 2

5 Alternativamente, los compuestos de fórmula II pueden ser preparados (esquema 2a) mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula V en el cual X, R^{5a}, R^{5b} y R⁶ tienen el mismo significado que en la fórmula II con un compuesto de fórmula VI en el cual W, R¹, R², Y' y Z' tiene el mismo significado que para la fórmula II, empleando los mismos procedimientos convencionales de acoplamiento que aquellos descritos anteriormente para las reacciones de acoplamiento que involucran compuestos de fórmulas III y IV.



Esquema 2a

10 Una vía adicional hacia los compuestos de fórmula II se presenta en el esquema 2b a continuación.



Esquema 2b

De acuerdo con esta vía adicional, los compuestos de fórmula III en los cuales Z' es H, -NH-PG₁ o -O-PG₂ pueden ser acoplados con los derivados cloropirimidina de fórmula VII en los cuales R¹ tiene el mismo significado que para la fórmula II, empleando los mismos procedimientos convencionales de acoplamiento que aquellos descritos anteriormente para las reacciones de acoplamiento que involucran compuestos de fórmulas III y IV. El intermedio resultante de fórmula VIII puede entonces ser convertido en un compuesto de fórmula II en el cual W es -NR³- mediante reacción de sustitución aromática con una amina de fórmula HNR²R³ opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como NEt₃, DIPEA o N-metilmorfolina, llevándose a cabo la reacción en un disolvente adecuado tal como DCM, THF, MeCN o DMF y preferentemente entre temperatura ambiente y 60 °C.

El intermedio resultante de fórmula VIII también puede ser convertido en un compuesto de fórmula II en el cual W es -O- y R² es arilo o heteroarilo mediante reacción de sustitución aromática con un alcohol de fórmula R²OH en presencia de una base adecuada tal como NaH, llevándose a cabo la reacción en un disolvente adecuado tal como THF, MeCN o DMF y preferentemente aproximadamente temperatura ambiente.

El intermedio resultante de fórmula VIII también puede ser convertido en un compuesto de fórmula II en el cual W es -S- mediante reacción de sustitución aromática con un tiol de fórmula HSR² en presencia de una base adecuada tal como NaH, llevándose a cabo la reacción en un disolvente adecuado tal como THF, MeCN o DMF y preferentemente aproximadamente temperatura ambiente.

El intermedio de fórmula VIII también puede ser convertido en un compuesto de fórmula II en el cual W es -NR³- y R² y R³ forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo mediante reacción de sustitución aromática con el heteroarilo apropiado en presencia de una base adecuada tal como NaH, en un disolvente adecuado tal como THF, MeCN o DMF y preferentemente aproximadamente la temperatura ambiente. De manera alternativa, el intermedio de fórmula VIII también puede ser convertido en un compuesto de fórmula II en el cual W es -NR³- y R² y R³ forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo 1,2,3-triazolilo sustituido mediante una reacción de sustitución aromática con azida de sodio, en un disolvente adecuado tal como DMF y preferentemente a 0 °C. El derivado azida puede entonces ser convertido en el anillo 1,2,3-triazolilo sustituido mediante reacción con el alqueno apropiado, empleando procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

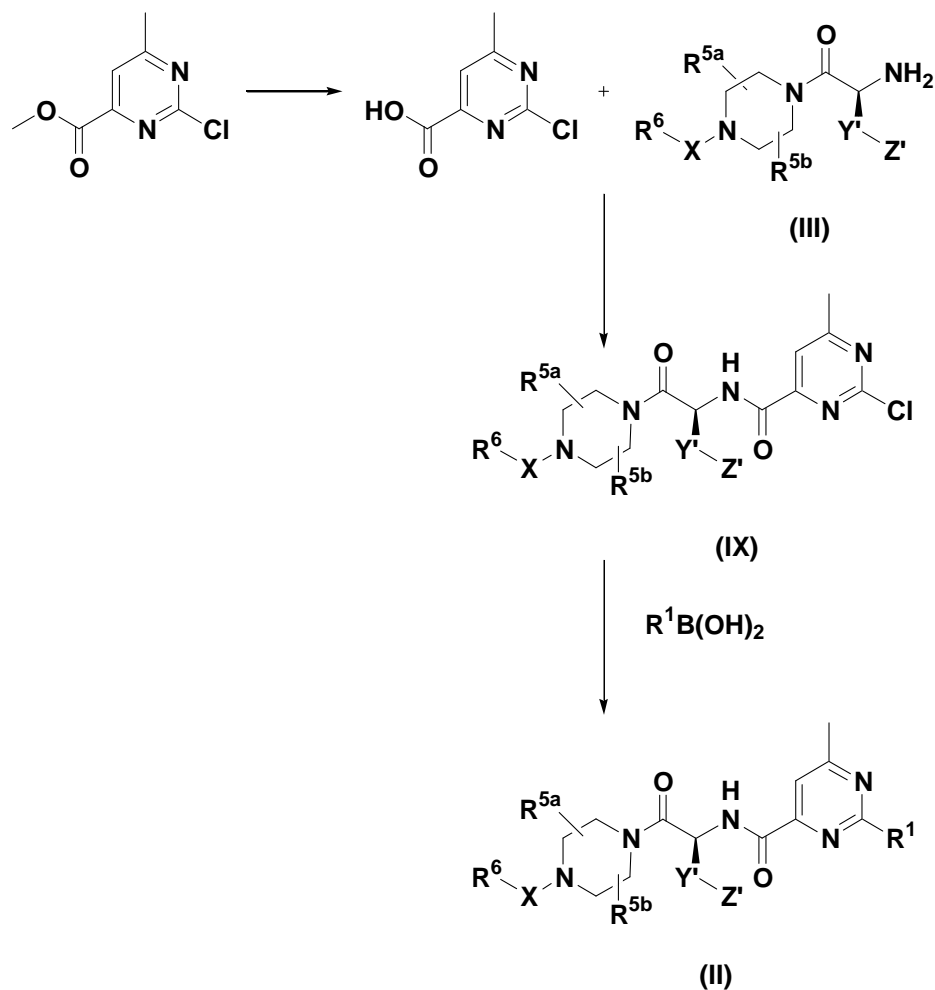
El intermedio de fórmula VIII también puede ser convertido en un compuesto de fórmula II en el cual W es -CH₂- o un enlace, empleando un reactivo de fórmula R²-CH₂-B(OR)₂ (si W es -CH₂-) o un reactivo de fórmula R²-B(OR)₂ (si W es un enlace), siendo R hidrógeno o alquilo, empleando condiciones convencionales para una reacción de Suzuki, y preferentemente ácido borónico o un derivado de éster en presencia de una base adecuada tal como fosfato de potasio o K₂CO₃, en presencia de un catalizador adecuado de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfin) paladio o tris(dibencilidenediacetona)dipaladio, opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado tal como trifenilfosfina, en un disolvente adecuado tal como dioxano o una mezcla tolueno/EtOH, y preferentemente calentando a aproximadamente 100 °C; de manera alternativa, el intermedio de fórmula VIII también puede ser convertido en un compuesto de fórmula II en el cual W es -CH₂- o un enlace, empleando un derivado de magnesio de fórmula R²-CH₂-MgBr (si W es -CH₂-) o R²-MgBr (si W es un enlace), en presencia de un catalizador adecuado de hierro tal como hierro(III)acetilacetato, en un disolvente adecuado tal como THF y preferentemente a una temperatura aproximadamente la temperatura ambiente (véase Furstner A. *et al.* en *J. Am. Chem. Soc.* (2002), 13856-13863). Por otra parte, el intermedio de fórmula VIII también puede ser convertido en un compuesto de fórmula II en el cual W es un enlace, empleando un reactivo de fórmula R²-SnBu₃, usando condiciones convencionales para una reacción de Stille, y preferentemente un derivado tributilestaño en un disolvente adecuado tal como tolueno, y preferentemente calentando a aproximadamente 110 °C.

El intermedio de fórmula VIII puede ser convertido adicionalmente en un compuesto de fórmula II en el cual W es -CH=CH-, empleando un reactivo de fórmula R²-CH=CH₂, usando condiciones convencionales para una reacción de Heck, y preferentemente un derivado de alqueno en presencia de una base adecuada tal como DIPEA, en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como acetato de paladio (II), en presencia de un ligando adecuado tal como tri-(orto-tolil)-fosfina, en un disolvente adecuado tal como MeCN, y preferentemente calentando a aproximadamente 90 °C.

Alternativamente, el intermedio de fórmula VIII también puede ser convertido en un compuesto de fórmula II en el cual W es -C≡C-, empleando un reactivo de fórmula R²-C≡CH, usando condiciones convencionales para una reacción de Sonogashira, y preferentemente un derivado alquino en presencia de una base adecuada tal como NEt₃, en presencia de un catalizador adecuado de paladio tal como bis-(trifenilfosfin) paladio(II)-dicloruro, en presencia de un catalizador adecuado de cobre tal como yoduro de cobre (I), en un disolvente adecuado tal como DMF, y a temperatura ambiente. El compuesto de fórmula II en el cual W es -C≡C- también puede ser convertido en un compuesto de fórmula II en el cual W es -CH=CH- o -CH₂-, reduciendo el enlace triple a un enlace doble o a un enlace simple. El enlace triple puede ser reducido a un enlace doble en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio en sulfato de bario, en un disolvente adecuado tal como piridina, preferentemente a una temperatura aproximadamente la temperatura ambiente y bajo hidrógeno; alternatively, el enlace triple puede

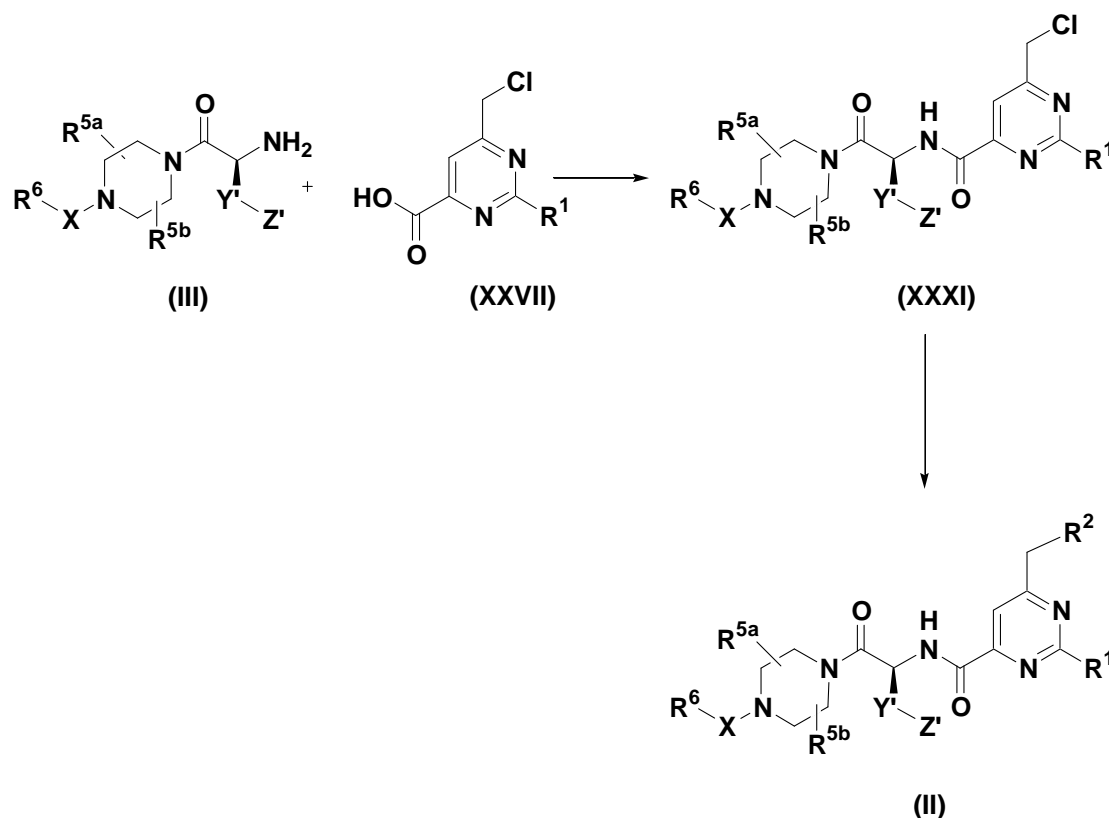
ser reducido a un enlace simple en presencia de un catalizador adecuado tal como níquel Raney, en un disolvente adecuado tal como MeOH, preferentemente a una temperatura aproximadamente la temperatura ambiente y bajo hidrógeno.

5 Otra vía adicional hacia los compuestos de fórmula II en los cuales $-W-R^2$ representa metilo se presenta en el esquema 2c a continuación.



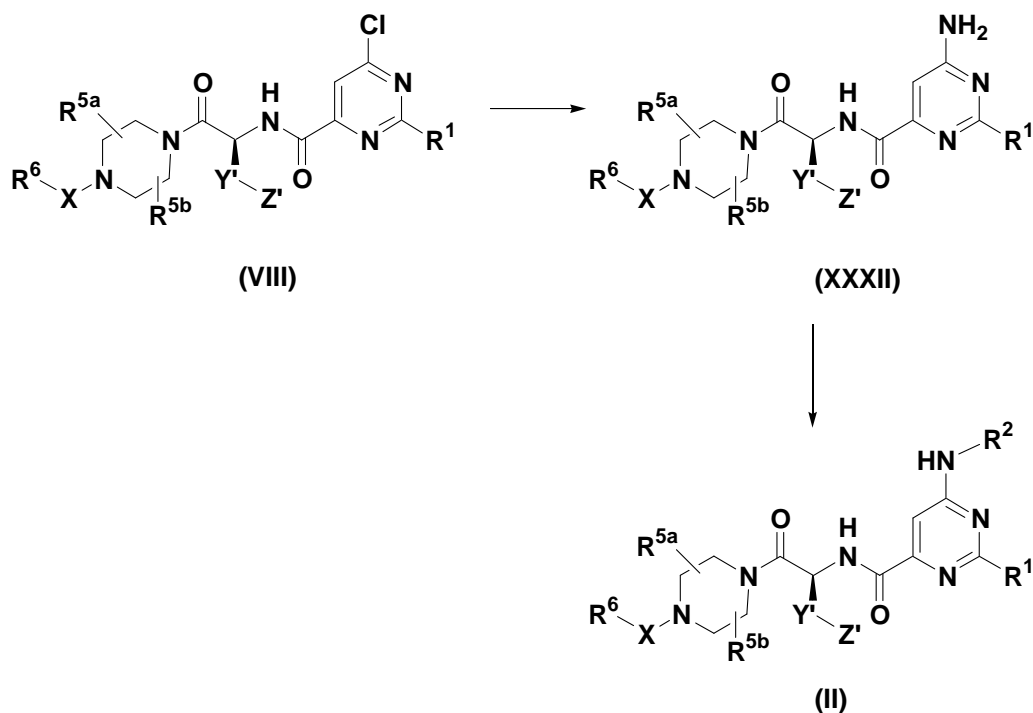
Esquema 2c

De acuerdo con la vía que se presenta en el esquema 2c, el producto disponible comercialmente metil-2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxilato se saponifica empleando condiciones convencionales tal como LiOH o NaOH en un disolvente adecuado tal como agua, MeOH, THF, a temperatura ambiente para producir el ácido correspondiente que es entonces acoplado con el compuesto de fórmula III mencionado previamente, empleando los mismos procedimientos convencionales de acoplamiento que aquellos descritos anteriormente para la reacción de acoplamiento que involucra compuestos de fórmulas III y IV. El derivado cloro de fórmula IX puede entonces ser convertido en el compuesto de fórmula II mediante una reacción de Suzuki con un derivado de ácido borónico de fórmula $R^1B(OH)_2$, empleando condiciones convencionales para tal reacción (por ejemplo, tal como se describe anteriormente para la conversión de un compuesto de fórmula VIII en el compuesto correspondiente de fórmula II).
 10
 15
 Todavía una vía adicional hacia los compuestos de fórmula II en los cuales W representa $-CH_2-$ y R^2 representa $-NR^7R^8$, $-SR^9$ o $-SO_2R^{10}$ se presenta en el esquema 2d a continuación.



Esquema 2d

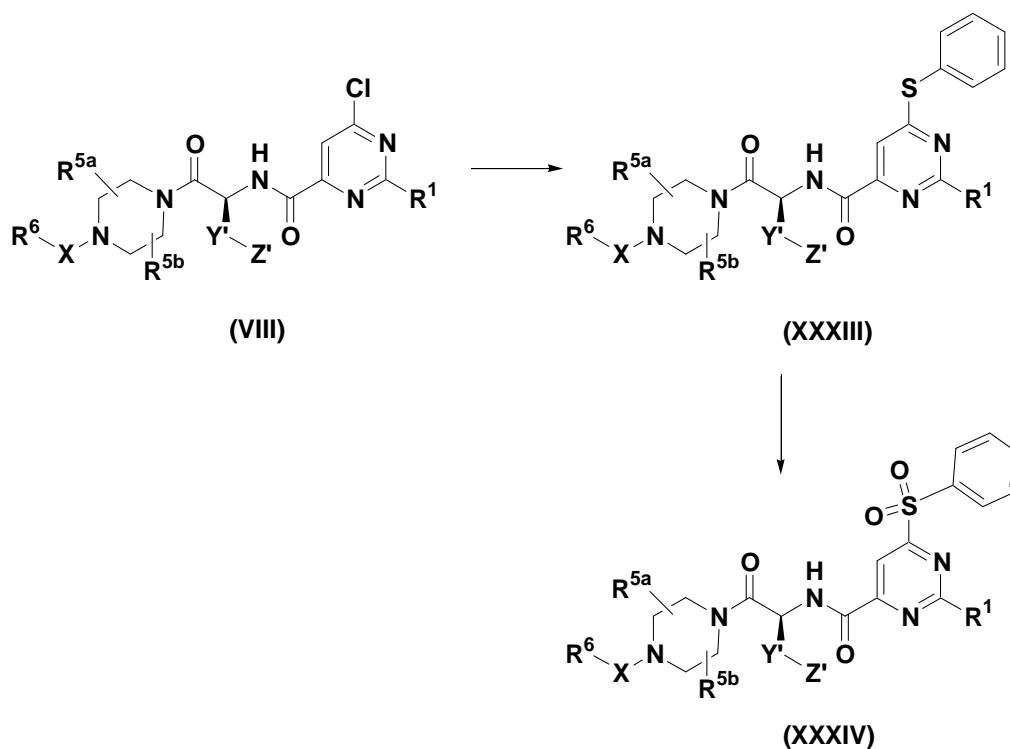
- De acuerdo con esta vía, los compuestos de fórmula III pueden ser acoplados con derivados cloropirimidina de fórmula XXVII empleando los mismos procedimientos convencionales de acoplamiento que aquellos descritos anteriormente para la reacción de acoplamiento que involucra los compuestos de fórmulas III y IV. El intermedio resultante de fórmula XXXI puede entonces ser convertido en un compuesto de fórmula II en el cual R^2 es $-NR^7R^8$ mediante reacción de sustitución nucleofílica con una amina de fórmula HNR^7R^8 empleando el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para los compuestos de fórmula II en los cuales W es $-NR^3$.
- El intermedio resultante de fórmula XXXI también puede ser convertido en un compuesto de fórmula II en el cual R^2 es $-SR^9$ mediante reacción de sustitución nucleofílica con un tiol de fórmula HSR^9 empleando el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para los compuestos de fórmula II en los cuales W es $-S-$.
- El compuesto resultante de fórmula II en el cual W es $-CH_2-$ y R^2 es $-SR^9$ puede entonces ser convertido en un compuesto de fórmula II en el cual R^2 es $-SO_2R^{10}$ mediante la oxidación del tiol empleando agentes estándar de oxidación tales como MCPBA, en un disolvente adecuado tal como DCM, y a una temperatura entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y temperatura ambiente.
- El intermedio resultante de fórmula XXXI también puede ser convertido en un compuesto de fórmula II en el cual W es un enlace y R^2 es $-CH_2OR$, siendo R alquilo, mediante una reacción de sustitución nucleofílica con un alcohol de fórmula $R-CH_2OH$ en presencia de una base tal como NaH , en un disolvente adecuado tal como THF o DMF, y preferentemente a una temperatura entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y temperatura ambiente.
- Todavía otra vía adicional hacia los compuestos de fórmula II en los cuales W es $-NH-$ se presenta en el esquema 2e a continuación.



Esquema 2e

De acuerdo con esta vía adicional, se pueden hacer reaccionar los compuestos de fórmula VIII con amonio en MeOH, preferentemente calentando a una temperatura de aproximadamente 90 °C. El intermedio resultante de fórmula XXXII puede ser convertido en un compuesto de fórmula II en el cual W es –NH– y R² representa –COR¹¹ mediante acoplamiento con un ácido clorhídrico de fórmula R¹¹COCl, en un disolvente adecuado tal como piridina, preferentemente calentando a una temperatura de aproximadamente 70 °C. De manera alternativa, el intermedio resultante de fórmula XXXII puede ser convertido en un compuesto de fórmula II en el cual W es –NH– y R² es –SO₂R¹² mediante el acoplamiento con un cloruro de sulfonilo de fórmula R¹²SO₂Cl, en presencia de una base adecuada tal como NaH, en un disolvente adecuado tal como THF o DMF, preferentemente calentando a una temperatura de aproximadamente 70 °C.

En casos particulares, el intermedio de fórmula VIII que porta un cloro como un grupo saliente puede ser reemplazado por el intermedio de fórmula XXXIV que porta un fenilsulfonilo como grupo saliente, para una reacción adicional (esquema 2f). El intermedio de fórmula XXXIV puede ser sintetizado empleando el mismo procedimiento que aquel descrito anteriormente para los compuestos de fórmula II en los cuales W es –S–. El intermedio tiol de fórmula XXXIII puede entonces ser oxidado en el intermedio XXXIV empleando el mismo procedimiento que aquel descrito anteriormente para los compuestos de fórmula II en los cuales W es –CH₂– y R² es –SR⁹.

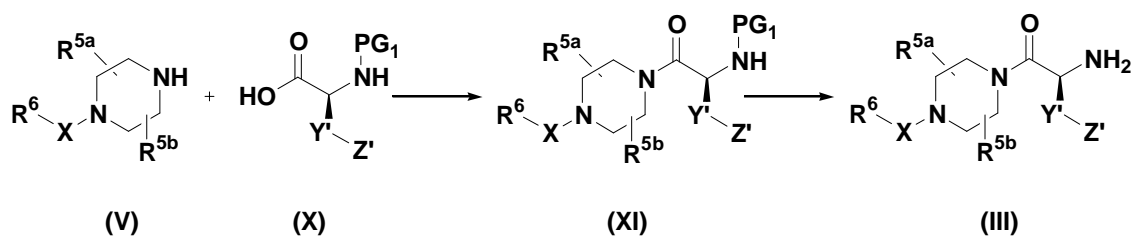


Esquema 2f

Preparación de los compuestos de fórmula III

5 Los compuestos de fórmula III pueden ser preparados (esquema 3) mediante el acoplamiento del derivado piperazina de fórmula V en el cual X, R^{5a}, R^{5b} y R⁶ tienen los mismos significados que para la fórmula III con un compuesto de fórmula X en el cual Y' y Z' tienen los mismos significados que para la fórmula III, empleando los mismos procedimientos convencionales de acoplamiento de péptidos que aquellos descritos anteriormente para la reacción de acoplamiento que involucra los compuestos de fórmulas III y IV. El intermedio resultante de fórmula XI es entonces desprotegido empleando procedimientos convencionales (véase por ejemplo, "Protective groups in organic synthesis", Greene T. W. y Wuts P. G. M., Wiley-Interscience, 1999) para producir el compuesto de fórmula III.

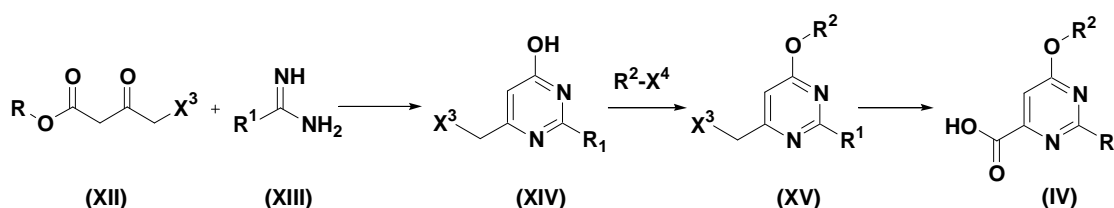
10



Esquema 3

Preparación de los compuestos de fórmula IV

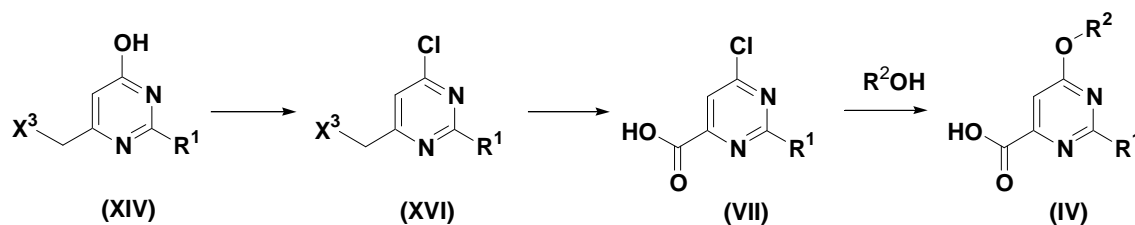
15 Los derivados carboxipirimidina de fórmula IV en los cuales W representa un átomo de oxígeno pueden ser preparados según se resume en el esquema 4 a continuación.



Esquema 4

El derivado acetoacetato de fórmula XII (en el cual X^3 es hidrógeno o metoxi y R es alquilo) se hace reaccionar con una amidina de fórmula XIII, opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como metóxido de sodio, en un disolvente adecuado tal como EtOH, preferentemente calentando la mezcla a una temperatura entre 60 y 90 °C. El derivado pirimidina de fórmula XIV así obtenido puede ser alquilado empleando un agente de alquilación de fórmula R^2-X^4 (en el cual X^4 podría ser un halógeno), en presencia de una base apropiada tal como carbonato de cesio o potasio, en un disolvente adecuado tal como DMF, THF o MeCN y preferentemente a una temperatura entre la temperatura ambiente y 70 °C. El intermedio de fórmula XV así obtenido puede entonces ser oxidado empleando procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Si X^3 es hidrógeno (caso preferido), el compuesto de fórmula XV puede ser oxidado mediante su reflujo en piridina en presencia de dióxido de selenio. Si X^3 es metoxi, el compuesto de fórmula XV puede ser de-metilado empleando reactivos estándar tal como tribromuro de boro, en un disolvente adecuado tal como DCM, preferentemente a una temperatura entre -10 y 10 °C; el alcohol intermedio así obtenido puede entonces ser oxidado, directamente al ácido en una etapa o a través del aldehído en dos etapas, empleando agentes de oxidación estándar tales como $KMnO_4$, nitrato de plata, periodinano de Dess-Martin, en un disolvente adecuado tal como agua, dioxano, MeCN o DCM y a una temperatura adecuada. Para el caso particular en el cual, en el compuesto de fórmula XII, -OR es $-CF_3$ y X^3 es hidrógeno, se puede seguir la misma vía de síntesis descrita anteriormente en el esquema 4, omitiendo la etapa de alquilación.

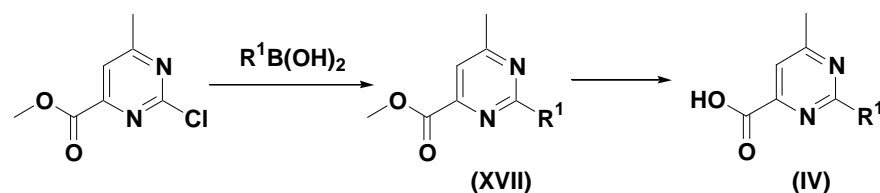
Alternativamente, los derivados carboxipirimidina de fórmula IV en los cuales W representa un átomo de oxígeno pueden ser preparados según se resume en el esquema 4a a continuación:



Esquema 4a

De acuerdo con esta vía alternativa, el compuesto de fórmula XIV está clorado para producir el compuesto de fórmula XVI empleando condiciones convencionales (por ejemplo cloruro de fosforilo a reflujo). En el caso preferido en el cual X^3 es un grupo metoxi, los compuestos de fórmula XV son convertidos en los ácidos correspondientes de fórmula VII empleando los mismos procedimientos descritos anteriormente para la conversión de los compuestos de fórmula XIV en los ácidos de fórmula IV. El compuesto de fórmula VII puede entonces ser sustituido (sustitución nucleofílica aromática) con un alcohol de fórmula R_2OH en presencia de una base tal como NaH, en un disolvente adecuado tal como THF, y preferentemente a una temperatura entre 0 °C y la temperatura ambiente.

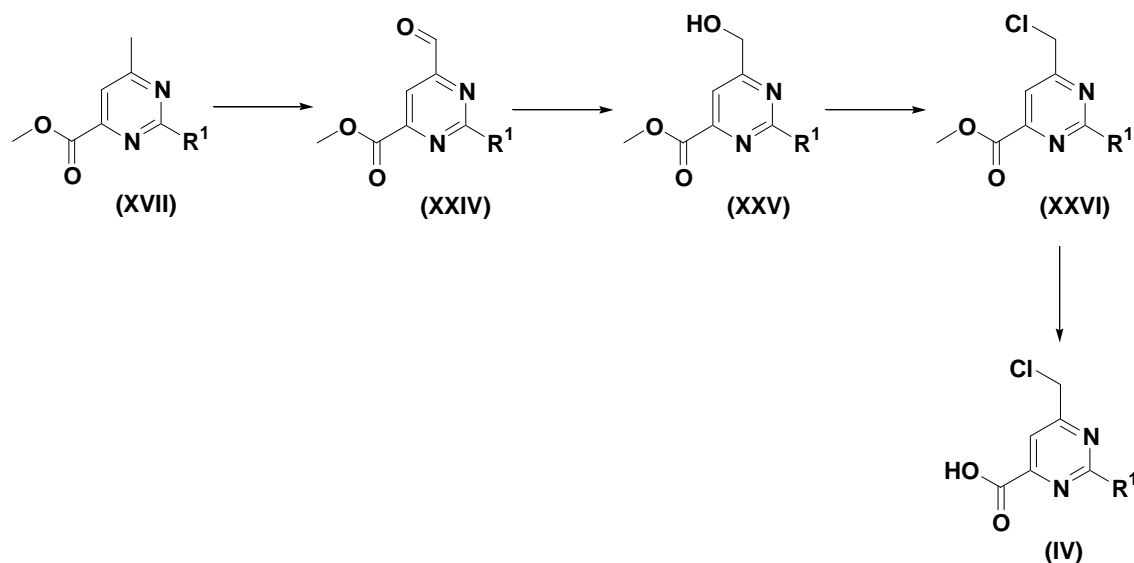
Para el caso particular en el cual $-W-R^2$ representa un grupo metilo, se puede emplear la vía de preparación que se resume en el esquema 4b a continuación.



Esquema 4b

El intermedio de fórmula XVII puede ser sintetizado a partir del producto disponible comercialmente metil-2-cloro-6-metilpirimidin-4-carboxilato empleando condiciones convencionales de la reacción de Suzuki, preferentemente empleando un derivado de ácido borónico de fórmula $R^1B(OH)_2$ en presencia de una base adecuada tal como fosfato de potasio, en presencia de un catalizador adecuado de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfin) paladio, en un disolvente adecuado tal como dioxano, preferentemente calentando a aproximadamente 100 °C. El compuesto de fórmula XVII puede entonces ser saponificado empleando condiciones convencionales tal como LiOH o NaOH en un disolvente adecuado tal como agua, MeOH o THF, preferentemente a una temperatura aproximadamente la temperatura ambiente.

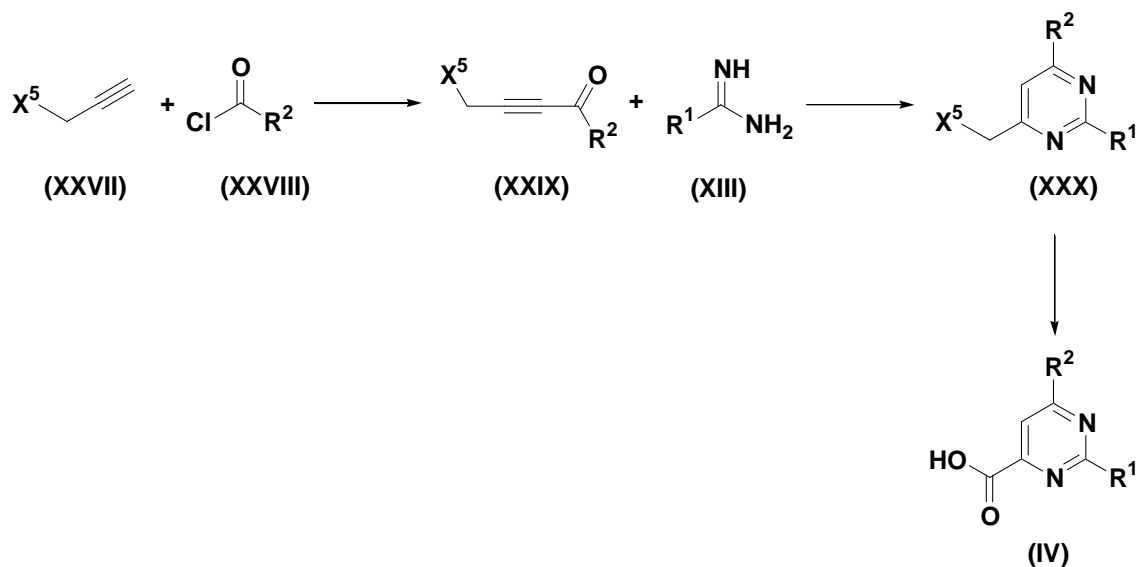
Los derivados carboxipirimidina de fórmula IV en los cuales W representa $-CH_2-$ pueden ser preparados según se resume en el esquema 4c a continuación.



Esquema 4c

El intermedio de fórmula XXIV puede ser sintetizado mediante la oxidación del intermedio XVII, por ejemplo mediante su reflujo en dioxano en presencia dióxido de selenio. El intermedio de fórmula XXIV puede ser reducido empleando condiciones convencionales de reducción tal como NaBH_4 en una mezcla de MeOH y DCM, preferentemente a una temperatura entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y temperatura ambiente. El derivado hidroxi de fórmula XXV puede entonces estar clorado empleando condiciones como las descritas anteriormente para el intermedio de fórmula XVI. El compuesto de fórmula XXVI puede entonces ser saponificado empleando condiciones como las descritas anteriormente para el intermedio de fórmula XVII.

10 Todavía otra vía adicional para la preparación de los derivados carboxypyrimidina de fórmula IV en los cuales W representa un enlace y R^2 representa un grupo alquilo o alcoialquilo se resume en el esquema 4d a continuación.



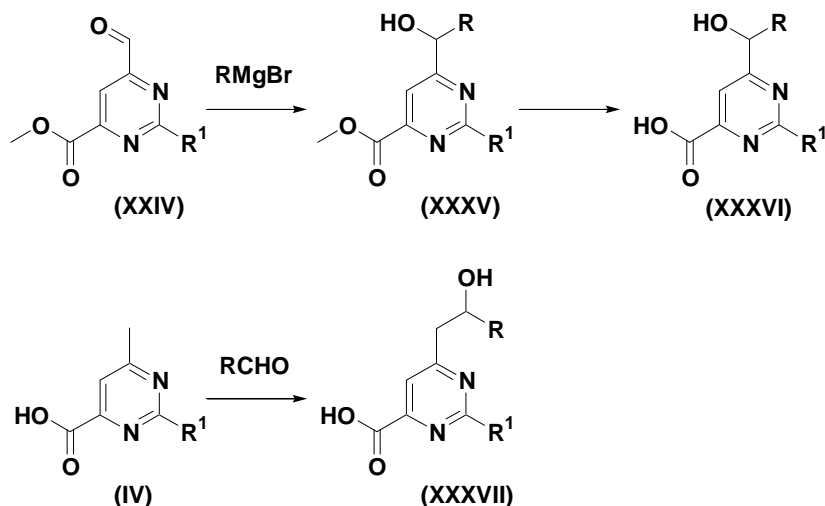
Esquema 4d

De acuerdo con esta vía adicional, un reactivo alqueno mono-sustituido de fórmula XXVII en el cual X^5 es un oxígeno adecuadamente protegido puede ser acoplado a un reactivo ácido clorhídrico de fórmula XXVIII, en presencia de un catalizador de paladio tal como bis-(trifenilfosfin) paladio(II)-dicloruro, en presencia de un catalizador de cobre adecuado tal como yoduro de cobre (I), en un disolvente adecuado tal como NEt_3 , preferentemente a temperatura ambiente. El intermedio de fórmula XXIX obtenido de esta manera puede entonces ser acoplado a una amidina de fórmula XIII empleando las mismas condiciones que aquellas descritas anteriormente para la síntesis del intermedio de fórmula XIV. El intermedio de fórmula XXX puede entonces ser retirado cortando desde el oxígeno protegido, empleando un procedimiento apropiado conocido por los expertos en

la técnica, y oxidando además el hidroxilo libre, empleando el mismo procedimiento que aquel descrito anteriormente para la oxidación del intermedio de fórmula XV.

Para el caso particular en el cual W representa un enlace y R² representa -CH(OH)R o -CH₂-CH(OH)R, siendo R alquilo o fenilo, los derivados carboxipirimidina de fórmula IV pueden ser preparados según se resume en el esquema 4e a continuación.

5



Esquema 4e

El intermedio de fórmula XXIV puede ser convertido en el intermedio de fórmula XXXV mediante reacción con un derivado de bromuro de magnesio de fórmula RMgBr, en un disolvente adecuado tal como THF, preferentemente a una temperatura de -78 °C. El intermedio de fórmula XXXV puede entonces ser saponificado para dar el intermedio de fórmula XXXVI empleando condiciones descritas anteriormente para el intermedio de fórmula XVII.

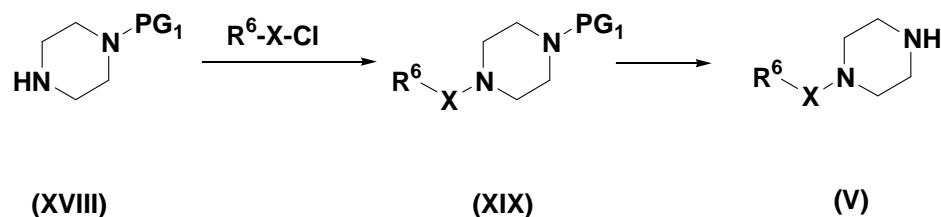
10

De manera alternativa, el intermedio de fórmula IV puede ser convertido en el intermedio de fórmula XXXVII mediante reacción con un derivado aldehído de fórmula RCHO, en presencia de una base adecuada tal como solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio, en un disolvente adecuado tal como THF, preferentemente a una temperatura de 0 °C.

15

Preparación de los compuestos de fórmula V

Se deben distinguir tres situaciones para la preparación de los compuestos de fórmula V, a saber el caso en el cual R^{5a} y R^{5b} son ambos hidrógeno (esquema 5), los casos en los cuales uno de entre R^{5a} y R^{5b} es hidrógeno mientras que el otro es metilo (esquema 5a) y eventualmente el caso en el cual R^{5a} y R^{5b} son ambos metilo.



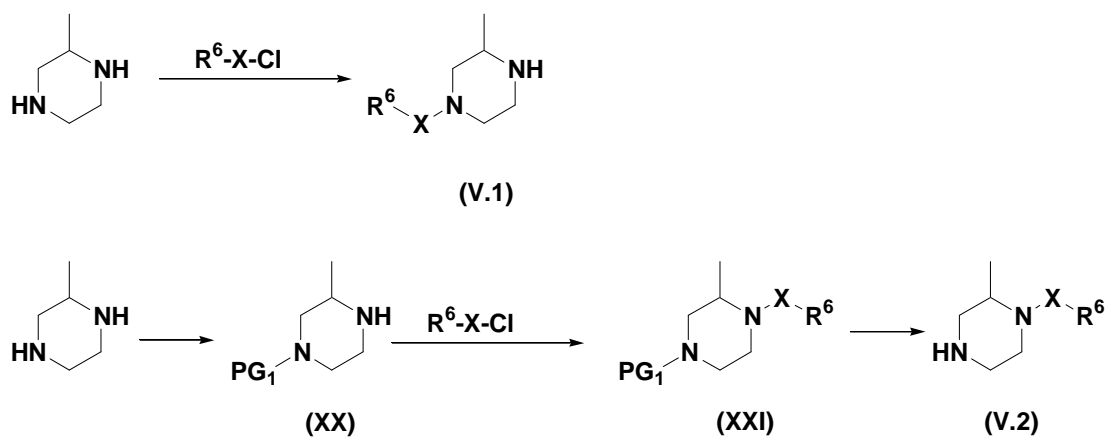
20

Esquema 5

Los compuestos de fórmula V en los cuales R^{5a} y R^{5b} son ambos hidrógeno pueden ser preparados (esquema 5) mediante la reacción del derivado piperazina de fórmula XVIII (en el cual PG₁ es un grupo protector adecuado para una función amina) con el derivado cloro de fórmula R⁶-X-Cl (en el cual X y R⁶ tienen el mismo significado que para la fórmula V) en presencia de una base adecuada tal como NEt₃, DIPEA o N-metilmorfolina, en un disolvente adecuado tal como DCM, THF o DMF, y preferentemente a una temperatura aproximadamente la temperatura ambiente. Los intermedios de fórmula XIX se convierten en los compuestos de fórmula V mediante el corte del grupo protector PG₁ empleando condiciones convencionales para la desprotección de aminas, y preferentemente paladio en carbón en un disolvente adecuado tal como MeOH, EtOH, THF o EA, o TFA o HCl en un disolvente adecuado tal como DCM, Et₂O, dioxano o EA.

25

30



Esquema 5a

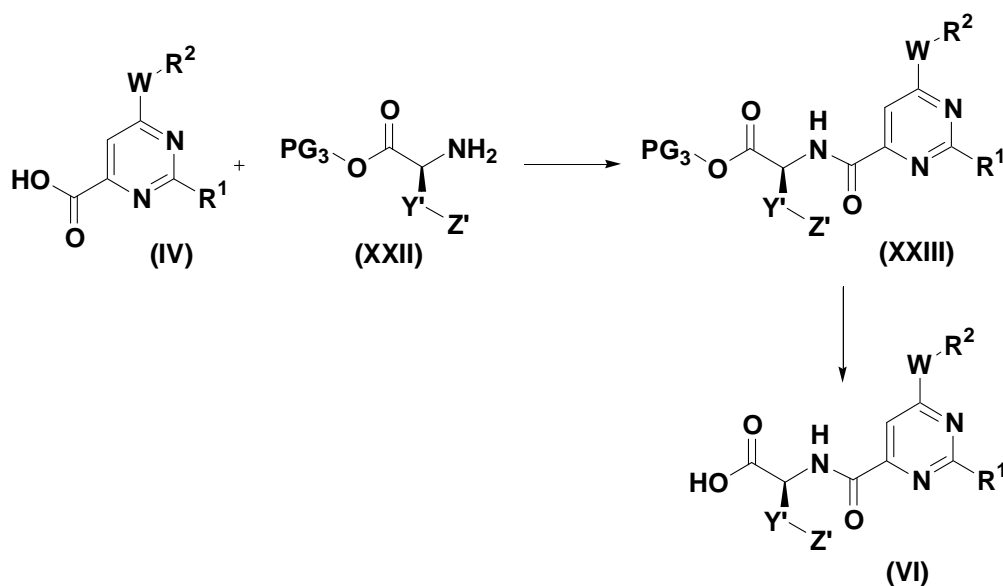
Los dos casos en los cuales uno de entre R^{5a} y R^{5b} es hidrógeno mientras que el otro es metilo se representan en el esquema 5a anterior:

- 5 ❖ Los compuestos de fórmula V.1 pueden ser preparados (parte superior del esquema 5a) mediante acoplamiento directo con un derivado cloro de fórmula R^6-X-Cl .
- 10 ❖ En el caso de los compuestos de fórmula V.2 (parte inferior del esquema 5a), primero se lleva a cabo una protección con un grupo protector de amina PG_1 . El intermedio de fórmula XX así obtenido es entonces acoplado con un derivado cloro de fórmula R^6-X-Cl y entonces el producto de acoplamiento de fórmula XXI es desprotegido según se describe anteriormente para los compuestos de fórmula XIX.

Para el caso particular en el cual R^{5a} y R^{5b} son ambos metilo y X es $-CO-$, la piperazina di-sustituida puede ser acoplada con el derivado cloro $R^6-CO-Cl$ de acuerdo con un procedimiento descrito por Bishop M. J., *et al.* en *J. Med. Chem.* (2003), 623–633, produciendo el derivado piperazina correspondiente de fórmula V.

Preparación de los compuestos de fórmula VI

- 15 Los derivados pirimidina sustituidos de fórmula VI pueden ser preparados según se resume en el esquema 6 a continuación.



Esquema 6

- 20 El derivado carboxipirimidina de fórmula IV en el cual W, R^1 y R^2 tienen los mismos significados que para la fórmula VI, pueden ser acoplados con el aminoácido de fórmula XXII en el cual Y' y Z' tienen el mismo significado que para la fórmula VI y PG_3 es un grupo protector adecuado para un grupo carboxi, empleando procedimientos convencionales de acoplamiento descritos anteriormente para la reacción de acoplamiento relacionada con los

compuestos de fórmulas III y IV. El grupo protector PG₂ del compuesto de fórmula XXIII puede entonces se retirado empleando condiciones convencionales para la desprotección de aminoácidos, para producir el compuesto de fórmula VI.

Preparación de los compuestos de fórmula VII

- 5 Estos compuestos pueden ser preparados tal como se describe anteriormente (véase “Preparación de los compuestos de fórmula IV”, esquema 4a).

Preparación de los compuestos de fórmula X, XII o XIII:

Si no están disponibles comercialmente, estos compuestos pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica a partir de compuestos disponibles comercialmente.

- 10 En los siguientes ejemplos, se describen realizaciones particulares de la invención, que sirven para ilustrar la invención con mayor detalle, sin limitar de ninguna manera su alcance.

Ejemplos

Procedimientos de caracterización empleados:

Los tiempos de retención LC–MS se obtuvieron empleando las siguientes condiciones de elución:

- 15 A) LC–MS (A):

Se empleó una columna X–terra® (MS C18 5 µm, 4,6x50 mm). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: Disolvente A = agua + ácido fórmico al 0,06%; disolvente B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0,06%. La velocidad de flujo del eluyente fue de 3 ml/min y las características de proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en la tabla a continuación (se empleó un gradiente lineal entre dos puntos consecutivos de tiempo):

20

t (min)	0	1	1,25	1,30	1,75
Disolvente A (%)	95	5	5	95	95
Disolvente B (%)	5	95	95	5	5

- B) LC–MS (B):

- 25 Se empleó una columna Zorbax® (Agilent SB.Aq 5 µm, 4,6x50 mm). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + ácido fórmico al 0,06%; disolvente B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0,06%. La velocidad de flujo del eluyente fue de 3 ml/min y las características de proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en la tabla a continuación (se empleó un gradiente lineal entre dos puntos consecutivos de tiempo):

t (min)	0	1	1,25	1,30	1,75
Disolvente A (%)	95	5	5	95	95
Disolvente B (%)	5	95	95	5	5

30

- C) LC–MS (C):

- 35 Se empleó una columna Zorbax® (Agilent SB.Aq 5 µm, 4,6x50 mm). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + TFA al 0,05%; disolvente B = acetonitrilo. La velocidad de flujo del eluyente fue de 4,5 ml/min y las características de proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en la tabla a continuación (se empleó un gradiente lineal entre dos puntos consecutivos de tiempo):

ES 2 377 337 T3

t (min)	0	1	1,45	1,55
Disolvente A (%)	95	5	5	95
Disolvente B (%)	5	95	95	5

Procedimientos LC–MS preparativos empleados:

La purificación mediante LC–MS preparativa se lleva a cabo empleando las condiciones descritas a continuación.

- 5 Se empleó una columna Zorbax® (PrepHT SB.Aq 5 mm, 21,2x50 mm). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + ácido fórmico al 0,2%; disolvente B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0,2%. La velocidad de flujo del eluyente fue de 95 ml/min y las características de proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en la tabla a continuación (se empleó un gradiente lineal entre dos puntos consecutivos de tiempo):

10 I) LC–MS preparativa (I):

t (min)	0	0,6	3,3	3,9	4,5	5,1	5,2	6
Disolvente A (%)	89,5	89,5	68,5	68,5	0	0	89,5	89,5
Disolvente B (%)	10,5	10,5	31,5	31,5	100	100	10,5	10,5

II) LC–MS preparativa (II):

t (min)	0	0,6	3,3	3,9	4,5	5,1	5,2	6
Disolvente A (%)	79	79	58	58	0	0	79	79
Disolvente B (%)	21	21	42	42	100	100	21	21

III) LC–MS preparativa (III):

t (min)	0	0,6	3,3	3,9	4,5	5,1	5,2	6
Disolvente A (%)	68,5	68,5	42	42	0	0	68,5	68,5
Disolvente B (%)	31,5	31,5	58	58	100	100	31,5	31,5

15

IV) LC–MS preparativa (IV):

t (min)	0	0,6	3,3	3,9	4,5	5,1	5,2	6
Disolvente A (%)	58	58	31,6	31,6	0	0	58	58
Disolvente B (%)	42	42	68,4	68,4	100	100	42	42

V) LC–MS preparativa (V):

t (min)	0	0,6	3,3	3,9	4,5	5,1	5,2	6
Disolvente A (%)	42	42	21	21	0	0	42	42
Disolvente B (%)	58	58	79	79	100	100	58	58

Ejemplo 1: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico

1.1. etil éster del ácido 4-((S)-2-benciloxicarbonilamino-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5 Se disolvieron Z-(L)Glu(OtBu)-OH (5 g), HOBT hidrato (2,5 g) y clorhidrato de EDCI (3,1 g) en DCM/THF (1/1, 42 ml). Después de 15 minutos de agitación, se añadió 1-etoxicarbonilpiperazina (2,6 g) y se mantuvo la agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 150 ml de EA y 60 ml de una solución de NaHCO₃ a la mezcla y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con 60 ml de una solución 1 M de NaHSO₄ y 60 ml de una solución de NaCl, se secó (Na₂SO₄) y se sometieron a evaporación. Después de secado a alto vacío, se obtuvieron 7 g del compuesto deseado.

10 LC-MS (A): t_R = 1,12 minutos; [M+H]⁺: 478,12.

1.2. etil éster del ácido 4-((S)-2-amino-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

El intermedio 1.1 (7 g) se hidrogenó en EtOH (17 ml) con Pd/C (10%, 350 mg) durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de celite y se sometieron a evaporación. El secado a alto vacío produjo 5,3 g de un aceite incoloro.

LC-MS (A): t_R = 0,66 minutos; [M+H]⁺: 344,06.

15 1.3. 6-metoximetil-2-fenil-pirimidin-4-ol:

Se disolvieron benzamidina (15 g), metil-4-metoxiacetato (18,2 g) y metóxido de sodio (30% en MeOH, 23,1 ml) en EtOH (130 ml) y la mezcla resultante se sometieron a reflujo durante toda la noche. Se enfrió y se filtró. El sólido se lavó con EtOH. Las soluciones etanólicas resultantes se evaporaron y el residuo se secó en alto vacío. Se obtuvieron 27 g de un sólido marrón-amarillo.

20 LC-MS (A): t_R = 0,79 minutos; [M+H]⁺: 217,02; [M-H]⁻: 215,08.

1.4. 4-ciclopentiloxi-6-metoximetil-2-fenil-pirimidina:

25 A una solución del intermedio 1.3 (27 g) en DMF (780 ml) se añadieron Cs₂CO₃ (203,4 g) y bromociclopentano (66,9 ml). La mezcla se calienta a 60 °C durante 2 horas. Se añadieron agua (1,5 l) y EA (1,5 l) después que se había enfriado. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con agua (1 l). Las fases acuosas se extrajeron con EA (0,5 l) y las fases orgánicas resultantes se secaron empleando Na₂SO₄ y se sometió a evaporación. Después de secado a alto vacío, se obtuvieron 35,5 g del compuesto deseado.

LC-MS (A): t_R = 1,46 minutos; [M+H]⁺: 285,13.

1.5. (6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-il)-metanol:

30 Una solución del intermedio 1.4 (35,5 g) en DCM (660 ml) se enfrió hasta 5 °C. Se añadió lentamente una solución de BBr₃ (11,8 ml) en DCM (500 ml) a fin de que la temperatura de la mezcla de reacción no se eleve por sobre 10 °C. Después de 15 minutos a 5 °C, se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se detuvo la reacción cuidadosamente mediante la adición de agua (1,3 l) y de una solución 1 M de NaOH (1,7 l). Se permitió que la mezcla permanezca a temperatura ambiente durante toda la noche, y se diluyó con DCM (600 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM (0,5 l). Las fases orgánicas se lavaron con agua (0,5 l), se secaron empleando Na₂SO₄ y se sometió a evaporación. Después de secado a alto vacío, se obtuvieron 31 g del compuesto deseado.

35 LC-MS (A): t_R = 1,24 minutos; [M+H]⁺: 271,15.

1.6. 6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbaldehído:

40 Se añadió solución de periodinano de Dess Martin (15% en peso en DCM, 150 ml) a una solución del intermedio 1.5 (16,5 g) en DCM (350 ml) de manera que la temperatura no suba por encima de 20 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo argón, y se detuvo la reacción mediante la adición sucesiva de DCM (600 ml) y de solución 1 M de NaOH (600 ml). Después de 30 minutos de agitación, se separaron las dos fases, y la fase orgánica se lavó con una solución 1 M de NaOH (100 ml), agua y se secó empleando Na₂SO₄. Se evaporó y se secó empleando alto vacío para obtener 16 g del compuesto deseado.

45 ¹H-RMN (CDCl₃): 10 (s, 1H); 8,5 (d, 2H); 7,5 (m, 3H); 7,05 (s, 1H); 5,6 (m, 1H); 2,05 (m, 2H); 1,9 (m, 4H); 1,65 (m, 2H).

1.7. ácido 6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:

- Se añadió nitrato de plata (23,7 g) a una solución del intermedio 1.6 (15 g) y NaOH (17,9 g) en EtOH (1,4 l) / agua (1 l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de ser acidificada con una solución 1 M de HCl hasta pH 1, y se retiró la plata mediante filtración. El filtrado se evaporó y la mezcla acuosa resultante se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas se secaron empleando Na₂SO₄ y se sometió a evaporación. El residuo se recristalizó en cHex. Después de secado a alto vacío, se obtuvieron 12,5 g de un polvo amarillo.
- 5 LC-MS (A): t_R = 1,26 minutos; [M+H]⁺: 285,06; [M-H]⁻: 283,26.
- 1.8. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:
- El intermedio 1.7 (57 mg), HOBT hidrato (40,6 mg), DIPEA (70 µl) y clorhidrato de EDCI (58 mg) se disolvieron en DMF (1,5 ml). Después de 15 minutos de agitación, se añadió el intermedio 1.2 (103 mg) y se mantuvo la agitación por 3 horas 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con EA. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se sometió a evaporación. Mediante cromatografía de columna (EA/Hept 1/3) del producto crudo se obtuvieron 40 mg del compuesto deseado.
- 10 LC-MS (A): t_R = 1,47 minutos; [M+H]⁺: 610,23.
- 15 1.9. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:
- Se disolvieron 40 mg del intermedio 1.8 en TFA/DCM (1/1, 2 ml). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se retiró el disolvente, se dispone el residuo en tolueno y se sometieron a evaporación. Después de liofilización, se obtuvieron 24 mg del compuesto.
- 20 LC-MS (A): t_R = 1,23 minutos; [M+H]⁺: 554,02; [M-H]⁻: 552,25.
- Ejemplo 2: etil éster del ácido 4-((S)-3-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:
- 2.1. etil éster del ácido 4-((S)-2-benciloxicarbonilamino-3-*terc*-butoxicarbonil-propionil)-piperazin-1-carboxílico:
- Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.1, empleando Z-(L)-Asp(OtBu)-OH para reemplazar Z-(L)-Glu(OtBu)-OH.
- 25 LC-MS (B): t_R = 0,96 minutos; [M+H]⁺: 464,36.
- 2.2. etil éster del ácido 4-((S)-2-amino-3-*terc*-butoxicarbonil-propionil)-piperazin-1-carboxílico:
- Se hidrogenó etil éster del ácido 4-((S)-2-benciloxicarbonilamino-3-*terc*-butoxicarbonil-propionil)-piperazin-1-carboxílico (3,27 g) en EA (25 ml) con Pd/C (10%, 327 mg) durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de celite y se sometieron a evaporación. El secado a alto vacío produjo 2,29 g del compuesto deseado.
- 30 ¹H-RMN (CDCl₃): 4,15 (q, 2H); 4,05 (dd, 1H); 3,6 a 3,4 (m, 8H); 2,6 (dd, 1H); 2,4 (dd, 1H); 1,6 (s, 2H); 1,45 (s, 9H); 1,25 (t, 3H).
- 2.3. etil éster del ácido 4-((S)-3-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:
- 35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.8, empleando el intermedio 2.2 para reemplazar al intermedio 1.2, sin emplear DIPEA.
- LC-MS (B): t_R = 1,26 minutos; [M+H]⁺: 596,25.
- 2.4. etil éster del ácido 4-((S)-3-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico :
- 40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 2.3 para reemplazar al intermedio 1.8.
- LC-MS (B): t_R = 1,10 minutos; [M+H]⁺: 540,02; [M-H]⁻: 538,22.
- Ejemplo 3: etil éster del ácido 4-((S)-5-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:
- 45 3.1. etil éster del ácido 4-((S)-2-benciloxicarbonilamino-5-*terc*-butoxicarbonil-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.1, empleando Z-(L)-Aad(OtBu)-OH para reemplazar Z-(L)-Glu(OtBu)-OH.

LC-MS (B): $t_R = 0,98$ minutos; $[M+H]^+$: 492,46.

3.2. etil éster del ácido 4-((S)-2-amino-5-*terc*-butoxicarbonil-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.2, empleando el intermedio 3.1 para reemplazar al intermedio 1.1.

1H -RMN ($CDCl_3$): 4,15 (q, 2H); 3,7 (m, 1H); 3,6 a 3,4 (m, 8H); 2,25 (m, 2H); 1,9 (br s, 2H); 1,7 (m, 3H); 1,5 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,25 (t, 3H).

10 3.3. etil éster del ácido 4-((S)-5-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.8, empleando el intermedio 3.2 para reemplazar al intermedio 1.2, sin emplear DIPEA.

LC-MS (B): $t_R = 1,27$ minutos; $[M+H]^+$: 624,16.

15 3.4. etil éster del ácido 4-((S)-3-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 3.3 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (B): $t_R = 1,12$ minutos; $[M+H]^+$: 568,13; $[M-H]^-$: 566,26.

20 Ejemplo 4: etil éster del ácido 4-(2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-acetil)-piperazin-1-carboxílico:

4.1. etil éster del ácido 4-(2-benciloxicarbonilamino-acetil)-piperazin-1-carboxílico:

25 Se disolvieron Z-Gly-OH (2,09 g), HOBT hidrato (1,57 g), DIPEA (1,76 ml) y clorhidrato de EDCI (1,96 g) en DCM/DMF (60 ml / 15 ml). Después de 15 minutos de agitación, se añadió 1-etoxicarbonilpiperazina (1,49 ml) y se mantuvo la agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadieron EA y una solución de $NaHCO_3$ a la mezcla y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con una solución 1 M de $NaHSO_4$ y con una solución de $NaCl$, se secó (Na_2SO_4) y se sometieron a evaporación. Después de secado a alto vacío, se obtuvieron 3,5 g del producto deseado.

LC-MS (A): $t_R = 0,91$ minutos; $[M+H]^+$: 350,14; $[M-H]^-$: 349,11.

4.2. etil éster del ácido 4-(2-amino-acetil)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 2, etapa 2.2, empleando el intermedio 4.1 para reemplazar al intermedio 1.1.

LC-MS (A): $t_R = 0,70$ minutos; $[M+H]^+$: 216,13.

4.3. etil éster del ácido 4-(2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-acetil)-piperazin-1-carboxílico:

35 Se disolvieron ácido 6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico (57 mg), HOBT hidrato (34 mg) y clorhidrato de EDCI (44 mg) en DMF (1 ml). Después de 15 minutos de agitación, se añadió el intermedio 4.2 (47 mg) en DMF (0,5 ml) y se mantuvo la agitación durante 6 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de NH_4Cl y la mezcla se extrae con EA. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación. Mediante cromatografía de columna (EA/Hept 1/2) seguida de TLC preparativa (EA) del producto crudo se obtuvieron 42 mg del compuesto deseado.

40 LC-MS (A): $t_R = 1,27$ minutos; $[M+H]^+$: 481,99.

Ejemplo 5: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5.1. etil éster del ácido 4-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

45 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.1, empleando Boc-(L)-

Val-OH para reemplazar Z-(L)Glu(OtBu)-OH.

LC-MS (C): $t_R = 0,89$ minutos; $[M+H]^+$: 258,26.

5.2. clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-2-amino-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5 Se disolvió el intermedio 5.1 (329 mg) en EA (5 ml) y se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano. Una vez que se termina, se retiraron los disolventes y el residuo se liofiliza para producir 280 mg de la sal clorhidrato deseada.

LC-MS (B): $t_R = 0,57$ minutos; $[M+H]^+$: 258,25.

5.3. 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico etil éster de ácido:

10 Se disolvieron ácido 6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico (20 mg), 1-HOBT hidrato (10,4 mg), DIPEA (21 μ l) clorhidrato de EDCI (14,8 mg) en THF/DCM (1/4, 5 ml). Después de 15 minutos de agitación, se añadió el intermedio 5.2 (20,6 mg) y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente hasta completar. Se añadieron DCM y una solución de NaHCO_3 a la mezcla y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con una solución 1 M de NaHSO_4 y con una solución de NaCl, se secó (Na_2SO_4) y se sometieron a evaporación. Mediante TLC preparativa (DCM/MeOH 5%) se obtuvieron 20 mg del compuesto deseado.

15 LC-MS (B): $t_R = 1,25$ minutos; $[M+H]^+$: 524,06.

Ejemplo 6: etil éster del ácido 4-((S)-3-carbamoil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

6.1. etil éster del ácido 4-((S)-2-benciloxicarbonilamino-3-carbamoil-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.1, empleando Z-(L)-Asn-OH para reemplazar Z-(L)Glu(OtBu)-OH.

LC-MS (B): $t_R = 0,84$ minutos; $[M+Na]^+$: 428,97.

6.2. etil éster del ácido 4-((S)-2-amino-3-carbamoil-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.2, empleando el intermedio 6.1 para reemplazar al intermedio 1.1.

25 ^1H -RMN (CDCl_3): 7 (br s, 1H); 5,5 (br s, 1H); 4,15 (q, 2H); 3,7 a 3,4 (m, 8H); 2,45 (m, 2H); 2,1 (br s, 2H); 1,25 (t, 3H).

6.3. etil éster del ácido 4-((S)-3-carbamoil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.3, empleando el intermedio 6.2 para reemplazar al intermedio 5.2.

LC-MS (B): $t_R = 1,07$ minutos; $[M+H]^+$: 539,29; $[M-H]^-$: 537,21.

Ejemplo 7: etil éster del ácido 4-((S)-4-carbamoil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

7.1. etil éster del ácido 4-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-4-carbamoil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.1, empleando Boc-(L)-Gln-OH para reemplazar Z-(L)Glu(OtBu)-OH.

LC-MS (C): $t_R = 0,71$ minutos; $[M+H]^+$: 387,33.

7.2. clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-2-amino-4-carbamoil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.2, empleando el intermedio 7.1 para reemplazar al intermedio 5.1.

LC-MS (B): $t_R = 0,46$ minutos; $[M+H]^+$: 287,27.

7.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-carbamoil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.3, empleando el intermedio 7.2 para reemplazar al intermedio 5.2.

LC-MS (B): $t_R = 1,10$ minutos; $[M+H]^+$: 552,96; $[M-H]^-$: 551,28.

5 Ejemplo 8: clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-3-amino-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

8.1. etil éster del ácido 4-((S)-2-benciloxycarbonilamino-3-*terc*-butoxicarbonilamino-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.1, empleando Z-(L)-Dap(Boc)-OH para reemplazar Z-(L)Glu(OtBu)-OH.

10 LC-MS (B): $t_R = 1,03$ minutos; $[M+H]^+$: 479,11.

8.2. etil éster del ácido 4-((S)-2-amino-3-*terc*-butoxicarbonilamino-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.2, empleando el intermedio 8.1 para reemplazar al intermedio 1.1.

15 1H -RMN (CDCl₃): 5,35 (m, 1H); 4,15 (q, 2H); 3,9 (m, 1H); 3,7 (m, 1H); 3,65 a 3,5 (m, 8H); 3,05 (m, 1H); 2,05 (br s, 2H); 1,4 (s, 9H); 1,25 (t, 3H).

8.3. etil éster del ácido 4-((S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.3, empleando el intermedio 8.2 para reemplazar al intermedio 5.2 y sin usar DIPEA.

20 LC-MS (B): 1,22min; 611,17 $[M+H]^+$; 609,26 $[M-H]^-$.

8.4. clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-3-amino-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.2, empleando el intermedio 8.3 para reemplazar al intermedio 5.1.

25 LC-MS (B): $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+$: 511,11.

Ejemplo 9: etil éster del ácido 4-((S)-6-amino-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-hexanoil)-piperazin-1-carboxílico:

9.1. etil éster del ácido 4-((S)-6-benciloxycarbonilamino-2-*terc*-butoxicarbonilamino-hexanoil)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.1, empleando Boc-(L)-Lys(Z)-OH para reemplazar Z-(L)Glu(OtBu)-OH.

LC-MS (C): $t_R = 0,96$ minutos; $[M+H]^+$: 520,62.

9.2. clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-2-amino-6-benciloxycarbonilamino-hexanoil)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.2, empleando el intermedio 9.1 para reemplazar al intermedio 5.1.

LC-MS (B): $t_R = 0,73$ minutos; $[M+H]^+$: 421,33.

9.3. etil éster del ácido 4-((S)-6-benciloxycarbonilamino-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-hexanoil)-piperazin-1-carboxílico:

40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.3, empleando el intermedio 9.2 para reemplazar al intermedio 5.2.

LC-MS (B): $t_R = 1,25$ minutos; $[M+H]^+$: 687,27; $[M-H]^-$: 685,33.

9.4. etil éster del ácido 4-((S)-6-amino-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-hexanoil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.2, empleando el intermedio 9.3 para reemplazar al intermedio 1.1.

5 LC-MS (B): $t_R = 0,88$ minutos; $[M+H]^+$: 553,03.

Ejemplo 10: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-hidroxi-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

10.1. etil éster del ácido 4-((S)-3-benciloxi-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.1, empleando Boc-(L)-Ser(Bzl)-OH para reemplazar Z-(L)Glu(OtBu)-OH.

LC-MS (B): $t_R = 1,07$ minutos; $[M+H-Boc]^+$: 335,87.

10.2. clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-2-amino-3-benciloxi-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.2, empleando el intermedio 10.1 para reemplazar al intermedio 5.1.

15 LC-MS (B): $t_R = 0,65$ minutos; $[M+H]^+$: 335,97.

10.3. etil éster del ácido 4-((S)-3-benciloxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.3, empleando el intermedio 10.2 para reemplazar al intermedio 5.2.

20 LC-MS (B): $t_R = 1,26$ minutos; $[M+H]^+$: 602,14.

10.4. etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-hidroxi-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.2, empleando el intermedio 10.3 para reemplazar al intermedio 1.1.

25 LC-MS (B): $t_R = 1,11$ minutos; $[M+H]^+$: 512,11; $[M-H]^-$: 510,31.

Ejemplo 11: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-hidroxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Se disolvió etil éster del ácido 4-((S)-3-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico (64 mg) en THF (1 ml) y se enfrió hasta -10 °C. Se añadieron N-metil morfina (13 μ l) y cloroformato de etilo (11 μ l) y, después de 10 minutos a -10 °C, borohidruro de sodio (13,5 mg). Después de 5 minutos, se entibia la mezcla hasta 0 °C, y se añadió MeOH durante 10 minutos. Se retiraron los disolventes. El residuo se redissuelve en EA, se lavó con una solución 1 M de HCl, agua, una solución al 10% de NaHCO₃ y una solución de NaCl. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se sometieron a evaporación. Mediante TLC preparativa (DCM/MeOH 5%) se obtuvieron 31 mg del compuesto deseado.

35 LC-MS (B): $t_R = 1,14$ minutos; $[M+H]^+$: 525,99.

Los compuestos de los ejemplos 12 y 13 se prepararon empleando procedimientos análogos a los del ejemplo 11, a partir de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico y etil éster del ácido 4-((S)-5-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico respectivamente.

40 Ejemplo 12: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-hidroxi-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

LC-MS (B): $t_R = 1,12$ minutos; $[M+H]^+$: 540,09.

Ejemplo 13: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-6-hidroxi-hexanoil)-piperazin-1-carboxílico:

45 LC-MS (B): $t_R = 1,15$ minutos; $[M+H]^+$: 554,14; $[M-H]^-$: 552,41.

Ejemplo 14: etil éster del ácido 4-((S)-3-acetilamino-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

5 Se disolvió clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-3-amino-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico (80 mg) en DCM (2 ml) y se añadió NEt_3 (45 μl). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió cloruro de acetilo (11 μl). Después de 15 minutos de agitación se permitió que se entibie hasta temperatura ambiente. Después de 45 minutos, se evaporó la solución, y el residuo se disolvió en EA/agua. La fase orgánica se lavó con una solución de NaCl, y las fases acuosas se extrajeron con EA. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación. Mediante TLC preparativa (DCM/MeOH 10%) se obtuvieron 41 mg del compuesto deseado.

10 LC-MS (B): $t_R = 1,12$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 552,97; $[\text{M}-\text{H}]^-$: 551,21.

Los compuestos de los ejemplos 15 y 16 se prepararon empleando procedimientos análogos a los del ejemplo 14, empleando respectivamente metilclorofornato y mesilcloruro en lugar de cloruro de acetilo.

Ejemplo 15: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-metoxicarbonilamino-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

15 LC-MS (B): $t_R = 1,15$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 568,99; $[\text{M}-\text{H}]^-$: 567,28.

Ejemplo 16: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-metansulfonilamino-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

LC-MS (B): $t_R = 1,13$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 589,00; $[\text{M}-\text{H}]^-$: 587,23.

20 Ejemplo 17: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboximetoxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

17.1. etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-etoxicarbonilmetoxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

25 Se disolvió etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-hidroxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico (16,8 mg) en THF (1 ml) bajo argón y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió una solución de bis-(trimetilsilil)-amida de potasio (0,5 M en tolueno, 8 μl) y 5 minutos más tarde, se añadió etilbromoacetato (5 μl). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y se sometió a evaporación. El residuo se redissuelve en agua y se extrajo dos veces con EA. Las fases orgánicas se lavaron con agua, con una solución de NaCl, se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación para producir 19 mg del compuesto deseado.

LC-MS (B): $t_R = 1,21$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 612,38.

30 17.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboximetoxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Se disolvieron el intermedio 17.1 (19 mg) y LiOH (2,6 mg) en THF/agua (1/1, 1 ml). Después de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, se retiró el THF mediante evaporación. La fase acuosa remanente se extrajo con EA y se acidifica (solución 1 M de HCl). Se extrajo con EA y las fases orgánicas resultantes se lavaron con una solución de NaCl, se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación. Mediante purificación con LC-MS preparativa (IV) se obtiene 1 mg del compuesto deseado.

LC-MS (B): $t_R = 1,12$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 584,32; $[\text{M}-\text{H}]^-$: 582,38.

Ejemplo 18: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(1H-tetrazol-5-il)-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

40 18.1. etil éster del ácido 4-((S)-3-ciano-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

45 Se disolvió etil éster del ácido 4-((S)-3-carbamoi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico (67 mg) en DCM (2 ml) bajo argón y se añadió reactivo de Burgess (103 mg) poco a poco. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se retiró el disolvente y el producto crudo se purifica mediante TLC preparativa (EA/Hept 1/1) para obtener 35 mg del compuesto deseado.

LC-MS (C): $t_R = 1,06$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 521,08.

18.2. etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(1H-tetrazol-5-il)-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Se suspenden el intermedio 18.1 (35 mg), azida de sodio (52 mg) y NH₄Cl (43 mg) en DMF (1 ml). La mezcla se calienta hasta 150 °C en un horno microondas durante 1 hora. Se añadió una solución 1 M de HCl para hacerla ácida y la mezcla se extrajo con EA. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se sometió a evaporación. mediante TLC preparativa (DCM/MeOH 5%/AcOH 1%) se obtuvieron 20 mg del compuesto deseado.

5 LC-MS (C): t_R = 1,00 minuto; [M+H]⁺: 564,06.

Ejemplo 19: etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-(1H-tetrazol-5-il)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

19.1. etil éster del ácido 4-[(S)-4-ciano-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 18, etapa 18.1, a partir de etil éster del ácido 4-[(S)-4-carbamoi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico, pero sin llevar a cabo la etapa de purificación.

LC-MS (B): t_R = 1,18 minutos; [M+H]⁺: 535,27.

15 19.2. etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(1H-tetrazol-5-il)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 18, etapa 18.2, empleando el intermedio 19.1 para reemplazar al intermedio 18.1.

LC-MS (B): t_R = 1,12 minutos; [M+H]⁺: 578,29; [M-H]⁻: 576,28.

20 Ejemplo 20: etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

20.1. etil éster del ácido 4-[(S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-ciano-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.1, empleando Boc-(L)-4-ciano-Phe-OH para reemplazar Z-(L)Glu(OtBu)-OH.

LC-MS (B): t_R = 1,16 minutos; [M+H]⁺: 431,09.

25 20.2. clorhidrato de etil éster del ácido 4-[(S)-2-amino-3-(4-ciano-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.2, empleando el intermedio 20.1 para reemplazar al intermedio 5.1.

LC-MS (B): t_R = 0,68 minutos; [M+H]⁺: 331,17.

30 20.3. etil éster del ácido 4-[(S)-3-(4-ciano-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.3, empleando el intermedio 20.2 para reemplazar al intermedio 5.2.

LC-MS (B): t_R = 1,25 minutos; [M+H]⁺: 597,34; [M-H]⁻: 595,40.

35 20.4. etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 18, etapa 18.2, empleando el intermedio 20.3 para reemplazar al intermedio 18.1.

LC-MS (B): t_R = 1,16 minutos; [M+H]⁺: 640,11; [M-H]⁻: 638,36.

40 Ejemplo 21: etil éster del ácido 4-[(S)-3-(4-carboxi-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

21.1. etil éster del ácido 4-[(S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-*tert*-butoxicarbonil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.1, empleando Boc-(L)-p-carboxi-Phe(OtBu)-OH para reemplazar Z-(L)Glu(OtBu)-OH.

21.2. clorhidrato de etil éster del ácido 4-[(S)-2-amino-3-(4-carboxi-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.2, empleando el intermedio 21.1 para reemplazar al intermedio 5.1.

LC-MS (B): $t_R = 0,63$ minutos; $[M+H]^+$: 350,14.

5 21.3. clorhidrato de etil éster del ácido 4-[(S)-2-amino-3-(4-metoxicarbonil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

Se esterifica el intermedio 21.2 (375 mg) mediante la disolución en una solución 3 M de HCl en MeOH (3 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, el disolvente se retiró y el residuo se liofiliza para producir 413 mg del compuesto deseado.

10 LC-MS (B): $t_R = 0,67$ minutos; $[M+H]^+$: 364,13.

21.4. etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-metoxicarbonil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.3, empleando el intermedio 21.3 para reemplazar al intermedio 5.2.

15 LC-MS (B): $t_R = 1,26$ minutos; $[M+H]^+$: 630,39; $[M-H]^-$: 628,31.

21.5. etil éster del ácido 4-[(S)-3-(4-carboxi-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 17, etapa 17.2, empleando el intermedio 21.4 para reemplazar al intermedio 17.1. Sin embargo, el compuesto del título se purifica mediante LC-MS preparativa (IV).

LC-MS (B): $t_R = 1,17$ minutos; $[M+H]^+$: 616,16; $[M-H]^-$: 614,32.

Ejemplo 22: etil éster del ácido 4-[(S)-3-(4-carboximetoxi-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

25 22.1. etil éster del ácido 4-[(S)-3-(4-benciloxi-fenil)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.1, empleando Boc-(L)-Tyr(Bzl)-OH para reemplazar Z-(L)-Glu(OtBu)-OH.

LC-MS (C): $t_R = 1,04$ minutos; $[M+H]^+$: 512,36.

22.2. clorhidrato de etil éster del ácido 4-[(S)-2-amino-3-(4-benciloxi-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.2, empleando el intermedio 22.1 para reemplazar al intermedio 5.1.

LC-MS (B): $t_R = 0,77$ minutos; $[M+H]^+$: 412,31.

22.3. etil éster del ácido 4-[(S)-3-(4-benciloxi-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.3, empleando el intermedio 22.2 para reemplazar al intermedio 5.2.

LC-MS (B): $t_R = 1,32$ minutos; $[M+H]^+$: 678,18.

22.4. etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.2, empleando el intermedio 22.3 para reemplazar al intermedio 1.1.

LC-MS (B): $t_R = 1,18$ minutos; $[M+H]^+$: 588,20; $[M-H]^-$: 586,13.

22.5. etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-

metoxicarbonilmetoxi-fenil-propionil-piperazin-1-carboxílico:

5 Se disolvieron el intermedio 22.4 (41 mg) y carbonato de cesio (47 mg) en DMF (1 ml), y se añadió metilbromoacetato (12 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, se añadieron 5 ml de agua y la mezcla se extrajo con EA. Las fases orgánicas se lavaron con agua, con una solución de NaCl, se secaron (Na₂SO₄) y se sometió a evaporación para producir 38 mg del producto deseado.

LC-MS (B): t_R = 1,24 minutos; [M+H]⁺: 660,18.

22.6. etil éster del ácido 4-((S)-3-(4-carboximetoxi-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 17, etapa 17.2, empleando el intermedio 22.5 para reemplazar al intermedio 17.1. Sin embargo, el compuesto del título se purifica empleando LC-MS preparativa (V).

LC-MS (B): t_R = 1,16 minutos; [M+H]⁺: 646,40; [M-H]⁻: 644,39.

Ejemplo 23: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-carboximetoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 23.1. 6-metil-2-fenil-pirimidin-4-ol:

Se disolvió clorhidrato de benzamidina (1,56 g), acetoacetato de etilo (1,26 ml) y metóxido de sodio (30% en MeOH, 3,7 ml) en EtOH (10 ml) y la mezcla resultante se sometieron a reflujo durante toda la noche. Se la enfría y la suspensión blanca se retiró mediante filtración. El sólido se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,83 g de un sólido blanco.

20 LC-MS (A): t_R = 0,75 minutos; 187,07 [M+H]⁺; 185,20 [M-H]⁻.

23.2. 4-cloro-6-metil-2-fenil-pirimidina:

25 Se añadió lentamente pentóxido fosforoso (8 ml) a un polvo del intermedio 23.1 (935 mg) en agitación. La solución se sometieron a reflujo durante 2 horas, se enfrió, y se añadió cuidadosamente en hielo molido. Después de 30 minutos de agitación, la suspensión que se obtiene se extrajo con EA dos veces. Las fases orgánicas se lavaron dos veces con una solución de NaHCO₃, se secaron (Na₂SO₄) y se sometió a evaporación. Después de secado a alto vacío, se obtuvieron 960 mg del compuesto deseado.

LC-MS (A): t_R = 1,28 minutos; [M+H]⁺: 204,96; [M+H]⁻: 203,21.

23.3. metil éster del ácido (6-metil-2-fenil-pirimidin-4-iloxi)-acético:

30 Se añadió glicolato de metilo (188 µl) a una suspensión de NaH (100 mg) en DMF anhidro (3 ml). Después de 30 minutos de agitación, se añadió el intermedio 23.2 (510 mg) disuelto en DMF (1 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche. se añadió una solución de NH₄Cl y la mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se sometió a evaporación. El producto crudo (580 mg, 85% puro) se empleó directamente en la siguiente etapa.

23.4. ácido 6-metoxicarbonilmetoxi-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:

35 Una mezcla de dióxido de selenio (290 mg) y del intermedio 23.3 (458 mg) en piridina (18 ml) se sometieron a reflujo durante 64 horas. Después de enfriar, se añadió una solución de ácido cítrico hasta un pH 3-4. La mezcla se extrajo con EA. Las fases orgánicas se lavaron con una solución de ácido cítrico, se secaron (Na₂SO₄) y se sometió a evaporación. El análisis RMN indica que el producto deseado es aproximadamente 50% puro. A pesar de esto se empleó directamente en la siguiente etapa.

40 LC-MS (A): t_R = 0,99 minutos; [M+H]⁺: 289,01; [M-H]⁻: 287,00.

23.5. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-metoxicarbonilmetoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

45 Se disolvieron el intermedio 23.3 (115 mg, 50% puro), HOBt hidrato (40 mg) y clorhidrato de EDCI (58 mg) en DMF (1 ml) a 0 °C. Después de 15 minutos de agitación a 0 °C, se añadió etil éster del ácido 4-((S)-2-amino-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico (103 mg) en DMF (0,5 ml) y se mantuvo la agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. se añadió una solución saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con EA. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se sometieron a evaporación. Mediante cromatografía de columna (EA/Hept 1/4 a 1/1) se obtuvieron 37 mg del compuesto deseado.

LC-MS (A): $t_R = 1,23$ minutos; $[M+H]^+$: 614,19.

23.6. etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[(6-carboximetoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 17, etapa 17.2, empleando el intermedio 23.5 para reemplazar al intermedio 17.1, pero sin llevar a cabo la purificación.

LC-MS (A): $t_R = 1,15$ minutos; $[M+H]^+$: 600,13; $[M-H]^-$: 598,26.

23.7. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-carboximetoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 23.6 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 0,94$ minutos; $[M+H]^+$: 544,03; $[M-H]^-$: 542,09.

Ejemplo 24: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-propoxi-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

24.1. 4-cloro-6-metoximetil-2-fenil-pirimidina:

15 Se añadió lentamente pentóxido fosforoso (20 ml) sobre polvo de 6-metoximetil-2-fenil-pirimidin-4-ol (4,3 g) bajo agitación. La solución se sometieron a reflujo durante 1 hora 30 minutos, se enfrió, y se añadió cuidadosamente sobre hielo molido. Después de 30 minutos de agitación, la suspensión que se obtiene se extrajo con EA dos veces. Las fases orgánicas se lavaron dos veces con una solución de a NaHCO_3 , se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación. Después de alto vacío, se obtuvieron 4,17 g del compuesto deseado.

20 LC-MS (A): $t_R = 1,28$ minutos; $[M+H]^+$: 237,03; $[M-H]^-$: 235,09.

24.2. (6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-il)-metanol:

25 Empleando una jeringa, se aplica una solución de BBr_3 (1,83 ml) en DCM (25 ml) a una solución del intermedio 24.1 (4,17 g) en DCM (90 ml) bajo argón a 0 °C. Después de 30 minutos a 0 °C, la reacción está completa. Se detuvo la reacción mediante la adición de Et_2O (100 ml), agua (100 ml) y una solución 1 M de NaOH (100 ml). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con DCM, y las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El aceite resultante se reduce en pequeñas partículas, y el sólido resultante se lavó con Hept. Después de secado a alto vacío, se obtuvieron 3,29 g de un polvo beige.

LC-MS (A): $t_R = 1,05$ minutos; $[M+H]^+$: 223,12; $[M-H]^-$: 221,11.

24.3. ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:

30 Se disolvió el intermedio 24.2 (2,2 g) en dioxano (50 ml) y se añadió una solución de NaOH (398 mg) en agua (350 ml), seguida de KMnO_4 (4,7 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas 30. Se añadió una solución acuosa 2 M de HCl (50 ml) a la mezcla. Se agitó durante 1 hora y se filtró. La solución se extrajo dos veces con EA. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. Después de secado a alto vacío, se obtuvieron 2,24 g de un polvo amarillo pálido.

35 LC-MS (A): $t_R = 1,10$ minutos; $[M+H]^+$: 235,02; $[M+H]^+$: 237,03; $[M-H]^-$: 233,08.

24.4. ácido 2-fenil-6-propoxi-pirimidin-4-carboxílico:

40 Se añadió 1-propanol (46 μl) a una suspensión de NaH (24 mg) en THF anhidro (1 ml) a 0 °C. Después de 30 minutos de agitación a 0 °C, se añadió el intermedio 24.3 (47 mg) disuelto en THF (0,6 ml). Se permitió que la mezcla se entibie hasta la temperatura ambiente y se la agita durante toda la noche. Se añadió una solución 1 M de HCl y la mezcla resultante se extrajo con EA. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se sometieron a evaporación. El producto crudo se empleó directamente en la etapa siguiente.

LC-MS (A): $t_R = 1,18$ minutos; $[M+H]^+$: 258,75; $[M-H]^-$: 257,07.

24.5. etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-propoxi-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

45 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.8, empleando el intermedio 24.4 para reemplazar al intermedio 1.7, dejando estar la reacción durante toda la noche, sin llevar a cabo

la purificación.

LC-MS (A): $t_R = 1,40$ minutos; $[M+H]^+$: 584,14.

24.6. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-propoxi-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 24.5 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,16$ minutos; $[M+H]^+$: 528,08; $[M-H]^-$: 526,21.

Ejemplo 25: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-etoxi)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 25.1. ácido 6-(2-hidroxi-etoxi)-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:

Se añadió etilen glicol (34 μ l) a una suspensión de hidruro de sodio (24 mg) en THF anhidro (2 ml) a 0 °C. Después de 30 minutos de agitación a 0 °C, se añadió ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico (47 mg) disuelto en THF (1,2 ml). se permitió que la mezcla se entibie hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se añadió una solución 1 M de HCl y la mezcla resultante se extrajo con EA. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se sometieron a evaporación.

15

LC-MS (A): $t_R = 0,84$ minutos; $[M+H]^+$: 260,87; $[M-H]^-$: 259,14.

25.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-etoxi)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.8, empleando el intermedio 25.1 para reemplazar al intermedio 1.7.

LC-MS (A): $t_R = 1,14$ minutos; $[M+H]^+$: 586,20; $[M-H]^-$: 584,26.

25.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-etoxi)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 25.2 para reemplazar al intermedio 1.8 y purificando el compuesto del título mediante LC-MS preparativa (IV).

LC-MS (A): $t_R = 0,92$ minutos; $[M+H]^+$: 529,91; $[M-H]^-$: 528,22.

Ejemplo 26: etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-benciloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 30 26.1. ácido 6-benciloxi-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 25, etapa 25.1, empleando alcohol bencílico para reemplazar al etilen glicol.

LC-MS (A): $t_R = 1,22$ minutos; $[M+H]^+$: 306,74; $[M-H]^-$: 305,12.

- 35 26.2. etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-benciloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.8, empleando el intermedio 26.1 para reemplazar al intermedio 1.7.

LC-MS (A): $t_R = 1,39$ minutos; $[M+H]^+$: 632,19.

- 40 26.3. etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-benciloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 26.2 para reemplazar al intermedio 1.8 y purificando el compuesto del título mediante LC-MS preparativa (IV).

LC-MS (A): $t_R = 1,19$ minutos; $[M+H]^+$: 576,29; $[M-H]^-$: 574,35.

Ejemplo 27: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopropilmetoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

27.1. ácido 6-ciclopropilmetoxi-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:

5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 25, etapa 25.1, empleando ciclopropilmetanol para reemplazar al etilen glicol.

LC-MS (A): $t_R = 1,17$ minutos; $[M+H]^+$: 270,89; $[M-H]^-$: 269,10.

27.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopropilmetoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.8, empleando el intermedio 27.1 para reemplazar al intermedio 1.7.

LC-MS (A): $t_R = 1,39$ minutos; $[M+H]^+$: 596,24.

27.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopropilmetoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 27.2 para reemplazar al intermedio 1.8 y purificando el compuesto del título mediante LC-MS preparativa (III).

LC-MS (A): $t_R = 1,19$ minutos; $[M+H]^+$: 540,27; $[M-H]^-$: 538,33.

Ejemplo 28: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclohexiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

20 28.1. ácido 6-ciclohexiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 25, etapa 25.1, empleando alcohol ciclohexílico para reemplazar al etilen glicol.

LC-MS (A): $t_R = 1,32$ minutos; $[M+H]^+$: 298,78; $[M-H]^-$: 297,17.

25 28.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclohexiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.8, empleando el intermedio 28.1 para reemplazar al intermedio 1.7.

LC-MS (A): $t_R = 1,54$ minutos; $[M+H]^+$: 624,11.

30 28.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclohexiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 28.2 para reemplazar al intermedio 1.8 y purificando el compuesto del título mediante LC-MS preparativa (IV).

LC-MS (A): $t_R = 1,27$ minutos; $[M+H]^+$: 568,32; $[M-H]^-$: 566,38.

35 Ejemplo 29: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-isopropoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

29.1. ácido 6-isopropoxi-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 25, etapa 25.1, empleando alcohol isopropílico para reemplazar al etilen glicol.

40 LC-MS (A): $t_R = 1,17$ minutos; $[M+H]^+$: 258,93; $[M-H]^-$: 257,14.

29.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[(6-isopropoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.8, empleando el

intermedio 29.1 para reemplazar al intermedio 1.7.

LC-MS (A): $t_R = 1,39$ minutos; $[M+H]^+$: 584,06.

29.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-isopropoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 29.2 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,15$ minutos; $[M+H]^+$: 528,08; $[M-H]^-$: 526,21.

Ejemplo 30: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-metoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 30.1. ácido 6-metoxi-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 25, etapa 25.1, empleando MeOH para reemplazar al etilen glicol.

LC-MS (A): $t_R = 1,03$ minutos; $[M+H]^+$: 231,08; $[M-H]^-$: 229,49.

- 15 30.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[(6-metoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.8, empleando el intermedio 30.1 para reemplazar al intermedio 1.7.

LC-MS (A): $t_R = 1,30$ minutos; $[M+H]^+$: 556,26.

- 20 30.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-metoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 30.2 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,37$ minutos; $[M+H]^+$: 500,04; $[M-H]^-$: 498,14.

- 25 Ejemplo 31: etil éster del ácido 4-{3-(3-carboximetoxi-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil}-piperazin-1-carboxílico:

31.1. metil éster del ácido 2-amino-3-(3-hidroxi-fenil)-propiónico:

Se agitó DL-m-tirosina (1 g) en una solución 3 M de HCl en MeOH (10 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retira, y el secado en alto vacío provee 1,43 g del compuesto deseado.

LC-MS (B): $t_R = 0,49$ minutos; $[M-H]^-$: 230,32.

- 30 31.2. metil éster del ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(3-hidroxi-fenil)-propiónico:

Se disolvieron el intermedio 31.1 (1,43 g) y NEt_3 (1,72 ml) en THF (10 ml) y se añadió Boc anhídrido (1,35 g). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 20 ml de DCM y la mezcla se lavó con agua y con una solución de NaCl. La fase acuosa se extrajo con DCM, las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación para proveer 1,77 g del compuesto deseado.

- 35 LC-MS (B): $t_R = 0,96$ minutos; $[M-H]^-$: 294,20.

31.3. metil éster del ácido 3-(3-benciloxi-fenil)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 22, etapa 22.5, empleando el intermedio 31.2 para reemplazar al intermedio 22.4 y bromuro de bencilo para reemplazar al metilbromoacetato.

LC-MS (B): $t_R = 1,17$ minutos; $[M+H-Boc]^+$: 286,10.

- 40 31.4. ácido 3-(3-benciloxi-fenil)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 17, etapa 17.2, empleando el intermedio 31.3 para reemplazar al intermedio 17.1, pero sin llevar a cabo la purificación.

LC-MS (C): $t_R = 0,98$ minutos.

31.5. etil éster del ácido 4-[3-(3-benciloxi-fenil)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.1, empleando ácido 3-(3-benciloxi-fenil)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico para reemplazar al Z-(L)Glu(OtBu)-OH.

5 LC-MS (B): $t_R = 1,15$ minutos; $[M+H+Na]^+$: 534,16.

31.6. clorhidrato de etil éster del ácido 4-[2-amino-3-(3-benciloxi-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.2, empleando el intermedio 31.5 para reemplazar al intermedio 5.1.

LC-MS (B): $t_R = 0,76$ minutos; $[M+H]^+$: 412,19.

10 31.7. etil éster del ácido 4-[3-(3-benciloxi-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.3, empleando el intermedio 31.6 para reemplazar al intermedio 5.2.

LC-MS (C): $t_R = 1,20$ minutos; $[M+H]^+$: 678,07.

15 31.8. etil éster del ácido 4-[2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(3-hidroxi-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.2, empleando el intermedio 31.7 para reemplazar al intermedio 1.1. El compuesto del título se purifica mediante TLC preparativa (EA/Hept 1/1).

20 LC-MS (B): $t_R = 1,19$ minutos; $[M+H]^+$: 588,27; $[M-H]^-$: 586,63.

31.9. etil éster del ácido 4-[2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(3-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 22, etapa 22.5, empleando el intermedio 31.8 para reemplazar al intermedio 22.4 y empleando etilbromoacetato para reemplaza al metilbromoacetato.

LC-MS (B): $t_R = 1,26$ minutos; $[M+H]^+$: 674,53.

31.10. etil éster del ácido 4-[3-(3-carboximetoxi-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 17, etapa 17.2, empleando el intermedio 31.9 para reemplazar al intermedio 17.1, pero sin llevar a cabo la etapa de purificación.

LC-MS (B): $t_R = 1,17$ minutos; $[M+H]^+$: 646,40; $[M-H]^-$: 644,46.

Ejemplo 32: etil éster del ácido 4-[3-(2-carboximetoxi-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

35 Los intermedios 32.1 a 32.9 y el compuesto del ejemplo 32 (*i.e.* el compuesto 32.10) se prepararon mediante procedimientos análogos a aquellos respectivamente empleados para los intermedios 31.1 a 31.9 y para el compuesto del ejemplo 31 (*i.e.* el compuesto 31.10), excepto que se empleó DL-o-tirosina para reemplazar DL-m-tirosina en la etapa 32.1.

32.1. metil éster del ácido 2-amino-3-(2-hidroxi-fenil)-propiónico:

LC-MS (C): $t_R = 0,50$ minutos.

40 32.2. metil éster del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(2-hidroxi-fenil)-propiónico:

LC-MS (B): $t_R = 1,00$ minuto; $[M+H-Boc]^+$: 196,14.

32.3. metil éster del ácido 3-(2-benciloxi-fenil)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico:

LC-MS (B): $t_R = 1,19$ minutos; $[M+H-Boc]^+$: 286,10.

32.4. ácido 3-(2-benciloxi-fenil)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico:

LC-MS (C): 0,99 minutos; $[M+H-Boc]^+$: 272,14.

32.5. etil éster del ácido 4-[3-(2-benciloxi-fenil)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

5 LC-MS (C): $t_R = 1,05$ minutos; $[M+H]^+$: 512,31.

32.6. clorhidrato de etil éster del ácido 4-[2-amino-3-(2-benciloxi-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

LC-MS (B): $t_R = 0,78$ minutos; $[M+H]^+$: 412,19.

32.7. etil éster del ácido 4-[3-(2-benciloxi-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

10 LC-MS (C): $t_R = 1,21$ minutos; $[M+H]^+$: 678,09.

32.8. etil éster del ácido 4-[2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(2-hidroxi-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

LC-MS (B): $t_R = 1,21$ minutos; $[M+H]^+$: 588,34; $[M-H]^-$: 586,33.

15 32.9. etil éster del ácido 4-[2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

LC-MS (B): $t_R = 1,27$ minutos; $[M+H]^+$: 674,73.

32.10. etil éster del ácido 4-[3-(2-carboximetoxi-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

LC-MS (B): $t_R = 1,19$ minutos; $[M+H]^+$: 646,33; $[M-H]^-$: 644,32.

20 Ejemplo 33: etil éster del ácido 4-[(S)-2-(4-carboximetoxi-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-acetil]-piperazin-1-carboxílico:

Los intermedios 33.1 a 33.9 y el compuesto del ejemplo 33 (*i.e.* el compuesto 33.10) se prepararon mediante procedimientos análogos a los empleados respectivamente para los intermedios 31.1 a 31.9 y para el compuesto del ejemplo 31 (*i.e.* el compuesto 31.10), excepto que se empleó 4-hidroxi-L-fenilglicina para reemplazar DL-m-tirosina en la etapa 33.1.

25

33.1. metil éster del ácido (S)-amino-(4-hidroxi-fenil)-acético:

LC-MS (B): $t_R = 0,37$ minutos; $[M+H-Me]^+$: 165,07.

33.2. metil éster del ácido (S)-*terc*-butoxicarbonilamino-(4-hidroxi-fenil)-acético:

LC-MS (B): $t_R = 0,93$ minutos; $[M-H]^-$: 280,15.

30 33.3. metil éster del ácido (S)-(4-benciloxi-fenil)-*terc*-butoxicarbonilamino-acético:

LC-MS (B): $t_R = 1,16$ minutos; $[M+H-Boc]^+$: 270,11.

33.4. ácido (S)-(4-benciloxi-fenil)-*terc*-butoxicarbonilamino-acético:

LC-MS (B): $t_R = 1,08$ minutos; $[M-H]^-$: 356,16.

33.5. etil éster del ácido 4-[(S)-2-(4-benciloxi-fenil)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-acetil]-piperazin-1-carboxílico:

35 LC-MS (C): $t_R = 1,03$ minutos; $[M+H]^+$: 498,27.

33.6. clorhidrato de etil éster del ácido 4-[(S)-2-amino-2-(4-benciloxi-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico:

LC-MS (B): $t_R = 0,77$ minutos; $[M+H]^+$: 399,37.

33.7. etil éster del ácido 4-[(S)-2-(4-benciloxi-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-acetil]-piperazin-1-carboxílico:

LC-MS (C): $t_R = 1,19$ minutos; $[M+H]^+$: 664,07.

33.8. etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-2-(4-hidroxi-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico:

LC-MS (B): $t_R = 1,18$ minutos; $[M+H]^+$: 574,34.

- 5 33.9. etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-2-(4-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico:

LC-MS (B): $t_R = 1,24$ minutos; $[M+H]^+$: 660,53.

33.10. etil éster del ácido 4-[(S)-2-(4-carboximetoxi-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-acetil]-piperazin-1-carboxílico:

- 10 LC-MS (B): $t_R = 1,17$ minutos; $[M+H]^+$: 632,61; $[M-H]^-$: 630,32.

Ejemplo 34: prop-2-inil éster de ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

34.1. 5-*terc*-butil éster 1-metil éster del ácido 2-[(S)-(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentandioico:

- 15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.3, empleando H-Glu(OtBu)-OMe para reemplazar al intermedio 5.2. Sin embargo, el compuesto se purifica mediante una cromatografía de columna (EA/Hex 1/4).

LC-MS (A): $t_R = 1,46$ minutos; $[M+H]^+$: 484,07.

34.2. 5-*terc*-butil éster de ácido 2-[(S)-(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentandioico:

- 20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 17, etapa 17.2, empleando el intermedio 34.1 para reemplazar al intermedio 17.1. Sin embargo, el compuesto se purifica mediante una columna de cromatografía (DCM/MeOH/AcOH, 100/10/1).

LC-MS (A): $t_R = 1,37$ minutos; $[M+H]^+$: 470,02; $[M-H]^-$: 468,22.

- 25 34.3. bencil éster de ácido 4-[(S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.3, empleando el intermedio 34.2 para reemplazar el ácido 6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico y bencil éster de ácido piperazin-1-carboxílico para reemplazar al intermedio 5.2, pero sin emplear DIPEA.

LC-MS (A): $t_R = 1,54$ minutos; $[M+H]^+$: 672,24.

- 30 34.4. *terc*-butil éster de ácido 4-[(S)-(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-5-piperazin-1-il-pentanóico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.2, empleando el intermedio 34.3 para reemplazar al intermedio 1.1. Sin embargo, el compuesto se purifica empleando una columna de cromatografía (DCM/MeOH, 10/1).

- 35 LC-MS (A): $t_R = 0,95$ minutos; $[M+H]^+$: 538,08.

34.5. prop-2-inil éster de ácido 4-[(S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

- 40 Se disolvió el intermedio 34.4 (30 mg) en DCM (500 μ l) y se añadieron cloroformato de propargilo (6 μ l) y trietilamina (9 μ l). La mezcla se agitó durante toda la noche, se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se sometieron a evaporación. Después de alto vacío, se obtuvieron 27 mg del compuesto deseado.

LC-MS (A): $t_R = 1,39$ minutos; $[M+H]^+$: 651,25.

34.6. prop-2-inil éster de ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el

intermedio 34.5 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,21$ minutos; $[M+H]^+$: 564,12; $[M-H]^-$: 562,32.

Ejemplo 35: butil éster de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 5 35.1. butil éster de ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 34, etapa 34.5, empleando cloroformato de butilo para reemplazar al cloroformato de propargilo.

LC-MS (A): $t_R = 1,56$ minutos; $[M+H]^+$: 638,23.

- 10 35.2. butil éster de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 35.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,32$ minutos; $[M+H]^+$: 582,12; $[M-H]^-$: 580,32.

- 15 Ejemplo 36: isobutil éster de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

36.1. isobutil éster de ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 34, etapa 34.5, empleando cloroformato de isobutilo para reemplazar al cloroformato de propargilo.

LC-MS (A): $t_R = 1,56$ minutos; $[M+H]^+$: 638,16.

36.2. isobutil éster de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 36.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,31$ minutos; $[M+H]^+$: 582,12; $[M-H]^-$: 580,32.

Ejemplo 37: 2,2-dimetil-propil éster de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 30 37.1. 2,2-dimetil-propil éster de ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 34, etapa 34.5, empleando cloroformato de neopentilo para reemplazar al cloroformato de propargilo.

LC-MS (A): $t_R = 1,60$ minutos; $[M+H]^+$: 652,14.

- 35 37.2. 2,2-dimetil-propil éster de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 37.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,34$ minutos; $[M+H]^+$: 596,18; $[M-H]^-$: 594,24.

- 40 Ejemplo 38: isopropil éster de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

38.1. isopropil éster de ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 34, etapa 34.5, empleando

cloroformato de isopropilo para reemplazar al cloroformato de propargilo.

LC-MS (A): $t_R = 1,53$ minutos; $[M+H]^+$: 624,24.

38.2. isopropil éster de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 38.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,27$ minutos; $[M+H]^+$: 568,06; $[M-H]^-$: 566,26.

Ejemplo 39: ácido (S)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-5-oxo-pentanóico:

- 10 39.1. *tert*-butil éster de ácido 4-[(S)-(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-5-oxo-pentanóico:

15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.3, empleando 5-*tert*-butil éster de ácido 2-[(S)-(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentandioico para reemplazar el ácido 6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico, y 1-(2-furoil)piperazina para reemplazar al intermedio 5.2, sin emplear DIPEA.

LC-MS (A): $t_R = 1,40$ minutos; $[M+H]^+$: 632,27.

39.2. ácido (S)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-5-oxo-pentanóico:

- 20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 39.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el compuesto del título se purifica empleando una columna de cromatografía (DCM/MeOH/AcOH, 100/10/1) seguida de LC-MS preparativa(III).

LC-MS (A): $t_R = 1,18$ minutos; $[M+H]^+$: 576,10; $[M-H]^-$: 574,16.

Ejemplo 40: fenil éster de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 25 40.1. bencil éster fenil éster de ácido piperazin-1,4-dicarboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 34, etapa 34.5, empleando cloroformato de fenilo para reemplazar el cloroformato de propargilo.

LC-MS (A): $t_R = 1,13$ minutos; $[M+H]^+$: 340,81.

40.2. fenil éster de ácido piperazin-1-carboxílico:

- 30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.2, empleando el intermedio 40.1 para reemplazar al intermedio 1.1.

LC-MS (C): $t_R = 0,67$ minutos; $[M+MeCN+H]^+$: 248,24.

40.3. fenil éster de ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.3, empleando 5-*tert*-butil éster de ácido 2-[(S)-(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentandioico para reemplazar el ácido 6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico y empleando el intermedio 40.2 para reemplazar al intermedio 5.2, sin emplear DIPEA.

LC-MS (A): $t_R = 1,51$ minutos; $[M+H]^+$: 658,32.

- 40 40.4. fenil éster de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 40.3 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el compuesto del título se purifica mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH/AcOH, 100/10/1).

LC-MS (A): $t_R = 1,26$ minutos; $[M+H]^+$: 602,14; $[M-H]^-$: 600,27.

Ejemplo 41: ácido (S)-5-(4-benzoil-piperazin-1-il)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-pentanoico:

41.1. bencil éster de ácido 4-benzoil-piperazin-1-carboxílico:

- 5 Se disolvió bencil éster de ácido piperazin-1-carboxílico (500 mg) en DCM (5 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron cloruro de benzoilo (290 µl) y NEt_3 (379 µl). La mezcla se agitó durante 48 horas, se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se sometieron a evaporación. Después de alto vacío, se obtuvieron 650 mg del compuesto deseado.

LC-MS (A): $t_R = 1,05$ minutos; $[M+H]^+$: 324,87.

- 10 41.2. Fenil-piperazin-1-il-metanona:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.2, empleando el intermedio 41.1 para reemplazar al intermedio 1.1.

LC-MS (A): $t_R = 0,47$ minutos; $[M+H]^+$: 191,01.

- 15 41.3. *tert*-butil éster de ácido 5-((S)-4-benzoil-piperazin-1-il)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-pentanoico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.3, empleando 5-*tert*-butil éster de ácido 2-[(S)-(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentandioico para reemplazar el ácido 6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico y empleando el intermedio 41.2 para reemplazar al intermedio 5.2, sin emplear DIPEA.

- 20 LC-MS (A): $t_R = 1,41$ minutos; $[M+H]^+$: 642,25.

41.4. ácido (S)-5-(4-benzoil-piperazin-1-il)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-pentanoico:

- 25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 41.3 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el compuesto del título se purifica empleando una columna de cromatografía (DCM/MeOH/AcOH, 100/10/1).

LC-MS (A): $t_R = 1,19$ minutos; $[M+H]^+$: 586,07; $[M-H]^-$: 584,20.

Ejemplo 42: bencil éster de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 30 42.1. bencil éster de ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.3, empleando 5-*tert*-butil éster de ácido 2-[(S)-(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentandioico para reemplazar al ácido 6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico y empleando bencil-piperazin carboxilato para reemplazar al intermedio 5.2, sin emplear DIPEA.

- 35 LC-MS (A): $t_R = 1,53$ minutos; $[M+H]^+$: 672,31.

42.2. bencil éster de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 42.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el compuesto del título se purifica mediante LC-MS preparativa (IV).

LC-MS (A): $t_R = 1,32$ minutos; $[M+H]^+$: 616,20; $[M-H]^-$: 614,26.

Ejemplo 43: ácido (S)-5-(4-butiril-piperazin-1-il)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-pentanoico:

43.1. *tert*-butil éster de ácido 4-butiril-piperazin-1-carboxílico:

- 45 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 41, etapa 41.1, empleando 1-Boc-

piperazina para reemplazar al bencil éster de ácido piperazin-1-carboxílico y empleando cloruro de butirilo para reemplazar al cloruro de benzoilo.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 3,35 (m, 8H); 2,25 (t, 2H); 1,5 (q, 2H); 1,4 (s, 9H); 0,85 (t, 3H).

43.2. clorhidrato de 1-piperazin-1-il-butan-1-ona:

- 5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.2, empleando el intermedio 43.1 para reemplazar al intermedio 5.1 y empleando Et₂O para reemplazar EA.

LC-MS (C): $t_R = 0,93$ minutos; $[\text{M}+\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$: 268,31.

43.3. *tert*-butil éster de ácido 5-((S)-4-butiril-piperazin-1-il)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-pentanoico:

- 10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.3, empleando el intermedio 43.2 para reemplazar al ácido 6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico y empleando clorhidrato de 1-piperazin-1-il-butan-1-ona para reemplazar al intermedio 5.2.

LC-MS (A): $t_R = 1,39$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 608,30.

- 15 43.4. ácido (S)-5-(4-butiril-piperazin-1-il)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-pentanoico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 43.3 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el compuesto del título se purifica empleando LC-MS preparativa (III).

LC-MS (A): $t_R = 1,19$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 552,14; $[\text{M}-\text{H}]^-$: 550,34.

- 20 Ejemplo 44: ácido (S)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-5-[4-(propan-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-pentanoico:

44.1. 4-(propan-1-sulfonil)-piperazin-1-carboxílico ácido *tert*-butil éster:

- 25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 41, etapa 41.1, empleando 1-Boc-piperazina para reemplazar el bencil éster de ácido piperazin-1-carboxílico y empleando cloruro de 1-propansulfonilo para reemplazar al cloruro de benzoilo.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 3,85 (br s, 2H); 3,35 (m, 4H); 3,1 (m, 4H); 1,65 (q, 2H); 1,4 (s, 9H); 0,95 (t, 3H).

44.2. clorhidrato de 1-(propan-1-sulfonil)-piperazina:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.2, empleando el intermedio 44.1 para reemplazar al intermedio 5.1 y empleando Et₂O para reemplazar EA.

- 30 LC-MS (C): $t_R = 0,45$ minutos; $[\text{M}+\text{MeCN}+\text{H}]^+$: 234,38.

44.3. *tert*-butil éster de ácido (S)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-5-[4-(propan-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-pentanoico:

- 35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.3, empleando 5-*tert*-butil éster de ácido 2-[(S)-(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentandioico para reemplazar al ácido 6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico y empleando el intermedio 44.2 para reemplazar al intermedio 5.2.

LC-MS (A): $t_R = 1,45$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 644,18; $[\text{M}-\text{H}]^-$: 643,91.

44.4. ácido (S)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-5-[4-(propan-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-pentanoico:

- 40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 44.3 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el compuesto del título se purifica empleando LC-MS preparativa (IV).

LC-MS (A): $t_R = 1,20$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 588,15; $[\text{M}-\text{H}]^-$: 586,21.

Ejemplo 45: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-3-metil-piperazin-1-carboxílico:

45.1. etil éster del ácido 3-metil-piperazin-1-carboxílico:

Se disolvió 2-metilpiperazina (1 g) en MeOH (12 ml) y se añadió AcOH (1,8 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se añadió clorofornato de etilo (0,95 ml) durante 60 minutos. Se permitió que la mezcla se entibie hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se añadió agua y se retiró el MeOH mediante evaporación. El residuo se extrajo con tolueno y las fases orgánicas se lavaron con agua. Las fases orgánicas combinadas se hacen básicas hasta pH 14 con una solución 2 M de NaOH y se extrajeron con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaCl, se secaron (Na₂SO₄) y se sometió a evaporación para producir 936 mg del compuesto deseado.

¹H-RMN (CDCl₃): 4,1 (q, 2H); 3,95 (br s, 2H); 2,9 (d, 1H); 2,75 (m, 3H); 2,4 (t, 1H); 1,6 (br s, 1H); 1,25 (t, 3H); 1,05 (t, 3H).

45.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-3-metil-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.3, empleando 5-*tert*-butil éster de ácido 2-[(S)-(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentandioico para reemplazar al ácido 6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico y empleando el intermedio 45.1 para reemplazar al intermedio 5.2, sin emplear DIPEA.

LC-MS (A): t_R = 1,49 minutos; [M+H]⁺: 624,19.

45.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-3-metil-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 45.2 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el compuesto del título se purifica empleando LC-MS preparativa (IV).

LC-MS (A): t_R = 1,25 minutos; [M+H]⁺: 568,13; [M-H]⁻: 566,40.

Ejemplo 46: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:

46.1. bencil éster de ácido 3-metil-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 45, etapa 45.1, empleando clorofornato de bencilo para reemplazar al clorofornato de etilo.

¹H-RMN (CDCl₃): 7,35 (m, 5H); 5,1 (s, 2H); 4 (br s, 2H); 2,8 (m, 4H); 2,45 (br s, 1H); 1,6 (s, 1H); 1,05 (t, 3H).

46.2. 4-bencil éster 1-etil éster del ácido 2-metil-piperazin-1,4-dicarboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 41, etapa 41.1, empleando el intermedio 46.1 para reemplazar al bencil éster de ácido piperazin-1-carboxílico y empleando clorofornato de etilo para reemplazar al cloruro de benzoilo.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 7,35 (m, 5H); 5,1 (s, 2H); 4,2 (br s, 1H); 4,1 (q, 2H); 3,9 (d, 1H); 3,75 (m, 2H); 3 (m, 3H); 1,2 (t, 3H); 1,05 (t, 3H).

46.3. etil éster del ácido 2-metil-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.2, empleando el intermedio 46.2 para reemplazar al intermedio 1.1.

¹H-RMN (CDCl₃): 4,2 (m, 1H); 4,1 (q, 2H); 3,8 (d, 1H); 2,9 (m, 3H); 2,7 (m, 2H); 1,6 (br s, 1H); 1,2 (2t, 6H).

46.4. etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.3, empleando 5-*tert*-butil éster de ácido 2-[(S)-(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentandioico para reemplazar el ácido 6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico y empleando el intermedio 46.3 para reemplazar al intermedio 5.2, sin emplear DIPEA.

LC-MS (A): t_R = 1,50 minutos; [M+H]⁺: 624,17.

46.5. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4 carbonil)-amino]-butiril)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:

5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 46.4 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el compuesto del título se purifica empleando LC-MS preparativa (IV).

LC-MS (A): $t_R = 1,25$ minutos; $[M+H]^+$: 568,06; $[M-H]^-$: 566,33.

Ejemplo 47: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-trans-2,5-dimetil-piperazin-1-carboxílico:

47.1. etil éster del ácido trans-2,5-dimetil-piperazin-1-carboxílico:

10 Se añadió ácido metansulfónico (1,136 ml) disuelto en agua (1 ml) a trans-2,5-dimetilpiperazina (1 g). Se enfrió en un baño de hielo de manera que la temperatura no sea mayor que 40 °C. A 25 °C, se añadió EtOH (1,2 ml) a la mezcla y se ajusta el pH a 4-5 mediante la adición de una solución al 50% de acetato de potasio. Finalmente, se añadió cloroformato de etilo disuelto en THF. El pH es nuevamente ajustado a 4 mediante la adición de una solución al 50% de acetato de potasio. La mezcla se agitó por otra hora a temperatura ambiente y se sometieron a evaporación. El residuo se diluyó con EA, la fase orgánica se separa, se lavó con una solución 1 M de HCl. Las fases acuosas se hacen básicas empleando una solución de NaOH hasta pH 10 y se extrajeron con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación. Se obtuvieron 740 mg del compuesto deseado.

20 1H -RMN ($DMSO-d_6$): 4 (q, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,4 (d, 1H); 3,1 (dd, 1H); 2,95 (dd, 2H); 2,3 (dd, 1H); 1,15 (d y t, 6H); 1 (d, 3H).

47.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-trans-2,5-dimetil-piperazin-1-carboxílico:

25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 5, etapa 5.3, empleando 5-*terc*-butil éster de ácido 2-((S)-(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino)-pentandioico para reemplazar al ácido 6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico y empleando el intermedio 47.1 para reemplazar al intermedio 5.2, sin emplear DIPEA.

LC-MS (A): $t_R = 1,52$ minutos; $[M+H]^+$: 638,23.

47.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4 carbonil)-amino]-butiril)-trans-2,5-dimetil-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 41.3 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el compuesto del título se purifica empleando LC-MS preparativa (IV).

LC-MS (A): $t_R = 1,27$ minutos; $[M+H]^+$: 582,12; $[M-H]^-$: 580,46.

35 Ejemplo 48: sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-metilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

48.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

40 Bajo argón, se añadió cloruro de oxalilo (0,843 ml) a una solución de ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico (1,17 g) en acetonitrilo (50 ml) y se sometieron a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió NEt_3 (2,07 ml), seguido de etil éster del ácido 4-((S)-2-amino-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico (1,7 g) en 10 ml de acetonitrilo. Se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 1 hora. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EA. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación. La purificación mediante cromatografía de columna (EA/Hept 1/3 a 1/2) provee 1,61 g del compuesto deseado.

45 LC-MS (A): $t_R = 1,32$ minutos; $[M-H]^-$: 558,30.

48.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-metilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Se disolvió el intermedio 48.1 (56 mg) en THF (0,3 ml) y se añadieron 0,4 ml de una solución 2 M de metilamina en

THF. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EA. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación para producir 60 mg del compuesto deseado.

LC-MS (A): $t_R = 1,21$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 555,11; $[\text{M}-\text{H}]^-$: 553,45.

5 48.3. sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-metilamino-2-fenil-pirimidin-4 carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 48.2 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 0,97$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 498,96; $[\text{M}-\text{H}]^-$: 497,15.

10 Ejemplo 49: sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-propilamino-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

49.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-propilamino-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 Se disolvieron etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico (53 mg) y propilamina (31 μl) en THF (0,5 ml). La mezcla se agitó a 40 °C hasta que se completa la reacción. Se añadió agua y se extrajo con EA. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación para proveer 60 mg del compuesto deseado puro.

LC-MS (A): $t_R = 1,32$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 583,23; $[\text{M}-\text{H}]^-$: 581,50.

49.2. sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-propilamino-pirimidin-4 carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 49.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,10$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 527,07; $[\text{M}+\text{H}]^-$: 525,27.

Ejemplo 50: sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

25 50.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando isopropilamina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 1,31$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 583,30; $[\text{M}+\text{H}]^-$: 581,57.

30 50.2. sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4 carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando intermedio 50.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,08$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 527,07; $[\text{M}+\text{H}]^-$: 525,27.

35 Ejemplo 51: sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-butilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

51.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-butilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando butilamina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 1,37$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 597,22.

51.2. sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-butilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el

intermedio 51.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,15$ minutos; $[M+H]^+$: 541,06; $[M+H]^-$: 539,32.

Ejemplo 52: sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-isobutilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 5 52.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-isobutilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando isobutilamina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 1,37$ minutos; $[M+H]^+$: 597,22.

- 10 52.2. sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-isobutilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 52.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,15$ minutos; $[M+H]^+$: 541,13; $[M+H]^-$: 539,39.

- 15 Ejemplo 53: sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

53.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando ciclopropilamina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 1,25$ minutos; $[M+H]^+$: 581,15; $[M+H]^-$: 579,49.

53.2. sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 53.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,03$ minutos; $[M+H]^+$: 525,06; $[M+H]^-$: 523,33.

Ejemplo 54: sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 30 54.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando ciclopentilamina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 1,39$ minutos; $[M+H]^+$: 609,21; $[M+H]^-$: 607,54.

- 35 54.2. sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 54.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,16$ minutos; $[M+H]^+$: 553,11; $[M+H]^-$: 551,17.

- 40 Ejemplo 55: sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclohexilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

55.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclohexilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando

ciclohexilamina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 1,43$ minutos; $[M+H]^+$: 623,27.

55.2. sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclohexilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 55.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,21$ minutos; $[M+H]^+$: 567,16; $[M+H]^-$: 565,29.

Ejemplo 56: sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(etoxicarbonilmetil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 56.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(etoxicarbonilmetil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Se disolvieron etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico (40 mg), clorhidrato de etil éster de glicina (23,8 mg) y NEt_3 (20 μ l) en THF (0,5 ml). La mezcla se agitó a 40 °C hasta que se completa la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que se extrajo con EA. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación para producir 41 mg del compuesto deseado puro.

- 15

LC-MS (A): $t_R = 1,22$ minutos; $[M+H]^+$: 627,15; $[M+H]^-$: 625,34.

56.2. sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(etoxicarbonilmetil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 56.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,02$ minutos; $[M+H]^+$: 571,04; $[M+H]^-$: 569,24.

Ejemplo 57: clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(carboximetil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 25 Se disolvieron la sal triflato del ejemplo 56 (40 mg) y LiOH (40 mg) en THF/agua(1/1, 1 ml). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se acidifica (solución 1 M de HCl). Se extrajo con EA y las fases orgánicas resultantes se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación para proveer 36 mg del compuesto deseado.

LC-MS (A): $t_R = 0,90$ minutos; $[M+H]^+$: 543,06; $[M+H]^-$: 541,19.

- 30 Ejemplo 58: clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

58.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando etanolamina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 1,10$ minutos; $[M+H]^+$: 585,17; $[M+H]^-$: 583,37.

58.2. clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico :

- 40 Se disolvió el intermedio 58.1 (40 mg) en TFA/DCM (1/1, 1 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se redisuelve en una solución en THF de LiOH a fin de retirar mediante corte el éster trifluoroacético. Después de 1 hora, se obtiene el compuesto deseado. La mezcla se acidifica y se extrae dos veces con EA. Las fases orgánicas se secaron y se sometió a evaporación para obtener 14 mg de la sal clorhidrato deseada.

LC-MS (A): $t_R = 0,90$ minutos; $[M+H]^+$: 529,15; $[M+H]^-$: 527,21.

- 45 Ejemplo 59: sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-etoxicarbonil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-

4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

59.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[6-(2-etoxicarbonil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 56, etapa 56.1, empleando clorhidrato de etil éster de beta-alanina de etanolamina para reemplazar el clorhidrato de etil éster de glicina.

LC-MS (A): $t_R = 1,25$ minutos; $[M+H]^+$: 641,34.

59.2. sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-etoxicarbonil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 59.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,02$ minutos; $[M+H]^+$: 585,10; $[M+H]^-$: 583,30.

Ejemplo 60: clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-carboxi-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 57, comenzando sin embargo a partir de la sal triflato del ejemplo 59.

LC-MS (A): $t_R = 0,92$ minutos; $[M+H]^+$: 556,97; $[M+H]^-$: 555,25.

Ejemplo 61: clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

20 61.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando 3-amino-propan-1-ol para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 1,10$ minutos; $[M+H]^+$: 599,30; $[M+H]^-$: 597,43.

25 61.2. clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 58, etapa 58.2, empleando el intermedio 61.1 para reemplazar al intermedio 58.1.

LC-MS (A): $t_R = 0,90$ minutos; $[M+H]^+$: 543,06; $[M+H]^-$: 541,40.

30 Ejemplo 62: sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-carboxi-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

62.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[6-(3-S-butoxicarbonil-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 56, etapa 56.1, empleando H- γ -Abu-OtBu.HCl para reemplazar el clorhidrato de etil éster de glicina .

35 LC-MS (A): $t_R = 1,35$ minutos; $[M+H]^+$: 683,15; $[M+H]^-$: 681,38.

62.2. sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-carboxi-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 62.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

40 LC-MS (A): $t_R = 0,92$ minutos; $[M+H]^+$: 570,97; $[M+H]^-$: 569,31.

Ejemplo 63: sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-dimetilamino-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

63.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[6-(2-dimetilamino-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-

carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando 2-dimetilaminoetilamina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 0,81$ minutos; $[M+H]^+$: 612,11.

- 5 63.2. sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-dimetilamino-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 63.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 0,72$ minutos; $[M+H]^+$: 556,01; $[M+H]^-$: 554,35.

- 10 Ejemplo 64: sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-dimetilamino-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

64.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[6-(3-dimetilamino-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando 3-dimetilamino-1-propilamina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 0,83$ minutos; $[M+H]^+$: 626,07; $[M+H]^-$: 624,17.

64.2. sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-dimetilamino-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 64.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 0,73$ minutos; $[M+H]^+$: 570,07; $[M+H]^-$: 568,13.

Ejemplo 65: sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 25 65.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando 4-(2-aminoetil)-morfolina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 0,81$ minutos; $[M+H]^+$: 654,23; $[M+H]^-$: 652,50.

- 30 65.2. sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 65.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 0,73$ minutos; $[M+H]^+$: 598,05; $[M+H]^-$: 596,32.

- 35 Ejemplo 66: sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

66.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando 4-(3-aminopropil)-morfolina para reemplazar la propilamina.

- 40 LC-MS (A): $t_R = 0,82$ minutos; $[M+H]^+$: 668,22; $[M+H]^-$: 666,63.

66.2. sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el

intermedio 66.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 0,73$ minutos; $[M+H]^+$: 612,02; $[M+H]^-$: 611,42.

Ejemplo 67: sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 5 67.1. etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-S-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando bencilamina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 1,32$ minutos; $[M+H]^+$: 631,30; $[M+H]^-$: 629,57.

- 10 67.2. sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 67.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,11$ minutos; $[M+H]^+$: 575,13; $[M+H]^-$: 573,33.

- 15 Ejemplo 68: clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-((S)-1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

68.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-((S)-1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando (S)-metilbencilamina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 1,35$ minutos; $[M+H]^+$: 645,22; $[M+H]^-$: 643,42.

68.2. clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-((S)-1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 68.1 para reemplazar al intermedio 1.8, continuando el trabajo de la siguiente manera. El residuo se disolvió en EA. La solución se lavó con una solución 1 M de LiOH, se secó (Na_2SO_4) y se sometieron a evaporación. El residuo se redisuelve nuevamente en EA y se añadió una solución 2 M de HCl en Et_2O . La sal clorhidrato del compuesto se reduce en pequeñas partículas en segundos, se retiró mediante filtración y se secó mediante alto vacío.

- 30 LC-MS (A): $t_R = 1,12$ minutos; $[M+H]^+$: 589,12; $[M+H]^-$: 587,25.

Ejemplo 69: clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-((R)-1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

69.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-((R)-1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando (R)-metilbencilamina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 1,34$ minutos; $[M+H]^+$: 645,29; $[M+H]^-$: 643,49.

69.2. clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-((R)-1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 68, etapa 68.2, empleando el intermedio 69.1 para reemplazar al intermedio 68.1.

LC-MS (A): $t_R = 1,14$ minutos; $[M+H]^+$: 589,12; $[M+H]^-$: 587,25.

Ejemplo 70: sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-2-carboxi-1-fenil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

70.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-2-S-butoxicarbonil-1-fenil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando S-butiril (3S)-3-amino-3-fenilpropanoato para reemplazar la propilamina.

5 LC-MS (A): $t_R = 1,39$ minutos; $[M+H]^+$: 745,32.

70.2. sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-2-carboxi-1-fenil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 70.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el compuesto del título se purifica empleando LC-MS preparativa (II).

10 LC-MS (A): $t_R = 1,00$ minuto; $[M+H]^+$: 633,10; $[M+H]^-$: 631,30.

LC-MS (A): $t_R = 1,00$ minuto; $[M+H]^+$: 633,10; $[M+H]^-$: 631,30.

Ejemplo 71: sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-2-carboxi-1-fenil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 71.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-2-S-butoxicarbonil-1-fenil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando S-butiril (3R)-3-amino-3-fenilpropanoato para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 1,39$ minutos; $[M+H]^+$: 745,25.

20 71.2. sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-2-carboxi-1-fenil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 71.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el compuesto del título se purifica empleando LC-MS preparativa (II).

LC-MS (A): $t_R = 0,99$ minutos; $[M+H]^+$: 633,00; $[M+H]^-$: 631,37.

25 Ejemplo 72: sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-fenetilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

72.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[6-fenetilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando feniletilamina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 1,36$ minutos; $[M+H]^+$: 645,15; $[M+H]^-$: 643,42.

72.2. sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-fenetilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 71.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,16$ minutos; $[M+H]^+$: 589,05; $[M+H]^-$: 587,32.

Ejemplo 73: sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(2-fenil-propilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

40 73.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-(2-fenil-propilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando β -metilfenetilamina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 1,41$ minutos; $[M+H]^+$: 659,28; $[M+H]^-$: 657,13.

73.2. sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(2-fenil-propilamino)-pirimidin-4-

carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 73.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el compuesto del título se purifica empleando LC-MS preparativa (IV).

5 LC-MS (A): $t_R = 1,19$ minutos; $[M+H]^+$: 603,06; $[M+H]^-$: 601,30.

Ejemplo 74: sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1,2-difenil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

74.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[6-(1,2-difenil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando 1,2-difeniletilamina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 1,40$ minutos; $[M+H]^+$: 721,35; $[M+H]^-$: 719,48.

74.2. sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1,2-difenil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 74.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, este compuesto se purifica empleando LC-MS preparativa (IV).

LC-MS (A): $t_R = 1,23$ minutos; $[M+H]^+$: 665,13; $[M+H]^-$: 663,30.

20 Ejemplo 75: sal formato de etil éster del ácido 4-(4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(trans-2-fenil-ciclopropilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

75.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-(trans-2-fenil-ciclopropilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 56, etapa 56.1, empleando clorhidrato de trans-2-fenilciclopropilamina para reemplazar el clorhidrato de etil éster de glicina .

25 LC-MS (A): $t_R = 1,36$ minutos; $[M+H]^+$: 657,16; $[M+H]^-$: 655,40.

75.2. sal formato de etil éster del ácido 4-(4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(trans-2-fenil-ciclopropilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 75.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el compuesto del título se purifica empleando LC-MS preparativa (IV).

LC-MS (A): $t_R = 1,16$ minutos; $[M+H]^+$: 601,05; $[M+H]^-$: 599,22.

Ejemplo 76: clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(indan-1-ilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 76.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[6-(indan-1-ilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando 1-aminoindan para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 1,39$ minutos; $[M+H]^+$: 657,28.

40 76.2. clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(indan-1-ilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 68, etapa 68.2, empleando el intermedio 76.1 para reemplazar al intermedio 68.1.

LC-MS (A): $t_R = 1,19$ minutos; $[M+H]^+$: 601,17; $[M+H]^-$: 599,99.

Ejemplo 77: sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-indan-1-ilamino)-2-fenil-pirimidin-4-

carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

77.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-indan-1-ilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando (R)-1-aminoindano para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 1,40$ minutos; $[M+H]^+$: 657,34; $[M+H]^-$: 655,26.

77.2. sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-indan-1-ilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 77.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el compuesto del título se purifica empleando LC-MS preparativa (IV).

LC-MS (A): $t_R = 1,20$ minutos; $[M+H]^+$: 601,06; $[M+H]^-$: 599,15.

Ejemplo 78: sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(indan-2-ilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 78.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[6-(indan-2-ilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 56, etapa 56.1, empleando clorhidrato de 2-aminoindano para reemplazar el clorhidrato de etil éster de glicina.

LC-MS (A): $t_R = 1,40$ minutos; $[M+H]^+$: 657,27; $[M+H]^-$: 655,33.

20 78.2. sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(indan-2-ilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 78.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el compuesto del título se purifica empleando LC-MS preparativa (IV).

25 LC-MS (A): $t_R = 1,20$ minutos; $[M+H]^+$: 601,05; $[M+H]^-$: 599,15.

Ejemplo 79: 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-dimetilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico sal triflato de etil éster de ácido:

79.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[6-dimetilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando dimetilamina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 1,29$ minutos; $[M+H]^+$: 569,10.

79.2. sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-dimetilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 79.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,05$ minutos; $[M+H]^+$: 513,08; $[M+H]^-$: 511,14.

Ejemplo 80: sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-acetidín-1-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

40 80.1. etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-acetidín-1-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-S-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando acetidina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 1,29$ minutos; $[M+H]^+$: 581,15.

80.2. sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-acetidin-1-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 80.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

5 LC-MS (A): $t_R = 1,05$ minutos; $[M+H]^+$: 525,06; $[M+H]^-$: 523,19.

Ejemplo 81: sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

81.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando pirrolidina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 1,36$ minutos; $[M+H]^+$: 595,21.

81.2. sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 81.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,11$ minutos; $[M+H]^+$: 539,12; $[M+H]^-$: 537,25.

Ejemplo 82: sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

20 82.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando piperidina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 1,40$ minutos; $[M+H]^+$: 609,21.

25 82.2. sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 82.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,18$ minutos; $[M+H]^+$: 553,11; $[M+H]^-$: 551,31.

30 Ejemplo 83: sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-(butil-metil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

83.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[6-(butil-metil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando metilbutilamina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 1,43$ minutos; $[M+H]^+$: 611,28.

83.2. sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-(butil-metil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 80.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,21$ minutos; $[M+H]^+$: 555,18; $[M+H]^-$: 553,31.

Ejemplo 84: sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-fenilamino-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

84.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-fenilamino-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 56, etapa 56.1, empleando acetidina para reemplazar el clorhidrato de etil éster de glicina .

5 LC-MS (A): $t_R = 1,32$ minutos; $[M+H]^+$: 617,30; $[M+H]^-$: 615,29.

84.2. sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-fenilamino-pirimidin-4 carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 84.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el compuesto del título se purifica empleando LC-MS preparativa (IV).

LC-MS (C): $t_R = 0,97$ minutos; $[M+H]^+$: 561,23.

Ejemplo 85: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-fluoro-fenilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 85.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[6-(4-fluoro-fenilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 84, etapa 84.1, empleando 4-fluoroanilina para reemplazar la anilina.

$[M+H]^+$: 635,56.

20 85.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-fluoro-fenilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 85.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el compuesto del título se purifica empleando LC-MS preparativa (IV).

LC-MS (C): $t_R = 1,13$ minutos; $[M+H]^+$: 579,26.

25 Ejemplo 86: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-metil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

86.1. 6-metil-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico ácido metil éster:

30 Se disolvieron metil éster del ácido 2-cloro-6-metil-pirimidin-4-carboxílico (930 mg), ácido fenilborónico (610 mg), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (265 mg) y fosfato de potasio (2,12 g) en dioxano anhidro (25 ml) bajo argón. La mezcla se sometieron a reflujo durante toda la noche y se trabaja con agua/EA. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación. Mediante cromatografía de columna (EA/Hept 1/5) se obtuvieron 875 mg del compuesto deseado.

LC-MS (A): $t_R = 1,12$ minutos; $[M+H]^+$: 229,01.

86.2. ácido 6-metil-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:

35 Se disolvió el intermedio 86.1 (456 mg) en una solución de NaOH (400 mg) en MeOH/agua (4/1, 5 ml). Después de agita 4 horas a temperatura ambiente, se retiró el MeOH, se añadió una solución 1 M de HCl y la mezcla se extrajo con EA. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación para obtener 409 mg del compuesto deseado.

LC-MS (A): $t_R = 0,96$ minutos; $[M+H]^+$: 214,91; $[M-H]^-$: 213,25.

40 86.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[6-metil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

45 Se disolvieron el intermedio 86.2 (214 mg), HOBT hidrato (168 mg) y clorhidrato de EDCI (210 mg) en DMF (7 ml). Después de 15 minutos de agitación, se añadió etil éster del ácido 4-((S)-2-amino-4-S-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico (377 mg) y se mantuvo la agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de NH_4Cl y la mezcla se extrajo con EA. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación. Mediante cromatografía de columna (EA/Hept 1/3 a 1/1) se obtiene el compuesto crudo

aún contaminado con algo de las materias primas. Entonces se disolvió en EA y se lavó con una solución de Na_2CO_3 , se secó y se sometieron a evaporación para producir 462 mg del compuesto deseado puro.

LC-MS (A): $t_R = 1,26$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 540,09; $[\text{M}-\text{H}]^-$: 538,36.

5 86.4. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-metil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Se disolvió el intermedio 86.3 (444 mg) en TFA/DCM (1/1, 12 ml), y se lo agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evaporó y se secó en alto vacío para producir 391 mg del compuesto deseado.

LC-MS (A): $t_R = 1,01$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 484,00; $[\text{M}-\text{H}]^-$: 482,27.

10 Ejemplo 87: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-isopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

87.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[(6-isopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 Se añadió bromuro de isopropilmagnesio (29,5 mg) a una solución naranja de etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico (56 mg) y acetilacetato de hierro (III) (1,8 mg) en THF anhidro (1 ml) bajo argón. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se detuvo la reacción con una solución 1 M de HCl y se extrajo con EA. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación para producir 50 mg del compuesto deseado.

LC-MS (A): $t_R = 1,40$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 568,08; $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$: 511,87.

20 87.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-isopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 87.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,14$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 511,97; $[\text{M}-\text{H}]^-$: 510,17.

25 Ejemplo 88: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-butil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

88.1. etil éster del ácido 4-[(S)-4-S-butoxicarbonil-2-[(6-butil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 86, etapa 86.1, empleando etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico para reemplazar al metil éster del ácido 2-cloro-6-metil-pirimidin-4-carboxílico y empleando ácido butilborónico para reemplazar al ácido fenilborónico.

LC-MS (A): $t_R = 1,42$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 582,19.

88.2. etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-butil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 88.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,19$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 526,10; $[\text{M}-\text{H}]^-$: 524,23.

Ejemplo 89: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-isobutil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

40 89.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[(6-isobutil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

45 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 86, etapa 86.1, empleando etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico para reemplazar al metil éster del ácido 2-cloro-6-metil-pirimidin-4-carboxílico y empleando ácido isobutilborónico para reemplazar al ácido fenilborónico.

LC-MS (A): $t_R = 1,43$ minutos; $[M+H]^+$: 582,33.

89.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-isobutil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 89.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,18$ minutos; $[M+H]^+$: 526,10; $[M-H]^-$: 524,30.

Ejemplo 90: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

10 90.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 86, etapa 86.1, empleando etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico para reemplazar al metil éster del ácido 2-cloro-6-metil-pirimidin-4-carboxílico y empleando ácido ciclopropilborónico para reemplazar al ácido fenilborónico.

15 LC-MS (A): $t_R = 1,35$ minutos; $[M+H]^+$: 566,06.

90.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 90.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

20 LC-MS (A): $t_R = 1,10$ minutos; $[M+H]^+$: 510,03; $[M-H]^-$: 508,23.

Ejemplo 91: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

91.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 87, etapa 87.1, empleando bromuro de ciclopentilmagnesio para reemplazar al bromuro de isopropilmagnesio.

LC-MS (A): $t_R = 1,47$ minutos; $[M+H]^+$: 594,18.

91.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 91.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,22$ minutos; $[M+H]^+$: 538,08; $[M-H]^-$: 536,21.

Ejemplo 92: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 92.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 86, etapa 86.1, empleando etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico para reemplazar al metil éster del ácido 2-cloro-6-metil-pirimidin-4-carboxílico.

40 LC-MS (A): $t_R = 1,41$ minutos; $[M+H]^+$: 602,21.

92.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 92.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,17$ minutos; $[M+H]^+$: 546,11.

Ejemplo 93: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-o-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5 93.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-o-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 86, etapa 86.1, empleando etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico para reemplazar al metil éster del ácido 2-cloro-6-metil-pirimidin-4-carboxílico y empleando ácido 2-tolilborónico para reemplazar al ácido fenilborónico.

10 LC-MS (A): $t_R = 1,41$ minutos; $[M+H]^+$: 616,15.

93.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-o-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 93.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

15 LC-MS (A): $t_R = 1,20$ minutos; $[M+H]^+$: 560,08; $[M-H]^-$: 558,21.

Ejemplo 94: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-m-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

94.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-m-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 86, etapa 86.1, empleando etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico para reemplazar al metil éster del ácido 2-cloro-6-metil-pirimidin-4-carboxílico y empleando ácido 3-tolilborónico para reemplazar al ácido fenilborónico.

LC-MS (A): $t_R = 1,48$ minutos; $[M+H]^+$: 616,19.

25 94.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-m-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 94.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,24$ minutos; $[M+H]^+$: 559,98; $[M-H]^-$: 558,21.

30 Ejemplo 95: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-p-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

95.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-p-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 86, etapa 86.1, empleando etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico para reemplazar al metil éster del ácido 2-cloro-6-metil-pirimidin-4-carboxílico y empleando 4-ácido tolilborónico para reemplazar al ácido fenilborónico.

LC-MS (A): $t_R = 1,47$ minutos; $[M+H]^+$: 616,19.

40 95.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-p-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 95.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,23$ minutos; $[M+H]^+$: 559,98; $[M-H]^-$: 558,21.

45 Ejemplo 96: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-(3-carboxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

96.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[6-(3-carboxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 86, etapa 86.1, empleando etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[6-(3-carboxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico para reemplazar al metil éster del ácido 2-cloro-6-metil-pirimidin-4-carboxílico y empleando 3-carboxiácido fenilborónico para reemplazar al ácido fenilborónico.

LC-MS (A): $t_R = 1,24$ minutos; $[M+H]^+$: 646,19.

96.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-carboxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 96.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,02$ minutos; $[M+H]^+$: 589,96; $[M-H]^-$: 588,20.

Ejemplo 97: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-carboxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 15 97.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[6-(4-carboxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 86, etapa 86.1, empleando etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[6-(3-carboxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico para reemplazar al metil éster del ácido 2-cloro-6-metil-pirimidin-4-carboxílico y empleando 4-carboxiácido fenilborónico para reemplazar al ácido fenilborónico.

LC-MS (A): $t_R = 1,22$ minutos; $[M+H]^+$: 646,12; $[M-H]^-$: 644,25.

97.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-carboxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 93.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,03$ minutos; $[M+H]^+$: 590,03; $[M-H]^-$: 588,20.

Ejemplo 98: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(4-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

98.1. ácido 2-cloro-6-metil-pirimidin-4-carboxílico:

- 30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 17, etapa 17.2, metil 2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxilato para reemplazar al intermedio 17.1, pero sin llevar a cabo la purificación.

LC-MS (A): $t_R = 0,66$ minutos; $[M-H]^-$: 171,18.

98.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[2-(4-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 35 Se disolvió el intermedio 98.1 (863 mg) en acetonitrilo seco (25 ml). Se añadió cloruro de oxalilo (635 mg) y la mezcla de reacción se sometieron a reflujo durante 2 horas. Se retiró el disolvente y el producto se secó mediante alto vacío. El residuo se redissuelve en acetonitrilo (20 ml), se añadió NEt_3 (0,696 ml) seguido de etil éster del ácido 4-((S)-2-amino-4-S-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico (1,72 g) disuelto en DMF (5 ml). Después de agita por 1 hora a temperatura ambiente, se añadió EA y la mezcla se lavó con una solución de NH_4Cl , con una solución diluida de $AcOH$ y con una solución de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó y se sometieron a evaporación para producir 1,65 g del compuesto deseado.

LC-MS (A): $t_R = 1,11$ minutos; $[M+Na+H]^+$: 519,85.

98.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[2-(4-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 45 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 86, etapa 86.1, empleando el intermedio 98.2 para reemplazar al metil éster del ácido 2-cloro-6-metil-pirimidin-4-carboxílico y empleando ácido

4-fluorofenilborónico para reemplazar al ácido fenilborónico.

LC-MS (A): $t_R = 1,28$ minutos; $[M+H]^+$: 558,09; $[M-H]^-$: 556,22.

98.4. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(4-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4 carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 98.3 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,04$ minutos; $[M+H]^+$: 502,00; $[M-H]^-$: 500,20.

Ejemplo 99: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(3-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 99.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[2-(3-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 98, etapa 98.3, empleando ácido 3-fluorofenilborónico para reemplazar al ácido 4-fluorofenilborónico.

LC-MS (A): $t_R = 1,29$ minutos; $[M+H]^+$: 558,09.

- 15 99.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(3-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4 carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 99.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,04$ minutos; $[M+H]^+$: 501,93; $[M-H]^-$: 500,27.

- 20 Ejemplo 100: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

100.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[2-(2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 98, etapa 98.3, empleando ácido 2-fluorofenilborónico para reemplazar al ácido 4-fluorofenilborónico.

LC-MS (A): $t_R = 1,20$ minutos; $[M+H]^+$: 558,09.

100.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4 carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 100.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 0,95$ minutos; $[M+H]^+$: 502,00; $[M-H]^-$: 500,13.

Ejemplo 101: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(4-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 35 101.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[2-(4-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 98, etapa 98.3, empleando ácido 4-clorofenilborónico para reemplazar al ácido 4-fluorofenilborónico.

LC-MS (A): $t_R = 1,36$ minutos; $[M+H]^+$: 573,93.

- 40 101.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(4-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4 carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 101.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,08$ minutos; $[M+H]^+$: 518,00; $[M-H]^-$: 516,20.

Ejemplo 102: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(3-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

102.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[2-(3-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 98, etapa 98.3, empleando ácido 3-clorofenilborónico para reemplazar al ácido 4-fluorofenilborónico.

LC-MS (A): $t_R = 1,35$ minutos; $[M+H]^+$: 574,09.

102.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(3-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 102.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,09$ minutos; $[M+H]^+$: 517,93; $[M-H]^-$: 516,20.

Ejemplo 103: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(2-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 15 103.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[2-(2-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 98, etapa 98.3, empleando ácido 2-clorofenilborónico para reemplazar al ácido 4-fluorofenilborónico.

LC-MS (A): $t_R = 1,23$ minutos; $[M+H]^+$: 574,09.

- 20 103.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(2-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 103.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 0,97$ minutos; $[M+H]^+$: 518,00; $[M-H]^-$: 516,20.

- 25 Ejemplo 104: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-metil-2-p-tolil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

104.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[6-metil-2-p-tolil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 98, etapa 98.3, empleando ácido p-tolilborónico para reemplazar al ácido 4-fluorofenilborónico.

LC-MS (A): $t_R = 1,33$ minutos; $[M+H]^+$: 553,98.

104.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-metil-2-p-tolil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 104.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,06$ minutos; $[M+H]^+$: 497,99; $[M-H]^-$: 496,19.

Ejemplo 105: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-metil-2-m-tolil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 40 105.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[6-metil-2-m-tolil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 98, etapa 98.3, empleando ácido m-tolilborónico para reemplazar al ácido 4-fluorofenilborónico.

LC-MS (A): $t_R = 1,30$ minutos; $[M+H]^+$: 553,98.

105.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-metil-2-m-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 105.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

5 LC-MS (A): $t_R = 1,05$ minutos; $[M+H]^+$: 497,99; $[M-H]^-$: 496,19.

Ejemplo 106: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(4-metoxi-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

106.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[2-(4-metoxi-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 98, etapa 98.3, empleando ácido 4-metoxifenilborónico para reemplazar al ácido 4-fluorofenilborónico.

LC-MS (A): $t_R = 1,25$ minutos; $[M+H]^+$: 570,14.

106.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(4-metoxi-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 106.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,00$ minuto; $[M+H]^+$: 514,05; $[M-H]^-$: 512,18.

Ejemplo 107: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(3-metoxi-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

20 107.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[[2-(3-metoxi-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 98, etapa 98.3, empleando ácido 3-metoxifenilborónico para reemplazar al ácido 4-fluorofenilborónico.

LC-MS (A): $t_R = 1,26$ minutos; $[M+H]^+$: 570,14.

25 107.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(3-metoxi-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 107.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,00$ minuto; $[M+H]^+$: 514,05; $[M-H]^-$: 512,18.

30 Ejemplo 108: etil éster del ácido 4-{2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-acetil}-piperazin-1-carboxílico:

108.1. etil éster del ácido 4-{2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-acetil}-piperazin-1-carboxílico:

35 Se disolvieron el intermedio 24.3 (150 mg), el intermedio 4.2 (163 mg), DIPEA (0,12 ml) y PyBOP (435 mg) en DCM (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante toda la noche en un baño de hielo. El disolvente se retiró y el residuo se redisuelve en EA. Se lavó con una solución de NH_4Cl , con una solución de $NaHCO_3$ y con una solución de $NaCl$. Las fases acuosas se extrajeron con EA, las fases orgánicas se combinan, se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación. Mediante cromatografía de columna (EA/Hept 1/2) se obtuvieron 173 mg del compuesto deseado.

LC-MS (B): $t_R = 1,08$ minutos; $[M+H]^+$: 432,13; $[M-H]^-$: 430,19.

40 108.2. etil éster del ácido 4-{2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-acetil}-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando el intermedio 108.1 para reemplazar al intermedio 48.1 y empleando isopropilamina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (B): $t_R = 1,9$ minutos; $[M+H]^+$: 454,92.

Ejemplo 109: etil éster del ácido 4-{2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-acetil}-piperazin-1-

carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando el intermedio 108.1 para reemplazar al intermedio 48.1 y empleando bencilamina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (B): $t_R = 1,11$ minutos; $[M+H]^+$: 503,07; $[M-H]^-$: 502,57.

5 Ejemplo 110: etil éster del ácido 4-{2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-acetil}-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 86, etapa 86.1, empleando el intermedio 108.1 para reemplazar al metil éster del ácido 2-cloro-6-metil-pirimidin-4-carboxílico.

LC-MS (B): $t_R = 1,15$ minutos; $[M+H]^+$: 474,15.

10 Ejemplo 111: etil éster del ácido 4-{2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-acetil}-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 86, etapa 86.1, empleando el intermedio 108.1 para reemplazar al metil éster del ácido 2-cloro-6-metil-pirimidin-4-carboxílico y empleando ácido ciclopropilborónico para reemplazar al ácido fenilborónico.

LC-MS (B): $t_R = 1,11$ minutos; $[M+H]^+$: 438,04.

15 Ejemplo 112: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

112.1. etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 108, etapa 108.1, empleando el intermedio 5.2 para reemplazar al intermedio 4.2.

LC-MS (B): $t_R = 1,16$ minutos; $[M+H]^+$: 474,17; $[M-H]^-$: 472,58.

112.2. etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando el intermedio 112.1 para reemplazar al intermedio 48.1 y empleando isopropilamina para reemplazar propilamina.

LC-MS (B): $t_R = 1,16$ minutos; $[M+H]^+$: 497,24.

Ejemplo 113: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando el intermedio 112.1 para reemplazar al intermedio 48.1 y empleando bencilamina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (B): $t_R = 1,18$ minutos; $[M+H]^+$: 545,32; $[M-H]^-$: 543,24.

Ejemplo 114: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 86, etapa 86.1, empleando el intermedio 112.1 para reemplazar al metil éster del ácido 2-cloro-6-metil-pirimidin-4-carboxílico.

LC-MS (B): $t_R = 1,23$ minutos; $[M+H]^+$: 516,57.

Ejemplo 115: etil éster del ácido 4-((S)-3-(4-carboxi-fenil)-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

40 115.1. etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-metoxicarbonil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 108, etapa 108.1, empleando el intermedio 21.3 para reemplazar al intermedio 4.2.

LC-MS (B): $t_R = 1,18$ minutos; $[M+H]^+$: 580,02; $[M-H]^-$: 578,36.

115.2. etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-metoxicarbonil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando el intermedio 115.1 para reemplazar al intermedio 48.1 y empleando isopropilamina para reemplazar la propilamina.

5 [M+H]⁺: 603,21.

115.3. etil éster del ácido 4-[(S)-3-(4-carboxi-fenil)-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 17, etapa 17.2, empleando el intermedio 115.2 para reemplazar al intermedio 17.1, siendo el compuesto del título purificado empleando TLC preparativa (DCM/MeOH 2%/AcOH 1%).

LC-MS (B): t_R = 1,09 minutos; [M-H]⁻: 587,37.

Ejemplo 116: etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-carboxi-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

15 116.1. etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-metoxicarbonil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando el intermedio 115.1 para reemplazar al intermedio 48.1 y empleando bencilamina para reemplazar la propilamina.

[M+H]⁺: 651,33.

20 116.2. etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-carboxi-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 17, etapa 17.2, empleando el intermedio 116.1 para reemplazar al intermedio 17.1, siendo el compuesto del título purificado empleando TLC preparativa (DCM/MeOH 2%/AcOH 1%).

LC-MS (B): t_R = 1,12 minutos; [M+H]⁺: 637,46; [M-H]⁻: 635,31.

25 Ejemplo 117: etil éster del ácido 4-[(S)-3-(4-carboxi-fenil)-2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

117.1. etil éster del ácido 4-(S)-[2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-metoxicarbonil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 86, etapa 86.1, empleando el intermedio 115.1 para reemplazar el metil éster del ácido 2-cloro-6-metil-pirimidin-4-carboxílico.

LC-MS (B): t_R = 1,25 minutos; [M+H]⁺: 622,22.

117.2. etil éster del ácido 4-[(S)-3-(4-carboxi-fenil)-2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 17, etapa 17.2, empleando el intermedio 117.1 para reemplazar al intermedio 17.1, siendo el compuesto del título purificado empleando TLC preparativa (DCM/MeOH 5%/AcOH 1%).

LC-MS (B): t_R = 1,15 minutos; [M+H]⁺: 608,36; [M-H]⁻: 606,35.

Ejemplo 118: etil éster del ácido 4-[(S)-3-(4-carboxi-fenil)-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

40 118.1. etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-metoxicarbonil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 86, etapa 86.1, empleando el intermedio 115.1 para reemplazar el metil éster del ácido 2-cloro-6-metil-pirimidin-4-carboxílico y empleando el ácido ciclopropilborónico para reemplazar al ácido fenilborónico.

45 LC-MS (B): t_R = 1,20 minutos; [M+H]⁺: 586,40.

118.2. etil éster del ácido 4-((S)-3-(4-carboxi-fenil)-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 17, etapa 17.2, empleando el intermedio 118.1 para reemplazar al intermedio 17.1, siendo el compuesto del título purificado empleando el compuesto del título purificado empleando TLC preparativa (DCM/MeOH 5%/AcOH 1%).

LC-MS (B): $t_R = 1,11$ minutos; $[M+H]^+$: 572,40; $[M-H]^-$: 570,39.

Ejemplo 119: etil éster del ácido 4-((S)-5-carboxi-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

10 119.1. etil éster del ácido 4-((S)-5-S-butoxicarbonil-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 108, etapa 108.1, empleando el intermedio 3.2 para reemplazar al intermedio 4.2.

LC-MS (A): $t_R = 1,33$ minutos; $[M+H]^+$: 574,34.

15 119.2. etil éster del ácido 4-((S)-5-S-butoxicarbonil-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando el intermedio 119.1 para reemplazar al intermedio 48.1 y empleando isopropilamina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 1,33$ minutos; $[M+H]^+$: 597,32.

20 119.3. etil éster del ácido 4-((S)-5-carboxi-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 119.2 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,10$ minutos; $[M+H]^+$: 541,30; $[M-H]^-$: 539,29.

25 Ejemplo 120: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-carboxi-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

120.1. etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-S-butoxicarbonil-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando el intermedio 119.1 para reemplazar al intermedio 48.1 y empleando bencilamina para reemplazar la propilamina.

30 LC-MS (A): $t_R = 1,34$ minutos; $[M+H]^+$: 645,70; $[M-H]^-$: 643,35.

120.2. etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-carboxi-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 120.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

35 LC-MS (A): $t_R = 1,12$ minutos; $[M+H]^+$: 589,31; $[M-H]^-$: 587,37.

Ejemplo 121: etil éster del ácido 4-((S)-5-carboxi-2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

121.1. etil éster del ácido 4-((S)-5-S-butoxicarbonil-2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 86, etapa 86.1, empleando el intermedio 119.1 para reemplazar al metil éster del ácido 2-cloro-6-metil-pirimidin-4-carboxílico.

LC-MS (A): $t_R = 1,42$ minutos; $[M+H]^+$: 616,81.

121.2. 4-((S)-5-carboxi-2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico etil éster de ácido:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 121.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,19$ minutos; $[M+H]^+$: 560,28; $[M-H]^-$: 558,41.

5 Ejemplo 122: etil éster del ácido 4-((S)-5-carboxi-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

122.1. etil éster del ácido 4-((S)-5-S-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 86, etapa 86.1, empleando el intermedio 119.1 para reemplazar al metil éster del ácido 2-cloro-6-metil-pirimidin-4-carboxílico y empleando ácido ciclopropilborónico para reemplazar al ácido fenilborónico.

LC-MS (A): $t_R = 1,38$ minutos; $[M+H]^+$: 580,30.

122.2. etil éster del ácido 4-((S)-5-carboxi-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 122.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,12$ minutos; $[M+H]^+$: 524,26; $[M-H]^-$: 522,25.

Ejemplo 123: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-carbamoil-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

20 123.1. etil éster del ácido 4-((S)-3-carbamoil-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 108, etapa 108.1, empleando el intermedio 6.2 para reemplazar al intermedio 4.2.

LC-MS (A): $t_R = 0,99$ minutos; $[M+H]^+$: 489,21; $[M-H]^-$: 487,20.

25 123.2. etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-carbamoil-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando el intermedio 123.1 para reemplazar al intermedio 48.1 y empleando bencilamina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (A): $t_R = 1,05$ minutos; $[M+H]^+$: 560,14; $[M-H]^-$: 558,41.

30 Ejemplo 124: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(2H-tetrazol-5-il)-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

124.1. etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-ciano-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 18, etapa 18.1, empleando el intermedio 123.2 para reemplazar al etil éster del ácido 4-((S)-3-carbamoil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico.

LC-MS (A): $t_R = 1,17$ minutos; $[M+H]^+$: 542,27; $[M-H]^-$: 540,40.

124.2. etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(2H-tetrazol-5-il)-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 18, etapa 18.2, empleando el intermedio 124.1 para reemplazar al intermedio 18.1.

LC-MS (A): $t_R = 1,09$ minutos; $[M+H]^+$: 585,22; $[M-H]^-$: 583,35.

Ejemplo 125: etil éster del ácido 4-((S)-3-(4-hidroxi-fenil)-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

125.1. etil éster del ácido 4-((S)-3-(4-benciloxi-fenil)-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-

piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 108, etapa 108.1, empleando el intermedio 22.2 para reemplazar al intermedio 4.2.

LC-MS (B): $t_R = 1,26$ minutos; $[M+H]^+$: 628,52.

- 5 125.2. etil éster del ácido 4-((S)-3-(4-benciloxi-fenil)-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando el intermedio 125.1 para reemplazar al intermedio 48.1 y empleando isopropilamina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (B): $t_R = 1,25$ minutos; $[M+H]^+$: 699,26; $[M-H]^-$: 697,39.

- 10 125.3. etil éster del ácido 4-((S)-3-(4-hidroxi-fenil)-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.2, empleando el intermedio 125.2 para reemplazar al intermedio 1.1.

LC-MS (B): $t_R = 1,10$ minutos; $[M+H]^+$: 561,32.

- 15 Los compuestos de los ejemplos 126 a 222 se prepararon empleando procedimientos análogos a aquellos del ejemplo indicado entre paréntesis, a excepción de que la última etapa del ejemplo correspondiente no se lleva a cabo.

Ejemplo 126: etil éster del ácido 4-((S)-4-S-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 20 **(Ejemplo 1). LC-MS (A): $t_R = 1,47$ minutos; $[M+H]^+$: 610,23.**

Ejemplo 127: etil éster del ácido 4-((S)-3-S-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 2). LC-MS (B): $t_R = 1,26$ minutos; $[M+H]^+$: 596,25.

- 25 Ejemplo 128: etil éster del ácido 4-((S)-5-S-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 3). LC-MS (B): $t_R = 1,27$ minutos; $[M+H]^+$: 624,16.

Ejemplo 129: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-etoxicarbonilmetoxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 17). LC-MS (B): $t_R = 1,21$ minutos; $[M+H]^+$: 612,38.

- 30 Ejemplo 130: etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-metoxicarbonil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 21). LC-MS (B): $t_R = 1,26$ minutos; $[M+H]^+$: 630,39; $[M-H]^-$: 628,31.

Ejemplo 131: etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-metoxicarbonilmetoxi-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

- 35 **(Ejemplo 22). LC-MS (B): $t_R = 1,24$ minutos; $[M+H]^+$: 660,18.**

Ejemplo 132: etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[(6-carboximetoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 23). LC-MS (A): $t_R = 1,15$ minutos; $[M+H]^+$: 600,13; $[M-H]^-$: 598,26.

- 40 Ejemplo 133: etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-propoxi-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 24). LC-MS (A): $t_R = 1,40$ minutos; $[M+H]^+$: 584,14.

Ejemplo 134: etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-etoxi)-2-fenil-pirimidin-4-

carbonil]-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 25). LC-MS (A): t_R = 1,14 minutos; $[M+H]^+$: 586,20; $[M-H]^-$: 584,26.

Ejemplo 135: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-benciloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

5 **(Ejemplo 26). LC-MS (A): t_R = 1,39 minutos; $[M+H]^+$: 632,19.**

Ejemplo 136: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopropilmetoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 27). LC-MS (A): t_R = 1,39 minutos; $[M+H]^+$: 596,24.

10 Ejemplo 137: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclohexiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 28). LC-MS (A): t_R = 1,54 minutos; $[M+H]^+$: 624,11.

Ejemplo 138: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-isopropoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 29). LC-MS (A): t_R = 1,39 minutos; $[M+H]^+$: 584,06.

15 Ejemplo 139: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-metoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 30). LC-MS (A): t_R = 1,30 minutos; $[M+H]^+$: 556,26.

Ejemplo 140: etil éster del ácido 4-[2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(3-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

20 **(Ejemplo 31). LC-MS (B): t_R = 1,26 minutos; $[M+H]^+$: 674,53.**

Ejemplo 141: etil éster del ácido 4-[2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 32). LC-MS (B): t_R = 1,27 minutos; $[M+H]^+$: 674,73.

25 Ejemplo 142: etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-2-(4-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 33). LC-MS (B): t_R = 1,24 minutos; $[M+H]^+$: 660,53.

Ejemplo 143: prop-2-inil éster de ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 34). LC-MS (A): t_R = 1,39 minutos; $[M+H]^+$: 651,25.

30 Ejemplo 144: butil éster de ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 35). LC-MS (A): t_R = 1,56 minutos; $[M+H]^+$: 638,23.

Ejemplo 145: isobutil éster de ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

35 **(Ejemplo 36). LC-MS (A): t_R = 1,56 minutos; $[M+H]^+$: 638,16.**

Ejemplo 146: 2,2-dimetil-propil éster de ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 37). LC-MS (A): t_R = 1,60 minutos; $[M+H]^+$: 652,14.

40 Ejemplo 147: isopropil éster de ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 38). LC-MS (A): t_R = 1,53 minutos; $[M+H]^+$: 624,24.

Ejemplo 148: *terc*-butil éster de ácido 4-((S)-(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino)-5-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-5-oxo-pentanóico:

(Ejemplo 39). LC-MS (A): t_R = 1,40 minutos; [M+H]⁺: 632,27.

5 Ejemplo 149: fenil éster de ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 40). LC-MS (A): t_R = 1,51 minutos; [M+H]⁺: 658,32.

Ejemplo 150: *terc*-butil éster de ácido 5-((S)-4-benzoil-piperazin-1-il)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-pentanóico:

(Ejemplo 41). LC-MS (A): t_R = 1,41 minutos; [M+H]⁺: 642,25.

10 Ejemplo 151: bencil éster de ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 42). LC-MS (A): t_R = 1,53 minutos; [M+H]⁺: 672,31.

Ejemplo 152: *terc*-butil éster de ácido 5-((S)-4-butiril-piperazin-1-il)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-pentanóico:

15 **(Ejemplo 43). LC-MS (A): t_R = 1,39 minutos; [M+H]⁺: 608,30.**

Ejemplo 153: *terc*-butil éster de ácido (S)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-5-[4-(propan-1-sulfonyl)-piperazin-1-il]-pentanóico:

(Ejemplo 44). LC-MS (A): t_R = 1,45 minutos; [M+H]⁺: 644,18; [M-H]⁻: 643,91.

20 Ejemplo 154: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-3-metil-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 45). LC-MS (A): t_R = 1,49 minutos; [M+H]⁺: 624,19.

Ejemplo 155: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 46). LC-MS (A): t_R = 1,50 minutos; [M+H]⁺: 624,17.

25 Ejemplo 156: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-trans-2,5-dimetil-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 47). LC-MS (A): t_R = 1,52 minutos; [M+H]⁺: 638,23.

Ejemplo 157: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-metilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 **(Ejemplo 48). LC-MS (A): t_R = 1,21 minutos; [M+H]⁺: 555,11; [M-H]⁻: 553,45.**

Ejemplo 158: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-propilamino-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 49). LC-MS (A): t_R = 1,32 minutos; [M+H]⁺: 583,23; [M-H]⁻: 581,50.

35 Ejemplo 159: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 50). LC-MS (A): t_R = 1,31 minutos; [M+H]⁺: 583,30; [M+H]⁻: 581,57.

Ejemplo 160: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-butilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 51). LC-MS (A): t_R = 1,37 minutos; [M+H]⁺: 597,22.

40 Ejemplo 161: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-isobutilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 52). LC-MS (A): t_R = 1,37 minutos; $[M+H]^+$: 597,22.

Ejemplo 162: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 53). LC-MS (A): t_R = 1,25 minutos; $[M+H]^+$: 581,15; $[M+H]^-$: 579,49.

- 5 Ejemplo 163: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 54). LC-MS (A): t_R = 1,39 minutos; $[M+H]^+$: 609,21; $[M+H]^-$: 607,54.

Ejemplo 164: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclohexilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 **(Ejemplo 55). LC-MS (A): t_R = 1,43 minutos; $[M+H]^+$: 623,27.**

Ejemplo 165: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(etoxicarbonilmetil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 56). LC-MS (A): t_R = 1,22 minutos; $[M+H]^+$: 627,15; $[M+H]^-$: 625,34.

- 15 Ejemplo 166: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 58). LC-MS (A): t_R = 1,10 minutos; $[M+H]^+$: 585,17; $[M+H]^-$: 583,37.

Ejemplo 167: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-etoxicarbonil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 59). LC-MS (A): t_R = 1,25 minutos; $[M+H]^+$: 641,34.

- 20 Ejemplo 168: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 61). LC-MS (A): t_R = 1,10 minutos; $[M+H]^+$: 599,30; $[M+H]^-$: 597,43.

Ejemplo 169: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-*terc*-butoxicarbonil-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 25 **(Ejemplo 62). LC-MS (A): t_R = 1,35 minutos; $[M+H]^+$: 683,15; $[M+H]^-$: 681,38.**

Ejemplo 170: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-dimetilamino-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 63). LC-MS (A): t_R = 0,81 minutos; $[M+H]^+$: 612,11.

- 30 Ejemplo 171: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-dimetilamino-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 64). LC-MS (A): t_R = 0,83 minutos; $[M+H]^+$: 626,07; $[M+H]^-$: 624,17.

Ejemplo 172: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 65). LC-MS (A): t_R = 0,81 minutos; $[M+H]^+$: 654,23; $[M+H]^-$: 652,50.

- 35 Ejemplo 173: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 66). LC-MS (A): t_R = 0,82 minutos; $[M+H]^+$: 668,22; $[M+H]^-$: 666,63.

Ejemplo 174: etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 40 **(Ejemplo 67). LC-MS (A): t_R = 1,32 minutos; $[M+H]^+$: 631,30; $[M+H]^-$: 629,57.**

Ejemplo 175: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-((S)-1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-

carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 68). LC-MS (A): t_R = 1,35 minutos; $[M+H]^+$: 645,22; $[M+H]^-$: 643,42.

Ejemplo 176: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-((R)-1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5 **(Ejemplo 69). LC-MS (A): t_R = 1,34 minutos; $[M+H]^+$: 645,29; $[M+H]^-$: 643,49.**

Ejemplo 177: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-2-*terc*-butoxicarbonil-1-fenil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 70). LC-MS (A): t_R = 1,39 minutos; $[M+H]^+$: 745,32.

10 Ejemplo 178: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-2-*terc*-butoxicarbonil-1-fenil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 71). LC-MS (A): t_R = 1,39 minutos; $[M+H]^+$: 745,25.

Ejemplo 179: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-fenetilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 72). LC-MS (A): t_R = 1,36 minutos; $[M+H]^+$: 645,15; $[M+H]^-$: 643,42.

15 Ejemplo 180: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-(2-fenil-propilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 73). LC-MS (A): t_R = 1,41 minutos; $[M+H]^+$: 659,28; $[M+H]^-$: 657,13.

Ejemplo 181: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1,2-difenil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

20 **(Ejemplo 74). LC-MS (A): t_R = 1,40 minutos; $[M+H]^+$: 721,35; $[M+H]^-$: 719,48.**

Ejemplo 182: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-(trans-2-fenil-ciclopropilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 75). LC-MS (A): t_R = 1,36 minutos; $[M+H]^+$: 657,16; $[M+H]^-$: 655,40.

25 Ejemplo 183: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(indan-1-ilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 76). LC-MS (A): t_R = 1,39 minutos; $[M+H]^+$: 657,28.

Ejemplo 184: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-indan-1-ilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 77). LC-MS (A): t_R = 1,40 minutos; $[M+H]^+$: 657,34; $[M+H]^-$: 655,26.

30 Ejemplo 185: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(indan-2-ilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 78). LC-MS (A): t_R = 1,40 minutos; $[M+H]^+$: 657,27; $[M+H]^-$: 655,33.

Ejemplo 186: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-dimetilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 **(Ejemplo 79). LC-MS (A): t_R = 1,29 minutos; $[M+H]^+$: 569,10.**

Ejemplo 187: etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-acetidin-1-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 80). LC-MS (A): t_R = 1,29 minutos; $[M+H]^+$: 581,15.

40 Ejemplo 188: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 81). LC-MS (A): t_R = 1,36 minutos; $[M+H]^+$: 595,21.

Ejemplo 189: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 82). LC-MS (A): $t_R = 1,40$ minutos; $[M+H]^+$: 609,21.

5 Ejemplo 190: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(butil-metil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 83). LC-MS (A): $t_R = 1,43$ minutos; $[M+H]^+$: 611,28.

Ejemplo 191: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-fenilamino-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 84). LC-MS (A): $t_R = 1,32$ minutos; $[M+H]^+$: 617,30; $[M+H]^-$: 615,29.

10 Ejemplo 192: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-fluoro-fenilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 85). $[M+H]^+$: 635,56.

Ejemplo 193: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-metil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 **(Ejemplo 86). LC-MS (A):** $t_R = 1,26$ minutos; $[M+H]^+$: 540,09; $[M-H]^-$: 538,36.

Ejemplo 194: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-isopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 87). LC-MS (A): $t_R = 1,40$ minutos; $[M+H]^+$: 568,08; $[M+H-Boc]^+$: 511,87.

20 Ejemplo 195: etil éster del ácido 4-{4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-butil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 88). LC-MS (A): $t_R = 1,42$ minutos; $[M+H]^+$: 582,19.

Ejemplo 196: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-isobutil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 89). LC-MS (A): $t_R = 1,43$ minutos; $[M+H]^+$: 582,33.

25 Ejemplo 197: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 90). LC-MS (A): $t_R = 1,35$ minutos; $[M+H]^+$: 566,06.

Ejemplo 198: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-ciclopentil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 **(Ejemplo 91). LC-MS (A):** $t_R = 1,47$ minutos; $[M+H]^+$: 594,18.

Ejemplo 199: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 92). LC-MS (A): $t_R = 1,41$ minutos; $[M+H]^+$: 602,21.

35 Ejemplo 200: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-*o*-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 93). LC-MS (A): $t_R = 1,41$ minutos; $[M+H]^+$: 616,15.

Ejemplo 201: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-*m*-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 94). LC-MS (A): $t_R = 1,48$ minutos; $[M+H]^+$: 616,19.

40 Ejemplo 202: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-*p*-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 95). LC-MS (A): t_R = 1,47 minutos; [M+H]⁺: 616,19.

Ejemplo 203: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-carboxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 96). LC-MS (A): t_R = 1,24 minutos; [M+H]⁺: 646,19.

- 5 Ejemplo 204: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-carboxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 97). LC-MS (A): t_R = 1,22 minutos; [M+H]⁺: 646,12; [M-H]⁻: 644,25.

Ejemplo 205: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-(4-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 **(Ejemplo 98). LC-MS (A): t_R = 1,28 minutos; [M+H]⁺: 558,09; [M-H]⁻: 556,22.**

Ejemplo 206: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-(3-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 99). LC-MS (A): t_R = 1,29 minutos; [M+H]⁺: 558,09.

- 15 Ejemplo 207: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-(2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 100). LC-MS (A): t_R = 1,20 minutos; [M+H]⁺: 558,09.

Ejemplo 208: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-(4-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 101). LC-MS (A): t_R = 1,36 minutos; [M+H]⁺: 573,93.

- 20 Ejemplo 209: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-(3-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 102). LC-MS (A): t_R = 1,35 minutos; [M+H]⁺: 574,09.

Ejemplo 210: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-(2-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 25 **(Ejemplo 103). LC-MS (A): t_R = 1,23 minutos; [M+H]⁺: 574,09.**

Ejemplo 211: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-metil-2-p-tolil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 104). LC-MS (A): t_R = 1,33 minutos; [M+H]⁺: 553,98.

- 30 Ejemplo 212: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-metil-2-m-tolil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 105). LC-MS (A): t_R = 1,30 minutos; [M+H]⁺: 553,98.

Ejemplo 213: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-(4-metoxi-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 106). LC-MS (A): t_R = 1,25 minutos; [M+H]⁺: 570,14.

- 35 Ejemplo 214: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-(3-metoxi-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 107). LC-MS (A): t_R = 1,26 minutos; [M+H]⁺: 570,14.

Ejemplo 215: etil éster del ácido 4-[(S)-2-[[6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(4-metoxicarbonil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

- 40 **(Ejemplo 115). [M+H]⁺: 603,21.**

Ejemplo 216: etil éster del ácido 4-[(S)-2-[[6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(4-

metoxicarbonil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 116). [M+H]⁺: 651,33.

Ejemplo 217: etil éster del ácido 4-(S)-[2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-metoxicarbonil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

5 **(Ejemplo 117).** LC-MS (B): t_R = 1,25 minutos; [M+H]⁺: 622,22.

Ejemplo 218: etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-metoxicarbonil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 118). LC-MS (B): t_R = 1,20 minutos; [M+H]⁺: 586,40.

10 Ejemplo 219: etil éster del ácido 4-[(S)-5-*tert*-butoxicarbonil-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 119). LC-MS (A): t_R = 1,33 minutos; [M+H]⁺: 597,32.

Ejemplo 220: etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-*tert*-butoxicarbonil-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 120). LC-MS (A): t_R = 1,34 minutos; [M+H]⁺: 645,70; [M-H]⁻: 643,35.

15 Ejemplo 221: etil éster del ácido 4-[(S)-5-*tert*-butoxicarbonil-2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 121). LC-MS (A): t_R = 1,42 minutos; [M+H]⁺: 616,81.

Ejemplo 222: etil éster del ácido 4-[(S)-5-*tert*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico:

20 **(Ejemplo 122).** LC-MS (A): t_R = 1,38 minutos; [M+H]⁺: 580,30.

Ejemplo 223: sal formato etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

223.1. etil éster del ácido 4-[(S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando 2-amino-1-metoxipropano para reemplazar la propilamina.

LC-MS (B): t_R = 1,16 minutos; [M+H]⁺: 613,49; [M-H]⁻: 611,76.

223.2. sal formato de etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 223.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetronitrilo/ácido fórmico).

LC-MS (B): t_R = 1,03 minutos; [M+H]⁺: 557,38; [M-H]⁻: 556,82.

35 Ejemplo 224: sal formato de etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[[6-(isopropil-metil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

224.1. etil éster del ácido 4-[(S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(isopropil-metil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando N-isopropilmetilamina para reemplazar la propilamina.

40 LC-MS (B): t_R = 1,23 minutos; [M+H]⁺: 597,49.

224.2. sal formato de etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[[6-(isopropil-metil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 224.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico).

LC-MS (B): $t_R = 1,07$ minutos; $[M+H]^+$: 541,45; $[M-H]^-$: 539,51.

- 5 Ejemplo 225: sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-((6-morfolin-4-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

225.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-((6-morfolin-4-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando morfolina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (B): $t_R = 1,17$ minutos; $[M+H]^+$: 611,55; $[M-H]^-$: 609,75.

225.2. sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-((6-morfolin-4-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 225.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico).

LC-MS (B): $t_R = 1,00$ minuto; $[M+H]^+$: 555,44; $[M-H]^-$: 553,57.

Ejemplo 226: sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-((2-fenil-6-tiazolidin-3-il-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 20 226.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-((2-fenil-6-tiazolidin-3-il-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando tiazolidina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (B): $t_R = 1,21$ minutos; $[M+H]^+$: 613,49.

- 25 226.2. sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-((2-fenil-6-tiazolidin-3-il-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 226.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico).

- 30 LC-MS (B): $t_R = 1,06$ minutos; $[M+H]^+$: 557,38; $[M-H]^-$: 555,58.

Ejemplo 227: clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-((6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

227.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-((6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando 4-hidroxipiperidina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (B): $t_R = 1,11$ minutos; $[M+H]^+$: 625,54.

227.2. clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-((6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 58, etapa 58.2, empleando el intermedio 227.1 para reemplazar al intermedio 58.1. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico) para producir el compuesto deseado, y etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-((6-(4-formiloxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico. La mezcla se disolvió en THF/ solución de LiOH a fin de separarlo del grupo formilo. Después de completar la reacción,
- 45 la mezcla se acidifica y se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas se secaron y se sometió a evaporación para obtener 9 mg de la sal clorhidrato deseada.

LC-MS (B): $t_R = 0,95$ minutos; $[M+H]^+$: 569,43; $[M-H]^-$: 567,63.

Ejemplo 228: diclorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(piperazin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5 228.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(piperazin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando piperazina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (B): $t_R = 0,85$ minutos; $[M+H]^+$: 610,51; $[M-H]^-$: 608,78.

10 228.2. diclorhidrato etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(piperazin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 228.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico) produciendo una mezcla del compuesto deseado y etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-formil-piperazin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico. La mezcla se disolvió en una solución 1 M de NaOH a fin de retirar el grupo formilo. Se sometieron a evaporación y el residuo se diluyó en DCM y la suspensión resultante se filtró. Se añadió una solución 3 M de HCl en EA a la solución resultante, lo que induce la precipitación del compuesto deseado como una sal clorhidrato (1,3 mg).

LC-MS (B): $t_R = 0,76$ minutos; $[M+H]^+$: 554,47; $[M-H]^-$: 552,67.

20 Ejemplo 229: clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

229.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando DL-2-amino-propanol para reemplazar la propilamina.

LC-MS (B): $t_R = 1,08$ minutos; $[M+H]^+$: 599,49; $[M-H]^-$: 597,86.

229.2. clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo A5, etapa A5.2, empleando el intermedio 229.1 para reemplazar al intermedio A5.1.

LC-MS (B): $t_R = 0,93$ minutos; $[M+H]^+$: 543,45; $[M-H]^-$: 541,58.

Ejemplo 230: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-hidroxi-butilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 230.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-hidroxi-butilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando 4-amino-1-butanol para reemplazar la propilamina.

LC-MS (B): $t_R = 1,09$ minutos; $[M+H]^+$: 613,56; $[M-H]^-$: 611,62.

40 230.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-hidroxi-butilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

45 Se disolvió el intermedio 230.1 (35 mg) en TFA/DCM (1/1, 1 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se sometieron a evaporación y el residuo se redissuelve en THF/ solución de LiOH a fin de retirar el éster trifluoroacético. Después de 3 horas, se obtiene el compuesto deseado. La mezcla se neutraliza hasta pH 7 y se extrajo dos veces con EA. Las fases orgánicas se secaron y se sometió a evaporación para obtener 19 mg del compuesto deseado.

LC-MS (B): $t_R = 0,92$ minutos; $[M+H]^+$: 557,31; $[M-H]^-$: 555,44.

Ejemplo 231: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

231.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando 1-amino-2-propanol para reemplazar la propilamina.

LC-MS (B): $t_R = 1,07$ minutos; $[M+H]^+$: 599,49; $[M-H]^-$: 597,76.

231.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 230, etapa 230.2, empleando el intermedio 231.1 para reemplazar al intermedio 230.1.

LC-MS (B): $t_R = 0,92$ minutos; $[M+H]^+$: 543,32; $[M-H]^-$: 541,45.

Ejemplo 232: sal formato de etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-((2-fenil-6-[(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

- 15 232.1. etil éster del ácido 4-[(S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-((2-fenil-6-[(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando tetrahydrofurfurilamina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (B): $t_R = 1,16$ minutos; $[M+H]^+$: 625,54; $[M-H]^-$: 623,74.

- 20 232.2. sal formato de etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-((2-fenil-6-[(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 232.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico).

- 25 LC-MS (B): $t_R = 1,01$ minutos; $[M+H]^+$: 569,29; $[M-H]^-$: 567,56.

Ejemplo 233: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

233.1. 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico etil éster de ácido:

- 30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando D-prolinol para reemplazar la propilamina.

LC-MS (B): $t_R = 1,14$ minutos; $[M+H]^+$: 625,61.

233.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 230, etapa 230.2, empleando el intermedio 233.1 para reemplazar al intermedio 230.1.

LC-MS (B): $t_R = 0,97$ minutos; $[M+H]^+$: 569,36; $[M-H]^-$: 567,42.

Ejemplo 234: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 40 234.1. 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico etil éster de ácido:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando L-prolinol para reemplazar la propilamina.

LC-MS (B): $t_R = 1,13$ minutos; $[M+H]^+$: 625,61; $[M-H]^-$: 623,95.

234.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 230, etapa 230.2, empleando el intermedio 234.1 para reemplazar al intermedio 230.1.

5 LC-MS (B): $t_R = 0,97$ minutos; $[M+H]^+$: 569,36; $[M-H]^-$: 567,56.

Ejemplo 235: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

235.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando (S)-3-hidroxipirrolidina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (B): $t_R = 1,10$ minutos; $[M+H]^+$: 611,48; $[M-H]^-$: 610,79.

235.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 230, etapa 230.2, empleando el intermedio 235.1 para reemplazar al intermedio 230.1.

LC-MS (B): $t_R = 0,94$ minutos; $[M+H]^+$: 55,37; $[M-H]^-$: 553,50.

Ejemplo 236: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

20 236.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando (R)-3-hidroxipirrolidina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (B): $t_R = 1,10$ minutos; $[M+H]^+$: 611,55.

25 236.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 230, etapa 230.2, empleando el intermedio 236.1 para reemplazar al intermedio 230.1.

LC-MS (B): $t_R = 0,92$ minutos; $[M+H]^+$: 555,30; $[M-H]^-$: 553,43.

30 Ejemplo 237: sal formato de etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-((2-fenil-6-[(R)-(tetrahydro-furan-3-il)amino]-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

237.1. etil éster del ácido 4-[(S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-((2-fenil-6-[(R)-(tetrahydro-furan-3-il)amino]-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando (R)-3-aminotetrahydrofurano para reemplazar la propilamina.

LC-MS (B): $t_R = 1,13$ minutos; $[M+H]^+$: 611,27.

237.2. sal formato de etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-((2-fenil-6-[(R)-(tetrahydro-furan-3-il)amino]-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 230, etapa 230.2, empleando el intermedio 237.1 para reemplazar al intermedio 230.1.

LC-MS (B): $t_R = 0,97$ minutos; $[M+H]^+$: 555,37; $[M-H]^-$: 553,36.

Ejemplo 238: etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[[6-imidazol-1-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

238.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-imidazol-1-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5 Se añadió imidazol (3 mg) a una suspensión de NaH (1,7 mg) en THF anhidro (0,2 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añadió etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico (25 mg) disuelto en THF (0,2 ml). Se permitió que la mezcla se agite a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se sometió a evaporación.

LC-MS (B): t_R = 1,14 minutos; [M+H]⁺: 592,50; [M-H]⁻: 590,63.

10 238.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-imidazol-1-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 238.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico).

LC-MS (B): t_R = 1,04 minutos; [M+H]⁺: 536,46; [M-H]⁻: 534,59.

15 Ejemplo 239: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-pirazol-1-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

239.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-pirazol-1-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 238, etapa 238.1, empleando pirazol para reemplazar al imidazol.

LC-MS (B): t_R = 1,20 minutos; [M+H]⁺: 592,50.

239.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-pirazol-1-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 239.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico).

LC-MS (B): t_R = 0,93 minutos; [M+H]⁺: 536,32; [M-H]⁻: 534,45.

Ejemplo 240: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 240.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando (S)-(+)-2-amino-1-propanol para reemplazar la propilamina.

LC-MS (B): t_R = 1,09 minutos; [M+H]⁺: 599,36; [M-H]⁻: 597,49.

35 240.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 230, etapa 230.2, empleando el intermedio 240.1 para reemplazar al intermedio 230.1.

LC-MS (B): t_R = 0,93 minutos; [M+H]⁺: 543,45; [M-H]⁻: 541,45.

40 Ejemplo 241: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

241.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

45 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando (R)-(-)-2-amino-1-propanol para reemplazar la propilamina.

LC-MS (B): $t_R = 1,08$ minutos; $[M+H]^+$: 599,43; $[M-H]^-$: 597,55.

241.2. 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico etil éster de ácido:

5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 230, etapa 230.2, empleando el intermedio 241.1 para reemplazar al intermedio 230.1.

LC-MS (B): $t_R = 0,92$ minutos; $[M+H]^+$: 543,32; $[M-H]^-$: 541,45.

Ejemplo 242: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

10 242.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando 2-amino-2-metil-1-propanol para reemplazar la propilamina.

LC-MS (B): $t_R = 1,11$ minutos; $[M+H]^+$: 613,42; $[M-H]^-$: 611,55.

15 242.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 230, etapa 230.2, empleando el intermedio 242.1 para reemplazar al intermedio 230.1.

LC-MS (B): $t_R = 0,97$ minutos; $[M+H]^+$: 557,38; $[M-H]^-$: 555,51.

20 Ejemplo 243: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(trans-4-hidroxi-ciclohexilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

243.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(trans-4-hidroxi-ciclohexilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando trans-4-aminociclohexanol para reemplazar la propilamina.

25 LC-MS (B): $t_R = 1,19$ minutos; $[M+H]^+$: 639,54; $[M-H]^-$: 637,53.

243.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(trans-4-hidroxi-ciclohexilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 230, etapa 230.2, empleando el intermedio 243.1 para reemplazar al intermedio 230.1.

30 LC-MS (B): $t_R = 0,92$ minutos; $[M+H]^+$: 583,42; $[M-H]^-$: 581,55.

Ejemplo 244: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

244.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando 3-hidroxipiperidina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (B): $t_R = 1,12$ minutos; $[M+H]^+$: 625,47; $[M-H]^-$: 623,53.

244.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 230, etapa 230.2, empleando el intermedio 244.1 para reemplazar al intermedio 230.1. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico). La fracción que contiene el compuesto se neutraliza con NaOH y el acetonitrilo se retiró mediante evaporación. La solución acuosa restante se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación produciendo el compuesto deseado.

LC-MS (B): $t_R = 0,97$ minutos; $[M+H]^+$: 569,36; $[M-H]^-$: 567,49.

Ejemplo 245: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5 245.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 49, etapa 49.1, empleando 2-hidroximetilpiperidina para reemplazar la propilamina.

LC-MS (B): $t_R = 1,15$ minutos; $[M+H]^+$: 639,47; $[M-H]^-$: 637,60.

10 245.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 230, etapa 230.2, empleando el intermedio 245.1 para reemplazar al intermedio 230.1.

LC-MS (B): $t_R = 1,02$ minutos; $[M+H]^+$: 583,35; $[M-H]^-$: 581,48.

15 Ejemplo 246: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(trans-2-hidroxi-ciclohexilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

246.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(trans-2-hidroxi-ciclohexilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 56, etapa 56.1, empleando clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol para reemplazar el clorhidrato de etil éster de glicina, y empleando DIPEA para reemplazar el NEt_3 .

LC-MS (B): $t_R = 1,20$ minutos; $[M+H]^+$: 639,54.

246.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(trans-2-hidroxi-ciclohexilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 230, etapa 230.2, empleando el intermedio 246.1 para reemplazar al intermedio 230.1.

LC-MS (B): $t_R = 1,01$ minutos; $[M+H]^+$: 583,22; $[M-H]^-$: 581,48.

Ejemplo 247: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-propilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 247.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-propilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Se añadieron 1-propantol (11 μ l) a una suspensión de NaH (4 mg) en DMF anhidro (0,3 ml) a 0 °C. Después de 1 hora de agitación a 0 °C, se añadió etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico (50 mg) disuelto en DMF (0,1 ml). Se permitió que la mezcla se entibie hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción. Se añadió una solución de $NaHCO_3$ y la mezcla resultante se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación. El producto crudo se empleó directamente en la etapa siguiente.

LC-MS (B): $t_R = 1,26$ minutos; $[M+H]^+$: 600,39; $[M-H]^-$: 599,63.

247.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-propilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 247.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico).

LC-MS (B): $t_R = 1,11$ minutos; $[M+H]^+$: 544,29; $[M-H]^-$: 542,48.

45 Ejemplo 248: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-isopropilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

248.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-isopropilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 247, etapa 247.1, empleando 2-propanol para reemplazar el 1-propanol, y la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente en vez de a 0 °C.

5 LC-MS (B): $t_R = 1,26$ minutos; $[M+H]^+$: 600,53; $[M-H]^-$: 600,46.

248.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-isopropilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 248.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico).

LC-MS (B): $t_R = 1,12$ minutos; $[M+H]^+$: 544,29; $[M-H]^-$: 542,55.

Ejemplo 249: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 249.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 247, etapa 247.1, empleando ciclopentilmercaptano para reemplazar el 1-propanol.

LC-MS (B): $t_R = 1,29$ minutos; $[M+H]^+$: 626,51; $[M-H]^-$: 624,64.

20 249.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 249.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico).

LC-MS (B): $t_R = 1,15$ minutos; $[M+H]^+$: 570,40; $[M-H]^-$: 568,39.

25 Ejemplo 250: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-isopropilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

250.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-isopropilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 247, etapa 247.1, empleando furfuralmercaptano para reemplazar el 1-propanol.

LC-MS (B): $t_R = 1,23$ minutos; $[M+H]^+$: 638,50; $[M-H]^-$: 637,46.

250.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-isopropilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 250.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico).

LC-MS (B): $t_R = 1,10$ minutos; $[M+H]^+$: 582,38; $[M-H]^-$: 580,44.

Ejemplo 251: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclohexilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

40 251.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclohexilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 248, etapa 248.1, empleando ciclohexantol para reemplazar el 2-propanol.

LC-MS (B): $t_R = 1,32$ minutos; $[M+H]^+$: 640,51.

251.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclohexilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 251.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico).

LC-MS (B): $t_R = 1,18$ minutos; $[M+H]^+$: 584,46; $[M-H]^-$: 582,73.

Ejemplo 252: 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-etoxicarbonilmetilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico etil éster de ácido:

10 252.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-etoxicarbonilmetilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 248, etapa 248.1, empleando etil 2-mercaptoacetato para reemplazar al 2-propantiol.

LC-MS (B): $t_R = 1,23$ minutos; $[M+H]^+$: 644,45.

15 252.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-etoxicarbonilmetilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 252.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico).

LC-MS (B): $t_R = 1,05$ minutos; $[M+H]^+$: 588,41; $[M-H]^-$: 586,54.

20 Ejemplo 253: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-(2-etoxicarbonil-etilsulfanil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

253.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-(2-etoxicarbonil-etilsulfanil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 248, etapa 248.1, empleando etil 3-mercaptopropionato para reemplazar al 2-propantiol.

LC-MS (B): $t_R = 1,22$ minutos; $[M+H]^+$: 658,52; $[M-H]^-$: 657,83.

253.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-(2-etoxicarbonil-etilsulfanil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 253.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico).

LC-MS (B): $t_R = 1,08$ minutos; $[M+H]^+$: 602,47; $[M-H]^-$: 600,67.

Ejemplo 254: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-carboximetilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 57, a partir del ejemplo 252. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico).

LC-MS (B): $t_R = 0,94$ minutos; $[M+H]^+$: 560,42; $[M-H]^-$: 558,76.

Ejemplo 255: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-(2-carboxi-etilsulfanil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 57, a partir del ejemplo 253. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico).

LC-MS (B): $t_R = 0,96$ minutos; $[M+H]^+$: 574,42; $[M-H]^-$: 572,62.

Ejemplo 256: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-fenilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

256.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-fenilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 248, etapa 248.1, empleando tiofenol para reemplazar al 2-propantíol.

5 LC-MS (B): $t_R = 1,27$ minutos; $[M+H]^+$: 634,41.

256.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-fenilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 256.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico).

LC-MS (B): $t_R = 1,13$ minutos; $[M+H]^+$: 578,44; $[M-H]^-$: 576,63.

Ejemplo 257: 4-((S)-2-[(6-bencilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico etil éster de ácido:

15 257.1. etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bencilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 248, etapa 248.1, empleando bencilmercaptano para reemplazar al 2-propantíol.

LC-MS (B): $t_R = 1,27$ minutos; $[M+H]^+$: 648,47; $[M-H]^-$: 581,50.

20 257.2. etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bencilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 257.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico).

LC-MS (B): $t_R = 1,12$ minutos; $[M+H]^+$: 592,43; $[M-H]^-$: 590,63.

25 Ejemplo 258: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-etinil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

258.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-trimetilsilaniletinil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Mediante una jeringa se introduce NEt_3 (0,249 ml) y trimetilsililacetileno (0,254 ml) en DMF (4,5 ml) a un matraz que contiene yoduro de cobre (8,9 mg), bis-(trifenilfosfin) paladio(II)-dicloruro (22,5 mg) y etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico (500 mg) bajo argón. Se permitió que la mezcla se agite a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió una solución saturada de NH_4Cl y la mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación. Mediante cromatografía de columna (EA/Hept 1/2 a 1/1,5) se obtuvieron 339 mg del compuesto deseado.

35 1H -RMN ($CDCl_3$): 8,95 (d, 1H); 8,55 (br s, 2H); 8,00 (s, 1H); 7,55 (br s, 3H); 5,25 (m, 1H); 4,20 (q, 2H); 3,8 a 3,5 (m, 8H); 2,4 (m, 2H); 2,2 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 1,5 (s, 9H); 1,3 (t, 3H); 0,35 (s, 9H).

258.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-etinil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

40 Se disolvió el intermedio 258.1 (339 mg) en una solución 7 M de amonio en MeOH. Se permitió que la mezcla se agite a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se retiró el disolvente mediante evaporación. Mediante cromatografía de columna (EA/Hept 1/1 a EA) se obtuvieron 297 mg del compuesto deseado.

1H -RMN ($CDCl_3$): 8,95 (d, 1H); 8,55 (br s, 2H); 8,05 (s, 1H); 7,55 (br s, 3H); 5,25 (m, 1H); 4,20 (q, 2H); 3,75 a 3,5 (m, 8H); 3,45 (s, 1H); 2,4 (m, 2H); 2,2 (m, 1H); 1,9 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,3 (t, 3H).

45 258.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-etinil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 258.2 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando TLC preparativa (EA).

LC-MS (A): $t_R = 1,01$ minutos; $[M-H]^-$: 492,41.

- 5 Ejemplo 259: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-prop-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

259.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-prop-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 258, etapa 258.1, empleando alcohol propargílico para reemplazar al trimetilsililacetileno.

LC-MS (A): $t_R = 1,12$ minutos; $[M+H]^+$: 580,17; $[M-H]^-$: 578,50.

259.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-prop-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 259.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico).

LC-MS (A): $t_R = 0,93$ minutos; $[M+H]^+$: 524,34; $[M-H]^-$: 522,33.

Ejemplo 260: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-but-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 20 260.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-but-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 258, etapa 258.1, empleando 3-butin-2-ol para reemplazar al trimetilsililacetileno.

LC-MS (A): $t_R = 1,16$ minutos; $[M+H]^+$: 594,71.

- 25 260.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-but-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 260.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico).

- 30 LC-MS (A): $t_R = 0,95$ minutos; $[M+H]^+$: 538,33; $[M-H]^-$: 536,39.

Ejemplo 261: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-pent-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

261.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-pent-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 258, etapa 258.1, empleando etil etinil carbinol para reemplazar al trimetilsililacetileno.

LC-MS (A): $t_R = 1,21$ minutos; $[M+H]^+$: 608,57; $[M-H]^-$: 606,49.

261.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-pent-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 261.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico).

LC-MS (A): $t_R = 0,99$ minutos; $[M+H]^+$: 552,32; $[M-H]^-$: 550,45.

- 45 Ejemplo 262: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

262.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 258, etapa 258.1, empleando 2-metil-3-butin-2-ol para reemplazar al trimetilsililacetileno.

5 LC-MS (A): $t_R = 1,20$ minutos; $[M+H]^+$: 608,36; $[M-H]^-$: 606,49.

262.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 262.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

10 LC-MS (A): $t_R = 0,98$ minutos; $[M+H]^+$: 552,39; $[M-H]^-$: 550,38.

Ejemplo 263: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

263.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 Se decanta níquel Raney en agua, se retiró el sobrenadante y se añadió MeOH. El procedimiento se repite tres veces y el níquel Raney resultante en MeOH se añadió a una solución del intermedio 259.1 (249 mg) en MeOH (15 ml). La mezcla se agitó bajo hidrógeno durante toda la noche, se filtró a través de celite y se retiró la solución mediante evaporación. Mediante TLC preparativa (EA/Hept 5/1) se obtuvieron 111 mg del compuesto deseado.

LC-MS (A): $t_R = 1,13$ minutos; $[M-H]^-$: 582,59.

20 263.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 58, etapa 58.2, empleando el intermedio 263.1 para reemplazar al intermedio 58.1.

LC-MS (A): $t_R = 0,91$ minutos; $[M+H]^+$: 528,28; $[M-H]^-$: 526,35.

25 Ejemplo 264: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

264.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 263, etapa 263.1, empleando el intermedio 260.1 para reemplazar al intermedio 259.1.

LC-MS (A): $t_R = 1,16$ minutos; $[M+H]^+$: 598,52; $[M-H]^-$: 596,58.

264.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 58, etapa 58.2, empleando el intermedio 264.1 para reemplazar al intermedio 58.1.

LC-MS (A): $t_R = 0,94$ minutos; $[M+H]^+$: 542,18; $[M-H]^-$: 540,54.

Ejemplo 265: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-pentil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

40 265.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-pentil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 263, etapa 263.1, empleando el intermedio 261.1 para reemplazar al intermedio 259.1.

LC-MS (A): $t_R = 1,22$ minutos; $[M-H]^-$: 610,65.

265.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-pentil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-

piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 58, etapa 58.2, empleando el intermedio 265.1 para reemplazar al intermedio 58.1.

LC-MS (A): $t_R = 1,00$ minuto; $[M+H]^+$: 556,41; $[M-H]^-$: 554,47.

- 5 Ejemplo 266: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-3-metil-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

266.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-3-metil-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 263, etapa 263.1, empleando el intermedio 262.1 para reemplazar al intermedio 259.1.

LC-MS (A): $t_R = 1,19$ minutos; $[M-H]^-$: 610,65.

266.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-3-metil-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 58, etapa 58.2, empleando el intermedio 266.1 para reemplazar al intermedio 58.1.

LC-MS (A): $t_R = 0,97$ minutos; $[M+H]^+$: 556,34; $[M-H]^-$: 554,40.

Ejemplo 267: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((E)-3-hidroxi-but-1-enil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 20 267.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((Z)-3-hidroxi-but-1-enil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Una solución del intermedio 260.1 (40 mg) en piridina (0,2 ml) se añadió a paladio en sulfato de bario (5% de Pd, 10 mg). La suspensión se agitó bajo hidrógeno durante 4 horas, se filtró a través de Celite, y el queque de filtración se lavó con MeOH y la solución se retiró mediante filtración. Mediante TLC preparativa (EA/Hept 5/1) se obtuvieron 13 mg del compuesto deseado como el isómero Z.

- 25 LC-MS (A): $t_R = 1,18$ minutos; $[M+H]^+$: 596,38; $[M-H]^-$: 594,44.

1H -RMN ($CDCl_3$): 8,95 (d, 1H); 8,45 (br s, 2H); 7,85 (s, 1H); 7,55 (br s, 3H); 6,95 (d, 1H, 12,3 Hz); 6,35 (dd, 1H, 6,4 y 12,9 Hz); 5,25 (m, 1H); 5,1 (m, 1H); 4,15 (q, 2H); 3,75-3,45 (m, 8H); 2,4 (m, 2H); 2,2 (m, 1H); 1,9 (m, 1H); 1,65 (s, 1H); 1,50 (d, 3H); 1,45 (s, 9H); 1,25 (t, 3H).

- 30 267.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((E)-3-hidroxi-but-1-enil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 267.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico).

LC-MS (A): $t_R = 0,96$ minutos; $[M+H]^+$: 539,99; $[M-H]^-$: 538,47.

- 35 1H -RMN ($CDCl_3$): 9,1 (d, 1H); 8,55 (br s, 2H); 7,85 (s, 1H); 7,55 (br s, 3H); 7,3 (dd, 1H, 5 Hz); 6,75 (d, 1H, 15,5 Hz); 5,3 (m, 1H); 4,6 (m, 1H); 4,15 (q, 2H); 3,75 a 3,45 (m, 8H); 2,5 (m, 2H); 2,2 (m, 1H); 1,9 (m, 1H); 1,45 (d, 3H); 1,25 (t, 3H).

Los compuestos de los ejemplos 268 a 310 se prepararon empleando procedimientos análogos a los ejemplos que se indican entre paréntesis, excepto que la última etapa del ejemplo correspondiente no se lleva a cabo.

- 40 Ejemplo 268: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 223). LC-MS (B): $t_R = 1,16$ minutos; $[M+H]^+$: 613,49; $[M-H]^-$: 611,76.

Ejemplo 269: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(isopropil-metil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 45 **(Ejemplo 224). LC-MS (B): $t_R = 1,23$ minutos; $[M+H]^+$: 597,49.**

Ejemplo 270: etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-morfolin-4-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 225). LC-MS (B): $t_R = 1,17$ minutos; $[M+H]^+$: 611,55; $[M-H]^-$: 609,75.

5 Ejemplo 271: etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-tiazolidin-3-il-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 226). LC-MS (B): $t_R = 1,21$ minutos; $[M+H]^+$: 613,49.

Ejemplo 272: etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 227). LC-MS (B): $t_R = 1,11$ minutos; $[M+H]^+$: 625,54.

10 Ejemplo 273: 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(piperazin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico etil éster de ácido:

(Ejemplo 228). LC-MS (B): $t_R = 0,85$ minutos; $[M+H]^+$: 610,51; $[M-H]^-$: 608,78.

Ejemplo 274: etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 **(Ejemplo 229). LC-MS (B): $t_R = 1,08$ minutos; $[M+H]^+$: 599,49; $[M-H]^-$: 597,86.**

Ejemplo 275: etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-hidroxi-butilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 230). LC-MS (B): $t_R = 1,09$ minutos; $[M+H]^+$: 613,56; $[M-H]^-$: 611,62.

20 Ejemplo 276: etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 231). LC-MS (B): $t_R = 1,07$ minutos; $[M+H]^+$: 599,49; $[M-H]^-$: 597,76.

Ejemplo 277: etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-[(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 232). LC-MS (B): $t_R = 1,16$ minutos; $[M+H]^+$: 625,54; $[M-H]^-$: 623,74.

25 Ejemplo 278: etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 233). LC-MS (B): $t_R = 1,14$ minutos; $[M+H]^+$: 625,61.

Ejemplo 279: etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 **(Ejemplo 234). LC-MS (B): $t_R = 1,13$ minutos; $[M+H]^+$: 625,61; $[M-H]^-$: 623,95.**

Ejemplo 280: etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 235). LC-MS (B): $t_R = 1,10$ minutos; $[M+H]^+$: 611,48; $[M-H]^-$: 610,79.

35 Ejemplo 281: etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 236). LC-MS (B): $t_R = 1,10$ minutos; $[M+H]^+$: 611,55.

Ejemplo 282: etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-[(R)-(tetrahydro-furan-3-il)amino]-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 237). LC-MS (B): $t_R = 1,13$ minutos; $[M+H]^+$: 611,27.

40 Ejemplo 283: etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-imidazol-1-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 238). LC-MS (B): $t_R = 1,14$ minutos; $[M+H]^+$: 592,50; $[M-H]^-$: 590,63.

Ejemplo 284: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-pirazol-1-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 239). LC-MS (B): $t_R = 1,20$ minutos; $[M+H]^+$: 592,50.

- 5 Ejemplo 285: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 240). LC-MS (B): $t_R = 1,09$ minutos; $[M+H]^+$: 599,36; $[M-H]^-$: 597,49.

Ejemplo 286: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 **(Ejemplo 241). LC-MS (B): $t_R = 1,08$ minutos; $[M+H]^+$: 599,43; $[M-H]^-$: 597,55.**

Ejemplo 287: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 242). LC-MS (B): $t_R = 1,11$ minutos; $[M+H]^+$: 613,42; $[M-H]^-$: 611,55.

- 15 Ejemplo 288: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(trans-4-hidroxi-ciclohexilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 243). LC-MS (B): $t_R = 1,19$ minutos; $[M+H]^+$: 639,54; $[M-H]^-$: 637,53.

Ejemplo 289: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 244). LC-MS (B): $t_R = 1,12$ minutos; $[M+H]^+$: 625,47; $[M-H]^-$: 623,53.

- 20 Ejemplo 290: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 245). LC-MS (B): $t_R = 1,15$ minutos; $[M+H]^+$: 639,47; $[M-H]^-$: 637,60.

Ejemplo 291: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(trans-2-hidroxi-ciclohexilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 25 **(Ejemplo 246). LC-MS (B): $t_R = 1,20$ minutos; $[M+H]^+$: 639,54.**

Ejemplo 292: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-propilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 247). LC-MS (B): $t_R = 1,26$ minutos; $[M+H]^+$: 600,39; $[M-H]^-$: 599,63.

- 30 Ejemplo 293: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-isopropilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 248). LC-MS (B): $t_R = 1,26$ minutos; $[M+H]^+$: 600,53; $[M-H]^-$: 600,46.

Ejemplo 294: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-ciclopentilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 249). LC-MS (B): $t_R = 1,29$ minutos; $[M+H]^+$: 626,51; $[M-H]^-$: 624,64.

- 35 Ejemplo 295: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-isopropilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 250). LC-MS (B): $t_R = 1,23$ minutos; $[M+H]^+$: 638,50; $[M-H]^-$: 637,46.

Ejemplo 296: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-ciclohexilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 40 **(Ejemplo 251). LC-MS (B): $t_R = 1,32$ minutos; $[M+H]^+$: 640,51.**

Ejemplo 297: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-etoxicarbonilmetilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-

carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 252). LC-MS (B): $t_R = 1,23$ minutos; $[M+H]^+$: 644,45.

Ejemplo 298: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-etoxicarbonil-etilsulfanil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5 **(Ejemplo 253). LC-MS (B):** $t_R = 1,22$ minutos; $[M+H]^+$: 658,52; $[M-H]^-$: 657,83.

Ejemplo 299: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-fenilsulfanil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 256). LC-MS (B): $t_R = 1,27$ minutos; $[M+H]^+$: 634,41.

10 Ejemplo 300: etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-bencilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 257). LC-MS (B): $t_R = 1,27$ minutos; $[M+H]^+$: 648,47; $[M-H]^-$: 581,50.

Ejemplo 301: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-etinil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 **(Ejemplo 258). 1H -RMN (CDCl₃):** 8,95 (d, 1H); 8,55 (br s, 2H); 8,05 (s, 1H); 7,55 (br s, 3H); 5,25 (m, 1H); 4,20 (q, 2H); 3,75 a 3,5 (m, 8H); 3,45 (s, 1H); 2,4 (m, 2H); 2,2 (m, 1H); 1,9 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,3 (t, 3H).

Ejemplo 302: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-prop-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 259). LC-MS (A): $t_R = 1,12$ minutos; $[M+H]^+$: 580,17; $[M-H]^-$: 578,50.

20 Ejemplo 303: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-but-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 260). LC-MS (A): $t_R = 1,16$ minutos; $[M+H]^+$: 594,71.

Ejemplo 304: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-pent-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 261). LC-MS (A): $t_R = 1,21$ minutos; $[M+H]^+$: 608,57; $[M-H]^-$: 606,49.

25 Ejemplo 305: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 262). LC-MS (A): $t_R = 1,20$ minutos; $[M+H]^+$: 608,36; $[M-H]^-$: 606,49.

Ejemplo 306: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 **(Ejemplo 263). LC-MS (A):** $t_R = 1,13$ minutos; $[M-H]^-$: 582,59.

Ejemplo 307: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 264). LC-MS (A): $t_R = 1,16$ minutos; $[M+H]^+$: 598,52; $[M-H]^-$: 596,58.

35 Ejemplo 308: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-pentil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 265). LC-MS (A): $t_R = 1,22$ minutos; $[M-H]^-$: 610,65.

Ejemplo 309: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-3-metil-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 266). LC-MS (A): $t_R = 1,19$ minutos; $[M-H]^-$: 610,65.

40 Ejemplo 310: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((Z)-3-hidroxi-but-1-enil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 267). LC-MS (A): $t_R = 1,18$ minutos; $[M+H]^+$: 596,38; $[M-H]^-$: 594,44.

Ejemplo 311: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-oxo-ciclohex-1-enil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

311.1. 1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-7-en-8-il éster de ácido trifluoro-metansulfónico:

5 Una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 7 ml) en THF (20 ml) se enfrió hasta -78 °C y se añadió 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (1 g) en THF (7 ml) lentamente. La mezcla se agitó durante 2 horas 30 a -78 °C. Se añadió lentamente N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (2,45 g) en THF (8 ml). Se permitió que la temperatura aumente hasta 0 °C. Se agitó aún más a 0 °C durante 2 horas. Se retiró el disolvente mediante evaporación (temperatura del baño de agua: 25 °C) y se secó a lto vacío. El producto crudo se empleó sin mayor purificación.

10 1H -RMN ($CDCl_3$): 7,05 (m, 4H); 5,6 (s, 1H); 3,9 (s, 4H); 2,5 (s, 2H); 2,3 (s, 2H); 1,8 (m, 2H).

311.2. 8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-7-eno:

15 Se disolvieron el intermedio 311.1 (922 mg), bis(pinacolato)diboro (894 mg), cloro(1,1'-bis(difenilfosfina) ferrocen) paladio (II) aducto diclorometano (78 mg) y acetato de potasio (941 mg) DMSO anhidro bajo argón y se sometió a reflujo durante 48 horas. Después de enfriar, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EA. Las fases orgánicas se lavaron con una solución de NaCl, se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación. El compuesto se empleó en la etapa siguiente sin mayor purificación ni caracterización.

311.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-7-en-8-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

20 Se disolvieron el intermedio 311.2 (1 mmol), etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico (1 mmol, 560 mg), tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio (0,025 mmol, 23 mg) y trifenilfosfina (0,2 mmol, 55 mg) en tolueno (1,2 ml), EtOH (0,3 ml) y una solución 1 M de carbonato de sodio (0,3 ml). La mezcla se sometieron a reflujo durante 48 horas bajo argón. Después de enfriar, se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación. Mediante cromatografía de columna (EA/Hept 1/2 a 1/0) se obtuvieron 155 mg del compuesto deseado.

LC-MS (A): $t_R = 1,33$ minutos; $[M+H]^+$: 664,27.

311.4. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-oxo-ciclohex-1-enil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Se disolvió el intermedio 311.3 (30 mg) en dioxano (0,4 ml) y la solución se enfrió hasta 5 °C. Se añadió una mezcla de ácido sulfúrico (50 ml) y agua (50 ml) y la mezcla se agitó aún más a 5 °C durante 15 minutos. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EA. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación para obtener el compuesto deseado (25 mg).

LC-MS (A): $t_R = 1,26$ minutos; $[M+H]^+$: 620,28; $[M-H]^-$: 618,48.

35 311.5. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-oxo-ciclohex-1-enil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 311.4 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando TLC preparativa (EA).

LC-MS (A): $t_R = 1,03$ minutos; $[M+H]^+$: 564,23; $[M-H]^-$: 562,36.

40 Ejemplo 312: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-oxo-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

312.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

45 Se hidrogenó el intermedio 311.3 (40 mg) en EtOH (1 ml) con dióxido de platino (10 mg) durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de celite y se sometieron a evaporación. El secado a alto vacío produjo 38 mg del producto deseado.

LC-MS (A): $t_R = 1,32$ minutos; $[M+H]^+$: 666,35.

312.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-oxo-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 311, etapa 311.4, empleando el intermedio 312.1 para reemplazar al intermedio 311.3.

5 LC-MS (C): $t_R = 1,06$ minutos; $[M+H]^+$: 622,20.

312.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-oxo-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 312.2 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando TLC preparativa (EA).

LC-MS (C): $t_R = 0,91$ minutos; $[M+H]^+$: 566,15.

Ejemplo 313: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-hidroxi-ciclohex-1-enil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 El compuesto del ejemplo 311 (20 mg) se disolvió en MeOH (0,4 ml) enfriado a hielo y se añadió NaBH_4 (1,4 mg). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EA. La fase acuosa se acidifica con una solución 2 M de HCl (0,2 ml) y se extrajo nuevamente con EA. Las últimas fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación. Mediante TLC preparativa (EA/MeOH, 9/1) se obtuvieron 3 mg del compuesto deseado.

LC-MS (C): $t_R = 0,87$ minutos; $[M+H]^+$: 566,12.

20 Ejemplo 314: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-hidroxi-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 313, empleando el compuesto del ejemplo 312 para reemplazar aquel del ejemplo 311.

LC-MS (C): $t_R = 0,86$ minutos; $[M+H]^+$: 568,16.

25 Los compuestos de los ejemplos 315 y 316 se prepararon empleando procedimientos análogos a los de los ejemplos indicados entre paréntesis, salvo que la última etapa del ejemplo correspondiente no se lleva a cabo.

Ejemplo 315: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-oxo-ciclohex-1-enil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 311). LC-MS (A): $t_R = 1,26$ minutos; $[M+H]^+$: 620,28; $[M-H]^-$: 618,48.

30 Ejemplo 316: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-oxo-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 312). LC-MS (C): $t_R = 1,06$ minutos; $[M+H]^+$: 622,20.

Ejemplo 317: sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 317.1. etil éster del ácido 4-(4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

40 Se disolvieron el intermedio 48.1 (50 mg), (S)-3-hidroxi-pirrolidina (15,5 mg) y DIPEA (30 μl) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la que se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación para producir 54 mg del compuesto deseado crudo.

LC-MS (B): $t_R = 1,10$ minutos; $[M+H]^+$: 611,27.

317.2. etil éster del ácido 4-(4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

45 Se añadió NaH (4,3 mg) a una solución del intermedio 317.1 (54 mg) en THF (1 ml). Después de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añadió yoduro de metilo (7 μl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante toda la noche y se detuvo la reacción con MeOH. Se extrajo con agua/DCM. La fase orgánica se retiró mediante evaporación y se purifica mediante LC-MS preparativa (III).

LC-MS (C): $t_R = 1,07$ minutos; $[M+H]^+$: 625,25.

5 317.3. sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 317.2 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (III).

LC-MS (B): $t_R = 1,03$ minutos; $[M+H]^+$: 569,43.

10 Ejemplo 318: sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

318.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.1, empleando (S)-(+)-2-amino-1-propanol para reemplazar la (S)-3-hidroxi-pirrolidina.

LC-MS (B): $t_R = 1,09$ minutos; $[M+H]^+$: 599,31.

318.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.2, empleando el intermedio 318.1 para reemplazar al intermedio 317.1.

LC-MS (C): $t_R = 1,05$ minutos; $[M+H]^+$: 613,23.

318.3. sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.3, empleando el intermedio 318.2 para reemplazar al intermedio 317.2.

LC-MS (B): $t_R = 1,02$ minutos; $[M+H]^+$: 557,45.

Ejemplo 319: sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-metoxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 319.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.1, empleando 4-hidroxipiperidina para reemplazar la (S)-3-hidroxi-pirrolidina.

LC-MS (B): $t_R = 1,11$ minutos; $[M+H]^+$: 625,42.

35 319.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-metoxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.2, empleando el intermedio 319.1 para reemplazar al intermedio 317.1.

LC-MS (C): $t_R = 1,08$ minutos; $[M+H]^+$: 639,28.

40 319.3. sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-metoxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.3, empleando el intermedio 319.2 para reemplazar al intermedio 317.2.

LC-MS (B): $t_R = 1,04$ minutos; $[M+H]^+$: 583,25.

Ejemplo 320: sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

320.1. etil éster del ácido 4-(4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.1, empleando (R)-3-hidroxipirrolidina para reemplazar la (S)-3-hidroxipirrolidina.

LC-MS (B): $t_R = 1,11$ minutos; $[M+H]^+$: 611,21.

320.2. etil éster del ácido 4-(4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.2, empleando el intermedio 320.1 para reemplazar al intermedio 317.1.

LC-MS (C): $t_R = 1,07$ minutos; $[M+H]^+$: 625,25.

320.3. sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.3, empleando el intermedio 320.2 para reemplazar al intermedio 317.2.

LC-MS (B): $t_R = 1,03$ minutos; $[M+H]^+$: 569,17.

Ejemplo 321: sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 20 321.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.1, empleando (R)-(-)-2-amino-1-propanol para reemplazar la (S)-3-hidroxipirrolidina.

LC-MS (B): $t_R = 1,09$ minutos; $[M+H]^+$: 599,43.

- 25 321.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.2, empleando el intermedio 321.1 para reemplazar al intermedio 317.1.

LC-MS (C): $t_R = 1,04$ minutos; $[M+H]^+$: 613,22.

- 30 321.3. sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.3, empleando el intermedio 321.2 para reemplazar al intermedio 317.2.

LC-MS (B): $t_R = 1,01$ minutos; $[M+H]^+$: 557,58.

- 35 Ejemplo 322: sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoximetil-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

322.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.1, empleando 2-(hidroximetil)-piperidina para reemplazar la (S)-3-hidroxipirrolidina.

LC-MS (B): $t_R = 1,15$ minutos; $[M+H]^+$: 639,47.

322.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoximetil-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.2, empleando el intermedio 322.1 para reemplazar al intermedio 317.1.

LC-MS (C): $t_R = 1,11$ minutos; $[M+H]^+$: 653,28.

5 322.3. sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoximetil-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.3, empleando el intermedio 322.2 para reemplazar al intermedio 317.2.

LC-MS (B): $t_R = 1,08$ minutos; $[M+H]^+$: 597,42.

10 Ejemplo 323: sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

323.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.1, empleando L-prolinol para reemplazar la (S)-3-hidroxi-pirrolidina.

15 LC-MS (B): $t_R = 1,14$ minutos; $[M+H]^+$: 625,24.

323.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.2, empleando el intermedio 323.1 para reemplazar al intermedio 317.1.

20 LC-MS (C): $t_R = 1,10$ minutos; $[M+H]^+$: 639,28.

323.3. sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.3, empleando el intermedio 323.2 para reemplazar al intermedio 317.2.

25 LC-MS (B): $t_R = 1,06$ minutos; $[M+H]^+$: 583,24.

Ejemplo 324: sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

324.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.1, empleando D-prolinol para reemplazar la (S)-3-hidroxi-pirrolidina.

LC-MS (B): $t_R = 1,14$ minutos; $[M+H]^+$: 625,22.

324.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.2, empleando el intermedio 324.1 para reemplazar al intermedio 317.1.

LC-MS (C): $t_R = 1,09$ minutos; $[M+H]^+$: 639,28.

324.3. sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.3, empleando el intermedio 324.2 para reemplazar al intermedio 317.2.

LC-MS (B): $t_R = 1,06$ minutos; $[M+H]^+$: 583,30.

Ejemplo 325: clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-2-fenil-

pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

325.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.1, empleando 2-amino-2-metil-1-propanol para reemplazar la (S)-3-hidroxipirrolidina y llevando a cabo la reacción a 60 °C en lugar de a temperatura ambiente.

LC-MS (C): $t_R = 1,00$ minuto; $[M+H]^+$: 613,21.

325.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.2, empleando el intermedio 325.1 para reemplazar al intermedio 317.1. El compuesto se purifica empleando LC-MS preparativa (IV) en lugar de (III).

LC-MS (B): $t_R = 1,19$ minutos; $[M+H]^+$: 627,29.

15 325.3. clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 325.2 para reemplazar al intermedio 1.8, y llevando a cabo el siguiente procedimiento. Los residuos se disolvieron en DCM. La solución se lavó con una solución 1 M de NaOH, se secó (Na_2SO_4) y se sometieron a evaporación. El residuo se redisuelve en una solución 3 M de HCl en EA y el disolvente se retiró mediante evaporación, produciendo la sal clorhidrato del compuesto deseado.

LC-MS (B): $t_R = 1,05$ minutos; $[M+H]^+$: 571,15.

Ejemplo 326: clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4,5-dihidro-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

25 326.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4,5-dihidro-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.1, empleando 2-pirazolina para reemplazar la (S)-3-hidroxipirrolidina y llevando a cabo la reacción a 60 °C en lugar de a temperatura ambiente.

LC-MS (B): $t_R = 1,18$ minutos; $[M+H]^+$: 594,26.

30 326.2. clorhidrato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4,5-dihidro-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 326.1 para reemplazar al intermedio 1.8, llevando a cabo el siguiente procedimiento. El residuo se disolvió en DCM. La solución se lavó con una solución 1 M de NaOH, se secó (Na_2SO_4) y se sometieron a evaporación. El residuo se redisuelve en una solución 3 M de HCl en EA y se retiró el disolvente mediante evaporación, produciendo la sal clorhidrato del compuesto deseado.

LC-MS (B): $t_R = 1,02$ minutos; $[M+H]^+$: 538,16.

Ejemplo 327: sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

40 327.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.1, empleando 2-metil-2-imidazolina para reemplazar la (S)-3-hidroxipirrolidina, llevando a cabo la reacción a 60 °C en lugar de a temperatura ambiente.

45 LC-MS (B): $t_R = 0,86$ minutos; $[M+H]^+$: 608,32.

327.2. sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-2-fenil-

pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 326, etapa 326.2, empleando el intermedio 327.1 para reemplazar al intermedio 326.1. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (I).

5 LC-MS (B): $t_R = 0,73$ minutos; $[M+H]^+$: 552,15.

Ejemplo 328: sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-[1,2,4]triazol-1-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

328.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-[1,2,4]triazol-1-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 238, etapa 238.1, empleando 1,2,4-triazol para reemplazar al imidazol y llevando a cabo la reacción a 70 °C en lugar de a temperatura ambiente. El compuesto se purifica mediante LC-MS preparativa (III).

LC-MS (C): $t_R = 1,17$ minutos; $[M+H]^+$: 593,24.

15 328.2. sal formato de etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-[1,2,4]triazol-1-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 326, etapa 326.2, empleando el intermedio 328.1 para reemplazar al intermedio 326.1. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (III).

LC-MS (B): $t_R = 0,99$ minutos; $[M+H]^+$: 537,36.

20 Ejemplo 329: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-metil-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

329.1. 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-metil-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico etil éster de ácido:

25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 238, etapa 238.1, empleando 4-metilpirazol para reemplazar el imidazol.

LC-MS (B): $t_R = 1,27$ minutos; $[M+H]^+$: 606,24.

329.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-metil-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 329.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (III).

LC-MS (B): $t_R = 1,13$ minutos; $[M+H]^+$: 549,98.

Ejemplo 330: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-metil-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 330.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-metil-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 238, etapa 238.1, empleando 3-metilpirazol para reemplazar al imidazol.

LC-MS (B): $t_R = 1,26$ minutos; $[M+H]^+$: 606,24.

40 330.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-metil-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 326, etapa 326.2, empleando el intermedio 330.1 para reemplazar al intermedio 326.1. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (III).

45 LC-MS (B): $t_R = 1,12$ minutos; $[M+H]^+$: 550,14.

Ejemplo 331: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-[1,2,3]triazol-1-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

331.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 48.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (C): $t_R = 0,92$ minutos; $[M+H]^+$: 504,21.

331.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-carboxi-2-[(2-fenil-6-[1,2,3]triazol-1-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 Se añadió 1H-1,2,3-triazol (34,5 mg) a una suspensión de NaH (20 mg) en DMF anhidro (2 ml) a temperatura ambiente. Después de 5 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añadió el intermedio 331.1 (50 mg). Se permitió que la mezcla se agite a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución de NH_4Cl y la mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación. El compuesto se purifica mediante LC-MS preparativa (III).

- 15 LC-MS (C): $t_R = 0,91$ minutos; $[M+H]^+$: 537,39.

Ejemplo 332: etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-(4-butil-[1,2,3]triazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

332.1. etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-azido-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 20 A una solución del intermedio 48.1 (150 mg) en DMF (3 ml) se le agrega, a 0 °C, NaN_3 (50 mg). Se permitió que la mezcla de reacción se entibie hasta temperatura ambiente y se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. Se vierte en agua y se extrajo con Et_2O . Se lavaron las fases orgánicas con una solución de NaCl, se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación para obtener 80 mg del compuesto deseado.

LC-MS (C): $t_R = 1,08$ minutos; $[M+H]^+$: 567,36.

- 25 332.2. etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-(4-butil-[1,2,3]triazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 30 Se suspenden el intermedio 332.1 (80 mg) y 1-hexina (16 μ l) en una mezcla 1:1 de agua y t-butanol (1 ml). Se añadió ácido ascórbico (27,3 mg), seguido de sulfato de cobre (II) pentahidrato (7 mg). La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió una solución de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se lavaron con una solución de NaCl, se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación. Mediante TLC preparativa (EA/Hept 3/7 a 1/1) del producto crudo se obtuvieron 22 mg del compuesto deseado.

LC-MS (C): $t_R = 1,14$ minutos; $[M+H]^+$: 649,30.

332.3. etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-(4-butil-[1,2,3]triazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 332.2 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (IV).

LC-MS (C): $t_R = 1,01$ minutos; $[M+H]^+$: 593,16.

- 40 Ejemplo 333: sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-amino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

333.1. etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-amino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 45 Se disolvió el intermedio 48.1 (4,9 g) en MeOH (15 ml) y en una solución 7 M de amonio en MeOH (15 ml). La mezcla se calienta hasta 90 °C en un horno de micro ondas (Emrys Optimiser, Biotage) durante toda la noche. Se añadió DCM. La solución orgánica se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se sometieron a evaporación. Mediante cromatografía de columna (EA/Hept 1/1 a 1/0) se obtuvieron 3,03 g del compuesto deseado.

LC-MS (C): $t_R = 0,96$ minutos; $[M+H]^+$: 541,13.

333.2. sal triflato de etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-amino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 333.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

5 LC-MS (C): $t_R = 0,80$ minutos; $[M+H]^+$: 485,03.

Ejemplo 334: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(ciclohexanocarbonil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

10 Se disolvieron el intermedio 333.1 (70 mg) y cloruro de ácido ciclohexancarboxílico (1 eq) en piridina (0,5 ml) y la mezcla se calienta hasta 70 °C durante toda la noche. La mezcla se sometieron a evaporación y el residuo se redissuelve en TFA (1 ml). Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, se retiró el disolvente y el residuo se purifica empleando LC-MS preparativa (IV).

LC-MS (C): $t_R = 0,97$ minutos; $[M+H]^+$: 595,32.

Ejemplo 335: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-((2-fenil-6-[(tiofen-2-carbonil)-amino]-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 334, empleando cloruro de 2-tiofencarbonilo para reemplazar al cloruro de ácido ciclohexancarboxílico.

LC-MS (C): $t_R = 0,94$ minutos; $[M+H]^+$: 595,22.

Ejemplo 336: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-((6-[(furan-2-carbonil)-amino]-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 334, empleando cloruro de 2-furoilo para reemplazar al cloruro de ácido ciclohexancarboxílico.

LC-MS (C): $t_R = 0,91$ minutos; $[M+H]^+$: 579,25.

Ejemplo 337: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-fenilacetilamino-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 334, empleando cloruro de fenilacetilo para reemplazar al cloruro de ácido ciclohexancarboxílico.

LC-MS (C): $t_R = 0,94$ minutos; $[M+H]^+$: 603,28.

Ejemplo 338: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(3-fenil-propionilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 334, empleando cloruro de 3-fenilpropionilo para reemplazar al cloruro de ácido ciclohexancarboxílico.

LC-MS (C): $t_R = 0,99$ minutos; $[M+H]^+$: 617,55.

Ejemplo 339: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-ciclopentil-propionilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 334, empleando cloruro de 3-ciclopentilpropionilo para reemplazar al cloruro de ácido ciclohexancarboxílico, empleando LC-MS preparativa (IV) en lugar de (III).

LC-MS (C): $t_R = 1,00$ minuto; $[M+H]^+$: 609,35.

40 Ejemplo 340: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2,2-dimetil-propionilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 334, empleando cloruro de pivaloilo para reemplazar al cloruro de ácido ciclohexancarboxílico.

LC-MS (C): $t_R = 0,94$ minutos; $[M+H]^+$: 569,30.

Ejemplo 341: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(2-propil-pentanoilamino)-pirimidin-4-carbonil]-

amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 334, empleando cloruro de 2,2-din-propilacetilo para reemplazar al cloruro de ácido ciclohexancarboxílico.

LC-MS (C): $t_R = 1,02$ minutos; $[M+H]^+$: 611,40.

- 5 Ejemplo 342: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-benzoilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 334, empleando cloruro de benzoilo para reemplazar al cloruro de ácido ciclohexancarboxílico.

LC-MS (C): $t_R = 0,94$ minutos; $[M+H]^+$: 589,26.

- 10 Ejemplo 343: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-ciclopentil-acetilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 334, empleando cloruro de ciclopentilacetilo para reemplazar al cloruro de ácido ciclohexancarboxílico.

LC-MS (C): $t_R = 0,97$ minutos; $[M+H]^+$: 595,32.

- 15 Ejemplo 344: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoxi-acetilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 334, empleando cloruro de metoxiacetilo para reemplazar al cloruro de ácido ciclohexancarboxílico.

LC-MS (C): $t_R = 0,87$ minutos; $[M+H]^+$: 557,27.

- 20 Ejemplo 345: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(ciclobutancarboxil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 334, empleando cloruro de ácido ciclobutancarboxílico para reemplazar al cloruro de ácido ciclohexancarboxílico.

LC-MS (C): $t_R = 0,92$ minutos; $[M+H]^+$: 567,28.

- 25 Ejemplo 346: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(ciclopentancarboxil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 334, empleando cloruro de ácido ciclopentancarboxílico para reemplazar al cloruro de ácido ciclohexancarboxílico, empleando LC-MS preparativa (IV) en lugar de (III).

- 30 LC-MS (C): $t_R = 0,94$ minutos; $[M+H]^+$: 581,29.

Ejemplo 347: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(pentanoilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 334, empleando cloruro de valerilo para reemplazar al cloruro de ácido ciclohexancarboxílico.

- 35 LC-MS (C): $t_R = 0,96$ minutos; $[M+H]^+$: 569,38.

Ejemplo 348: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-metil-butirilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 334, empleando cloruro de isovalerilo para reemplazar al cloruro de ácido ciclohexancarboxílico.

- 40 LC-MS (C): $t_R = 0,94$ minutos; $[M+H]^+$: 569,29.

Ejemplo 349: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(ciclopropanocarboxil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 334, empleando cloruro de ácido

ciclopropancarboxílico para reemplazar al cloruro de ácido ciclohexancarboxílico.

LC-MS (C): $t_R = 0,89$ minutos; $[M+H]^+$: 553,28.

Ejemplo 350: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-acetilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 334, empleando cloruro de acetilo para reemplazar al cloruro de ácido ciclohexancarboxílico, empleando LC-MS preparativa (IV) en lugar de (II).

LC-MS (C): $t_R = 0,84$ minutos; $[M+H]^+$: 527,27.

Ejemplo 351: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-butirilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 334, empleando cloruro de butirilo para reemplazar al cloruro de ácido ciclohexancarboxílico.

LC-MS (C): $t_R = 0,91$ minutos; $[M+H]^+$: 555,28.

Ejemplo 352: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-isobutirilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 334, empleando cloruro de isobutirilo para reemplazar al cloruro de ácido ciclohexancarboxílico.

LC-MS (C): $t_R = 0,90$ minutos; $[M+H]^+$: 555,29.

Ejemplo 353: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-propionilamino-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 334, empleando cloruro de propionilo para reemplazar al cloruro de ácido ciclohexancarboxílico.

LC-MS (C): $t_R = 0,87$ minutos; $[M+H]^+$: 541,28.

Ejemplo 354: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(propan-1-sulfonilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 25 Se añadió el intermedio 333.1 (100 mg) a una suspensión de NaH (11 mg) en THF anhidro (0,5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió cloruro de 1-propansulfonilo (26,4 mg) disuelto en THF (0,5 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante toda la noche. La mezcla se sometió a evaporación y el residuo se redisuelve en TFA (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la remoción del disolvente, el producto crudo se purifica mediante LC-MS preparativa (III) para obtener 30 mg del compuesto deseado.

LC-MS (C): $t_R = 0,90$ minutos; $[M+H]^+$: 591,47.

Ejemplo 355: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-etansulfonilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 354, empleando cloruro de etansulfonilo para reemplazar al cloruro de 1-propansulfonilo.

LC-MS (C): $t_R = 0,87$ minutos; $[M+H]^+$: 577,36.

Ejemplo 356: 4-((S)-2-[(6-bencensulfonilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico etil éster de ácido:

- 40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 354, empleando cloruro de bencensulfonilo para reemplazar al cloruro de 1-propansulfonilo.

LC-MS (C): $t_R = 0,93$ minutos; $[M+H]^+$: 625,35.

Ejemplo 357: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(propan-2-sulfonilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 354, empleando 2-propansulfonilo

para reemplazar al cloruro de 1-propansulfonilo.

LC-MS (C): $t_R = 0,90$ minutos; $[M+H]^+$: 591,40.

Ejemplo 358: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-oxo-4H-piridin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 331, etapa 331.2, empleando 4-piridinol para reemplazar al 1H-1,2,3-triazol. El producto crudo se purifica directamente empleando LC-MS preparativa (II).

LC-MS (C): $t_R = 0,89$ minutos; $[M+H]^+$: 563,53.

- 10 Ejemplo 359: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

359.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 331, etapa 331.2, empleando el intermedio 48.1 para reemplazar al intermedio 331.1, 3-metil-3-pirazoline-5-one para reemplazar al 1H-1,2,3-triazole. Sin embargo, el compuesto se purifica empleando una columna de cromatografía (EA/Hept 3/7).

LC-MS (C): $t_R = 1,01$ minutos; $[M+H]^+$: 622,08.

359.2. etil éster del ácido 4-((S)-carboxi-2-[[6-(3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 359.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (I).

LC-MS (C): $t_R = 0,87$ minutos; $[M+H]^+$: 565,97.

Ejemplo 360: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-1-metil-propilsulfanil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 25 360.1. 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-butan-2-tiol:

- 30 Se añadió 2,6-lutidina (163 μ l) a una solución de 3-mercapto-2-butanol (68 mg) en DCM (5 ml) y la mezcla se enfrió hasta -20 °C. Se añadió lentamente *terc*-butildimetilsilil trifluorometansulfonato (163 μ l) y se agitó durante 1 hora a -20 °C. Se añadieron otros 163 μ l del reactivo sililo y se permitió que la mezcla se entibie hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se sometieron a evaporación y se empleó sin mayor purificación ni caracterización.

360.2. etil éster del ácido 4-[(S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-propilsulfanil]-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 247, etapa 247.1, empleando el intermedio 360.1 para reemplazar al 1-propanetiol y llevando a cabo la reacción a temperatura ambiente en lugar de a 0 °C.

LC-MS (C): $t_R = 1,28$ minutos; $[M+H]^+$: 744,45.

360.3. etil éster del ácido 4-[(S)-2-[[6-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-propilsulfanil]-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 360.2 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (B): $t_R = 1,30$ minutos; $[M+H]^+$: 688,38.

360.4. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-1-metil-propilsulfanil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 45 Se disolvió el intermedio 360.3 (63 mg) en THF (1 ml) y se añadió una solución 1 M de TBAF en THF (356 μ l). Después de agitar durante 48 horas a temperatura ambiente, la mezcla se sometieron a evaporación, y el residuo

se redisuelve en una solución DCM/NH₄Cl. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se sometieron a evaporación. Mediante LC-MS preparativa (III) se obtuvieron 14 mg del compuesto deseado.

LC-MS (C): t_R = 0,91 minutos; [M+H]⁺: 574,31.

5 Ejemplo 361: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-{{6-(2-hidroxi-propilsulfanil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil}-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

361.1. 2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-propan-1-tiol:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 360, etapa 360.1, empleando 1-mercapto-2-propanol para reemplazar al 3-mercapto-2-butanol.

10 361.2. etil éster del ácido 4-[(S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-{{6-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-propilsulfanil]-2-fenil-pirimidin-4-carbonil}-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 360, etapa 360.2, empleando el intermedio 361.1 para reemplazar al intermedio 360.1.

LC-MS (C): t_R = 1,27 minutos; [M+H]⁺: 730,43.

15 361.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-{{6-(2-hidroxi-propilsulfanil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil}-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 361.2 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (II).

LC-MS (B): t_R = 0,98 minutos; [M+H]⁺: 560,20.

20 Ejemplo 362: etil éster del ácido 4-[(S)-2-{{6-[(bencil-metil-amino)-metil]-2-fenil-pirimidin-4-carbonil}-amino)-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

362.1. metil éster del ácido 6-formil-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:

25 Una mezcla del intermedio 86.1 (5 g) y dióxido de selenio (¿Cuánto?) en dioxano se sometieron a reflujo durante toda la noche. Se filtró a través de Celite y se sometieron a evaporación. Mediante cromatografía de columna (EA/Hept 1/9) se obtuvieron 4 g del producto deseado.

LC-MS (C): t_R = 0,74 minutos; [M+H₂O+H]⁺: 261,21.

362.2. metil éster del ácido 6-hidroximetil-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:

30 Se disolvió el intermedio 362.1 (1,57 g) en MeOH/DCM (31 ml/4 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió, poco a poco, NaBH₄ (62 mg). Después de 1 hora 30 de agitación a 0 °C, se añadieron agua y una solución 1 M de HCl, y los disolventes orgánicos se retiraron. La solución remanente se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se lavaron con una solución de NaCl, se secaron (Na₂SO₄) y se sometió a evaporación para obtener 1,57 g del producto deseado.

LC-MS (C): t_R = 0,81 minutos; [M+H]⁺: 244,97.

362.3. metil éster del ácido 6-clorometil-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 23, etapa 23.2, empleando el intermedio 362.2 para reemplazar al intermedio 23.1.

LC-MS (C): t_R = 0,99 minutos; [M+H]⁺: 262,95.

362.4. ácido 6-clorometil-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 86, etapa 86.2, empleando el intermedio 362.3 para reemplazar al intermedio 86.1.

40 LC-MS (C): t_R = 0,88 minutos; [M+H]⁺: 248,93.

362.5. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-{{6-clorometil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil}-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.1, empleando el

intermedio 362.4 para reemplazar Z-(L)Glu(OtBu)-OH, y empleando el intermedio 1.2 para reemplazar la 1-etoxicarbonilpiperazina y empleando DCM como disolvente.

LC-MS (C): $t_R = 1,08$ minutos; $[M+H]^+$: 574,34.

- 5 362.6. etil éster del ácido 4-[(S)-2-[[6-[(bencil-metil-amino)-metil]-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

Se disolvió el intermedio 362.5 (70 mg) en THF (1 ml) y se añadió N-bencilmetilamina (121 mg). La mezcla se calienta hasta 100 °C en un tubo sellado hasta que la reacción se completa, y se sometieron a evaporación. El residuo se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La solución se evaporó parcialmente y se purifica empleando LC-MS preparativa (I) para obtener 31 mg del compuesto deseado.

- 10 LC-MS (C): $t_R = 0,79$ minutos; $[M+H]^+$: 603,18.

Ejemplo 363: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-etoxicarbonil-piperidin-1-ilmetil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 362, etapa 362.6, empleando isonipecotato de etilo para reemplazar la N-bencilmetilamina.

- 15 LC-MS (C): $t_R = 0,76$ minutos; $[M+H]^+$: 639,22.

Ejemplo 364: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 362, etapa 362.6, empleando L-prolinol para reemplazar la N-bencilmetilamina.

- 20 LC-MS (C): $t_R = 0,72$ minutos; $[M+H]^+$: 583,17.

Ejemplo 365: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-metoxicarbonil-piperidin-1-ilmetil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 362, etapa 362.6, empleando isonipecotato de metilo para reemplazar la N-bencilmetilamina.

- 25 LC-MS (C): $t_R = 0,74$ minutos; $[M+H]^+$: 625,19.

Ejemplo 366: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 362, etapa 362.6, empleando 3-hidroxipiperidina para reemplazar la N-bencilmetilamina.

- 30 LC-MS (C): $t_R = 0,70$ minutos; $[M+H]^+$: 583,20.

Ejemplo 367: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-metil-piperidin-1-ilmetil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 362, etapa 362.6, empleando 2-(hidroximetil)piperidina para reemplazar la N-bencilmetilamina.

- 35 LC-MS (C): $t_R = 0,72$ minutos; $[M+H]^+$: 597,18.

Ejemplo 368: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-morfolin-4-ilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 362, etapa 362.6, empleando morfolina para reemplazar la N-bencilmetilamina.

- 40 LC-MS (C): $t_R = 0,71$ minutos; $[M+H]^+$: 569,17.

Ejemplo 369: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 362, etapa 362.6, empleando (R)-3-pirrolidinol para reemplazar la N-bencilmetilamina.

LC-MS (C): $t_R = 0,69$ minutos; $[M+H]^+$: 569,16.

Ejemplo 370: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-piperidin-1-ilmetil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 362, etapa 362.6, empleando piperidina para reemplazar la N-bencilmetilamina.

LC-MS (C): $t_R = 0,74$ minutos; $[M+H]^+$: 567,20.

Ejemplo 371: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 362, etapa 362.6, empleando 2,6-dimetilmorfolina para reemplazar la N-bencilmetilamina.

LC-MS (C): $t_R = 0,74$ minutos; $[M+H]^+$: 597,19.

Ejemplo 372: etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-((6-[(etil-metil-amino)-metil]-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 362, etapa 362.6, empleando etilmetilamina para reemplazar la N-bencilmetilamina.

LC-MS (C): $t_R = 0,72$ minutos; $[M+H]^+$: 541,17.

Ejemplo 373: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-dietilaminometil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 362, etapa 362.6, empleando dietilamina para reemplazar la N-bencilmetilamina.

LC-MS (C): $t_R = 0,74$ minutos; $[M+H]^+$: 555,17.

Ejemplo 374: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-pirrolidin-1-ilmetil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 362, etapa 362.6, empleando pirrolidina para reemplazar la N-bencilmetilamina.

LC-MS (C): $t_R = 0,72$ minutos; $[M+H]^+$: 553,13.

Ejemplo 375: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-etansulfonilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 375.1. 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-etilsulfanilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico etil éster de ácido:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 331, etapa 331.2, empleando el intermedio 362.5 para reemplazar al intermedio 331.1, empleando etanotiol para reemplazar el 1H-1,2,3-triazol, llevando a cabo la reacción a 0 °C en lugar de a temperatura ambiente.

LC-MS (A): $t_R = 1,34$ minutos; $[M+H]^+$: 600,26.

35 375.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-etansulfonilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

40 Se añadió MCPBA (49 mg) a una solución fría a hielo del intermedio 375.1 (60 mg) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas, luego a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió una solución de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con EA. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se sometieron a evaporación. Mediante TLC preparativa (CHCl₃/MeOH 9/1) se obtuvieron 48 mg del producto deseado.

LC-MS (A): $t_R = 1,16$ minutos; $[M+H]^+$: 630,39.

375.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-etansulfonilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el

intermedio 375.2 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando TLC preparativa (DCM/MeOH/AcOH 9/1/0,1).

LC-MS (B): $t_R = 0,96$ minutos; $[M+H]^+$: 576,22.

5 Ejemplo 376: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-fenilsulfanilmetil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

376.1. 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-etilsulfanilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico etil éster de ácido:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 331, etapa 331.2, empleando el intermedio 362.5 para reemplazar al intermedio 331.1, empleando tiofenol para reemplazar al 1H-1,2,3-triazol y comenzando la reacción a 0 °C en lugar de a temperatura ambiente y continuándola durante toda la noche a temperatura ambiente. Además, el compuesto se purifica empleando TLC preparativa (EA/Hept 1/1).

LC-MS (B): $t_R = 1,27$ minutos; $[M+H]^+$: 648,56.

376.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-fenilsulfanilmetil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 376.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (III).

LC-MS (B): $t_R = 1,13$ minutos; $[M+H]^+$: 592,32.

20 Ejemplo 377: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bencensulfonilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

377.1. etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bencensulfonilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 375, etapa 375.2, empleando el intermedio 376.1 para reemplazar al intermedio 375.1.

25 LC-MS (B): $t_R = 1,19$ minutos; $[M+H]^+$: 678,35.

377.2. etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bencensulfonilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 377.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (III).

LC-MS (B): $t_R = 1,13$ minutos; $[M+H]^+$: 592,32.

Ejemplo 378: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentilsulfanilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 378.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentilsulfanilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 376, etapa 376.1, empleando ciclopentiltiol para reemplazar al tiofenol.

LC-MS (B): $t_R = 1,29$ minutos; $[M+H]^+$: 640,46.

40 378.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentilsulfanilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 378.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (III).

LC-MS (B): $t_R = 1,15$ minutos; $[M+H]^+$: 584,35.

45 Ejemplo 379: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentansulfonilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-

amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

379.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentansulfonilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 375, etapa 375.2, empleando el intermedio 378.1 para reemplazar al intermedio 375.1.

LC-MS (B): $t_R = 1,20$ minutos; $[M+H]^+$: 670,39.

379.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentansulfonilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 379.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (III).

LC-MS (B): $t_R = 1,05$ minutos; $[M+H]^+$: 624,32.

Ejemplo 380: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-tiofen-3-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

15 Se disolvieron el intermedio 331.1 (50 mg), ácido 3-tiofenborónico (12,7 mg), tetrakis(trifenilfosfine)paladio (5,3 mg) y fosfato de potasio (42 mg) en dioxano anhidro (1,5 ml) bajo argón. La mezcla se sometieron a reflujo durante 4 horas, se filtró a través de Celite y se sometieron a evaporación. Mediante LC-MS preparativa (IV) se obtuvieron 2 mg del compuesto deseado.

LC-MS (C): $t_R = 0,98$ minutos; $[M+H]^+$: 552,33.

20 Ejemplo 381: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 380, empleando ácido 2-metoxifenilborónico para reemplazar al ácido 3-tiofenborónico.

LC-MS (C): $t_R = 1,00$ minuto; $[M+H]^+$: 576,38.

25 Ejemplo 382: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-metansulfonil-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 380, empleando ácido 4-(metansulfonil)fenilborónico para reemplazar al ácido 3-tiofenborónico.

LC-MS (C): $t_R = 0,94$ minutos; $[M+H]^+$: 624,45.

30 Ejemplo 383: etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-(4-acetil-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 380, empleando ácido 4-acetilfenilborónico para reemplazar al ácido 3-tiofenborónico.

LC-MS (C): $t_R = 1,00$ minuto; $[M+H]^+$: 588,47.

35 Ejemplo 384: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-fluoro-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 380, empleando ácido 2-fluorofenilborónico para reemplazar al ácido 3-tiofenborónico.

LC-MS (C): $t_R = 1,00$ minuto; $[M+H]^+$: 564,32.

40 Ejemplo 385: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-ciano-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 380, empleando ácido 3-cianofenilborónico para reemplazar al ácido 3-tiofenborónico.

LC-MS (C): $t_R = 0,99$ minutos; $[M+H]^+$: 571,31.

Ejemplo 386: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-fluoro-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 380, empleando ácido 3-fluorofenilborónico para reemplazar al ácido 3-tiofenborónico.

5 LC-MS (C): $t_R = 1,01$ minutos; $[M+H]^+$: 564,32.

Ejemplo 387: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-metoxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 380, empleando ácido 4-metoxifenilborónico para reemplazar al ácido 3-tiofenborónico.

10 LC-MS (C): $t_R = 1,02$ minutos; $[M+H]^+$: 576,41.

Ejemplo 388: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-furan-3-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 380, empleando ácido 3-furanborónico para reemplazar al ácido 3-tiofenborónico.

15 LC-MS (C): $t_R = 0,97$ minutos; $[M+H]^+$: 536,35.

Ejemplo 389: etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 380, empleando ácido 3,4-metilenedioxifenilborónico para reemplazar al ácido 3-tiofenborónico.

20 LC-MS (C): $t_R = 1,01$ minutos; $[M+H]^+$: 590,31.

Ejemplo 390: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-metoxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 380, empleando ácido 3-metoxifenilborónico para reemplazar al ácido 3-tiofenborónico.

25 LC-MS (C): $t_R = 1,02$ minutos; $[M+H]^+$: 576,41.

Ejemplo 391: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-hidroximetil-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 380, empleando ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico para reemplazar al ácido 3-tiofenborónico.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 9,15 (d, 1H); 8,60 (m, 2H); 8,35 (s, 1H); 8,25 (m, 2H); 7,65 (m, 2H); 7,50 (m, 3H); 5,30 (m, 1H); 4,75 (s, 2H); 4,15 (q, 2H); 3,8 a 3,5 (m, 9H); 2,50 (m, 2H); 2,2 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 1,25 (t, 3H).

Ejemplo 392: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-tiofen-2-il-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 380, empleando ácido 2-tiofenborónico para reemplazar al ácido 3-tiofenborónico.

LC-MS (C): $t_R = 1,00$ minuto; $[M+H]^+$: 552,32.

Ejemplo 393: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-ciano-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 380, empleando ácido 4-cianofenilborónico para reemplazar al ácido 3-tiofenborónico.

LC-MS (C): $t_R = 1,01$ minutos; $[M+H]^+$: 571,37.

Ejemplo 394: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-cloro-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 380, empleando ácido 3-clorofenilborónico para reemplazar al ácido 3-tiofenborónico.

LC-MS (C): $t_R = 1,03$ minutos; $[M+H]^+$: 580,28.

5 Ejemplo 395: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bifenil-4-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 380, empleando ácido 4-bifenilborónico para reemplazar el ácido 3-tiofenborónico.

LC-MS (C): $t_R = 1,10$ minutos; $[M+H]^+$: 622,40.

10 Ejemplo 396: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 380, empleando 4,4,5,5-tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolano para reemplazar al ácido 3-tiofenborónico.

LC-MS (C): $t_R = 0,94$ minutos; $[M+H]^+$: 536,35.

15 Ejemplo 397: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-((E)-stiril)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 380, empleando ácido trans-2-fenilvinilborónico para reemplazar el ácido 3-tiofenborónico.

LC-MS (C): $t_R = 1,04$ minutos; $[M+H]^+$: 572,45.

20 Ejemplo 398: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 380, empleando ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico para reemplazar el ácido 3-tiofenborónico.

LC-MS (C): $t_R = 1,06$ minutos; $[M+H]^+$: 614,39.

25 Ejemplo 399: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-piridin-3-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

399.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-piridin-3-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Se disolvieron el intermedio 48.1 (100 mg), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (5 mg) y una solución 2 M de carbonato de potasio (2 equivalentes) en 1,2-dimetoxietano (1 ml) bajo argón. Se añadió ácido piridin-3-borónico en EtOH (1 ml) y la mezcla se sometieron a reflujo durante 2 horas, se filtró empleando Celite y se sometieron a evaporación para proveer 53 mg del compuesto deseado crudo.

LC-MS (C): $t_R = 0,99$ minutos; $[M+H]^+$: 603,04.

399.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-piridin-3-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 399.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (V).

LC-MS (C): $t_R = 0,80$ minutos; $[M+H]^+$: 546,97.

40 Ejemplo 400: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-piridin-4-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

400.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-piridin-4-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 399, etapa 399.1, empleando ácido piridin-4-borónico para reemplazar al ácido piridin-3-borónico.

LC-MS (C): $t_R = 0,99$ minutos; $[M+H]^+$: 603,60.

400.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-piridin-4-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 400.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (V).

LC-MS (C): $t_R = 0,80$ minutos; $[M+H]^+$: 546,97.

Ejemplo 401: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-tiazol-2-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 401.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-tiazol-2-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Se disolvieron el intermedio 48.1 (50 mg), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (10 mg) y 2-tributilestaniltiazol (99 mg) en tolueno (2 ml) bajo argón. La mezcla se sometieron a reflujo durante 3 horas, se filtró y se sometieron a evaporación. Mediante TLC preparativa (EA/Hept 5/3) se obtuvieron 52 mg del compuesto deseado.

- 15 LC-MS (B): $t_R = 1,22$ minutos; $[M+H]^+$: 609,33.

401.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-tiazol-2-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 399.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

- 20 LC-MS (B): $t_R = 1,05$ minutos; $[M+H]^+$: 553,22.

Ejemplo 402: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-acetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

402.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-etoxi-vinil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 401, etapa 401.1, empleando 1-(etoxivinil)-tributilestaño para reemplazar el 2-tributilestaniltiazol. Sin embargo, el compuesto se purifica empleando una columna de cromatografía (EA/Hept 1/1).

LC-MS (B): $t_R = 1,25$ minutos; $[M+H]^+$: 596,19.

- 30 402.2. etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-acetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

El intermedio 402.1 (160 mg) se disolvió en acetona (1,3 ml) y en una solución 1 M de HCl (0,32 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se extrajo con EA. Las fases orgánicas se lavaron con una solución de NaHCO_3 , se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación para producir 200 mg del compuesto deseado.

- 35 LC-MS (B): $t_R = 1,18$ minutos; $[M+H]^+$: 568,16.

402.3. etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-acetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 402.2 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el compuesto se cristaliza con Et_2O .

- 40 LC-MS (B): $t_R = 1,02$ minutos; $[M+H]^+$: 512,15.

Ejemplo 403: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-hidroxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

403.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-hidroxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 45 El intermedio 402.2 (50 mg) se disolvió en MeOH (0,8 ml) y se añadió NaBH_4 (6,6 mg) a 0 °C. Después de 2 horas a

0 °C, se añadieron agua y EA. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se sometieron a evaporación para producir 42 mg del producto deseado.

LC-MS (B): t_R = 1,10 minutos; [M+H]⁺: 570,15.

5 403.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-hidroxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 244, etapa 244.2, empleando el intermedio 403.1 para reemplazar al intermedio 244.1 y empleando LC-MS preparativa (II) para reemplazar la LC-MS preparativa (III).

LC-MS (B): t_R = 0,95 minutos; [M+H]⁺: 514,18.

10 Ejemplo 404: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-metoxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

404.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-metoxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.2, empleando el intermedio 403.1 para reemplazar al intermedio 317.1, Sin embargo, no se lleva a cabo una purificación.

LC-MS (B): t_R = 1,18 minutos; [M+H]⁺: 582,45.

404.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-metoxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 404.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando una LC-MS preparativa (III).

LC-MS (B): t_R = 1,02 minutos; [M+H]⁺: 528,15.

Ejemplo 405: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-etoxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

25 405.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-etoxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Se disolvió el intermedio 402.1 (50 mg) en EtOH (3 ml) y se añadió Pd(OH)₂ (10 mg). Después de agitar bajo hidrógeno durante 42 horas, la suspensión se filtró y la solución se evaporó para producir 45 mg del compuesto deseado.

30 LC-MS (B): t_R = 1,20 minutos; [M+H]⁺: 620,28.

405.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-etoxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 405.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando una LC-MS preparativa (III).

LC-MS (B): t_R = 1,04 minutos; [M+H]⁺: 542,09.

Ejemplo 406: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

40 406.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Se disolvió el intermedio 402.2 (50 mg) en Et₂O (0,2 ml) a -20 °C y se añadió una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en Et₂O (60 µl). Luego se permitió que la mezcla se entibie hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadieron una solución de NH₄Cl y EA, la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se sometieron a evaporación para producir 49 mg del compuesto deseado.

45 LC-MS (B): t_R = 1,13 minutos; [M+H]⁺: 583,91.

406.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 244, etapa 244.2, empleando el intermedio 406.1 para reemplazar al intermedio 244.1 y empleando una LC-MS preparativa (II) para reemplazar la LC-MS preparativa (III).

LC-MS (B): $t_R = 0,97$ minutos; $[M+H]^+$: 528,28.

Ejemplo 407: etil éster del ácido 4-((S)-4-etoxicarbonil-2-[[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

10 El compuesto del ejemplo 406 (900 mg) se disolvió en EtOH (30 ml) y se añadió H₂SO₄ (0,75 ml) concentrado. La mezcla se calienta hasta 60 °C durante 2 horas y se sometieron a evaporación. El residuo se redissuelve en EA/agua. La fase orgánica se lavó con una solución de NaCl, se secó (Na₂SO₄) y se sometieron a evaporación. Mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH 9/1) seguida de LC-MS preparativa (III) se obtuvieron 272 mg del producto deseado.

LC-MS (B): $t_R = 1,11$ minutos; $[M+H]^+$: 556,23.

15 Ejemplo 408: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

408.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-vinil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 401, etapa 401.1, empleando tributilvinilestaño para reemplazar al 2-tributilestaniltiazol. Sin embargo, el compuesto se purifica empleando una columna de cromatografía (EA/Hept 1/1).

LC-MS (B): $t_R = 1,19$ minutos; $[M+H]^+$: 552,32.

408.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

25 Se añadió una solución 1 M de BH₃ en THF (0,28 ml) a una solución a -10 °C del intermedio 408.1 (340 mg) en THF (0,1 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a -10 °C y durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió una mezcla de una solución 6 M de NaOH (115 µl) y peróxido de hidrógeno (189 µl) en EtOH (0,5 ml) y la solución resultante se agitó 50 °C durante 24 horas. Se añadió una solución de Na₂CO₃ y EA. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se sometió a evaporación. Mediante LC-MS preparativa (III) se obtiene una mezcla de ambos regioisómeros que se separaron mediante TLC preparativa (EA/Hept 5/1) para obtener 16 mg del compuesto deseado.

LC-MS (B): $t_R = 1,07$ minutos; $[M+H]^+$: 570,26.

408.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 244, etapa 244.2, empleando el intermedio 408.2 para reemplazar al intermedio 244.1 y empleando LC-MS preparativa (II) para reemplazar la LC-MS preparativa (III).

LC-MS (C): $t_R = 0,81$ minutos; $[M+H]^+$: 514,07.

40 Ejemplo 409: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

409.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.2, empleando el intermedio 408.2 para reemplazar al intermedio 317.1.

45 LC-MS (B): $t_R = 1,04$ minutos; $[M+H]^+$: 584,10.

409.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 409.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (II).

LC-MS (B): $t_R = 1,00$ minuto; $[M+H]^+$: 528,56.

- 5 Ejemplo 410: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

410.1. etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-bencensulfonil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 Se añadió MCPBA (684 mg) a una solución a 0 °C del intermedio 256.1 (800 mg) en DCM (40 ml). Después de 30 minutos de agitación a 0 °C, se permitió que la mezcla se entibie hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió una solución de Na₂CO₃ y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se sometieron a evaporación. (¿Resultado?)

LC-MS (B): $t_R = 1,18$ minutos; $[M+H]^+$: 666,25.

- 15 410.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-oxo-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Se añadió ciclohexanona (156 µl) a una suspensión de NaH (24 mg) en THF (2,25 ml). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se añadieron nuevamente NaH (24 mg) y ciclohexanona (156 µl). Después de 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con agua/DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se sometieron a evaporación. Mediante LC-MS preparativa (V) se obtuvieron 75 mg del compuesto deseado.

- 20 LC-MS (B): $t_R = 1,28$ minutos; $[M+H]^+$: 622,36.

410.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 403, etapa 403.1, empleando el intermedio 410.2 para reemplazar al intermedio 402.2.

- 25 LC-MS (B): $t_R = 1,17$ minutos; $[M+H]^+$: 624,36.

410.4. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 410.3 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (III).

LC-MS (B): $t_R = 1,05$ minutos; $[M+H]^+$: 568,21.

Ejemplo 411: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoxi-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 35 411.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoxi-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.2, empleando el intermedio 410.3 para reemplazar al intermedio 317.1. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (V).

LC-MS (B): $t_R = 1,19$ minutos; $[M+H]^+$: 639,10.

- 40 411.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoxi-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 411.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (III).

- 45 LC-MS (B): $t_R = 1,03$ minutos; $[M+H]^+$: 580,27.

Ejemplo 412: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-ciclopentil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

412.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-oxo-ciclopentil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 410, etapa 410.2, empleando ciclopentanona para reemplazar la ciclohexanona. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (V).

LC-MS (C): $t_R = 1,06$ minutos; $[M+H]^+$: 608,80.

- 10 412.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-ciclopentil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 410, etapa 410.3, empleando el intermedio 412.1 para reemplazar al intermedio 410.2.

LC-MS (C): $t_R = 1,04$ minutos; $[M+H]^+$: 610,05.

- 15 412.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-ciclopentil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 412.2 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (III).

LC-MS (B): $t_R = 1,03$ minutos; $[M+H]^+$: 554,15.

- 20 Ejemplo 413: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

413.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-oxo-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 410, etapa 410.2, empleando acetona para reemplazar la ciclohexanona. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (IV).

LC-MS (C): $t_R = 1,01$ minutos; $[M+H]^+$: 582,09.

413.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 410, etapa 410.3, empleando el intermedio 413.1 para reemplazar al intermedio 410.2.

LC-MS (C): $t_R = 0,98$ minutos; $[M+H]^+$: 584,05.

413.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 413.2 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (III).

LC-MS (B): $t_R = 0,96$ minutos; $[M+H]^+$: 528,11.

- 40 Ejemplo 414: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

414.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 317, etapa 317.2, empleando el intermedio 413.2 para reemplazar al intermedio 317.1.

- 45 LC-MS (B): $t_R = 1,20$ minutos; $[M+H]^+$: 598,27.

414.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 414.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (III).

LC-MS (B): $t_R = 1,05$ minutos; $[M+H]^+$: 542,17.

Ejemplo 415: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

415.1. 3,6-dihidro-2H-piran-4-il éster de ácido trifluoro-metansulfónico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 311, etapa 311.1, empleando tetrahidro-4H-piran-4-ona para reemplazar la 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona.

1H -RMN ($CDCl_3$): 6,80 (m, 4H); 5,6 (s, 1H); 4,00 (m, 2H); 3,85 (m, 2H); 3,65 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,75 (s, 3H).

415.2. 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano:

15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 311, etapa 311.2, empleando el intermedio 415.1 para reemplazar al intermedio 311.1. El compuesto se empleó en la siguiente etapa sin mayor purificación o caracterización.

415.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 86, etapa 86.1, empleando el intermedio 415.2 para reemplazar al ácido fenilborónico y empleando el intermedio 48.1 para reemplazar al ácido metil éster 2-cloro-6-metil-pirimidin-4-carboxílico. Sin embargo, el producto se purifica empleando TLC preparativa (EA/Hept 1/2).

LC-MS (A): $t_R = 1,30$ minutos; $[M+H]^+$: 606,63.

25 415.4. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 415.3 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (III).

LC-MS (A): $t_R = 1,06$ minutos; $[M+H]^+$: 551,90.

30 Ejemplo 416: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

416.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 312, etapa 312.1, empleando el intermedio 415.3 para reemplazar al intermedio 311.3.

LC-MS (A): $t_R = 1,28$ minutos; $[M+H]^+$: 610,44.

416.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 416.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,03$ minutos; $[M+H]^+$: 554,19.

Ejemplo 417: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-etoxicarbonil-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

417.1. etil éster del ácido 2-trifluorometansulfoniloxi-ciclohex-1-encarboxílico:

Una solución 1,6 M de *n*-butillitio en hexano (2,6 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió en diisopropilamina (0,6 ml) en THF (5 ml). La mezcla se entibia hasta $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (1,39 ml) en THF (5 ml), seguida de etil 2-ciclohexanonacarboxilato (623 μl) en THF (3 ml). La mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas y se añadió *N*-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (1,5 g) en THF (5 ml). Se permitió que la mezcla se entibie hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y sea agitada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 horas. El disolvente se retiró mediante evaporación y el producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna (EA/Hept 1/3) para obtener 1,09 g del compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 4,20 (q, 2H); 2,45 (m, 2H); 2,40 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,25 (t, 3H).

417.2. 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano:

10 Se disolvieron el intermedio 417.1 (151 mg), bis(pinacolato)diboro (142 mg), bis(trifenilfosfin) paladio (II) dicloruro (11 mg), trifenilfosfina (8 mg) y K_2CO_3 (104 mg) en dioxano anhidro (3 ml) bajo argón y se sometieron a reflujo durante toda la noche. Después de enfriar, se añadió una solución de NaCl y la mezcla se extrajo con Hept. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación. El compuesto se empleó en la siguiente etapa sin mayor purificación ni caracterización.

15 417.3. etil éster del ácido 4-((*S*)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-etoxicarbonil-ciclohex-1-enil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 311, etapa 311.3, empleando el intermedio 417.2 para reemplazar al intermedio 311.2. Sin embargo, el compuesto se purifica empleando una columna de cromatografía (EA/Hept 1/2 a 1/1).

20 LC-MS (A): $t_R = 1,38$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 676,39.

417.4. etil éster del ácido 4-((*S*)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-etoxicarbonil-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

25 El intermedio 417.3 (41 mg), 20 % de hidróxido de paladio en carbón (21 mg), NaHCO_3 (6,1 mg) se agitaron en EtOH (72 μl) y THF (0,192 ml) bajo hidrógeno durante 48 horas. La mezcla se filtró a través de celite y se sometieron a evaporación para producir 28 mg del producto deseado.

LC-MS (A): $t_R = 1,41$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 680,41.

417.5. etil éster del ácido 4-((*S*)-4-carboxi-2-[[6-(2-etoxicarbonil-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 417.4 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,20$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 624,29.

Ejemplo 418: etil éster del ácido 4-((*S*)-4-carboxi-2-[[6-(1-oxi-piridin-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 418.1. 4-((*S*)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-oxi-piridin-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico etil éster de ácido:

Se añadió MCPBA (43 mg) a una solución del intermedio 399.1 (100 mg) en DCM (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución de NaHCO_3 y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se sometieron a evaporación para obtener 80 mg del producto deseado.

LC-MS (C): $t_R = 1,08$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 619,30.

40 418.2. etil éster del ácido 4-((*S*)-4-carboxi-2-[[6-(1-oxi-piridin-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 418.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el compuesto se cristaliza en MeOH.

LC-MS (C): $t_R = 0,87$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 563,23.

45 Ejemplo 419: etil éster del ácido 4-((*S*)-4-carboxi-2-[[6-((*E*)-2-etoxicarbonil-vinil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

419.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((E)-2-etoxicarbonil-vinil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5 Al intermedio 48.1 (1 g), paladio (II) acetato (20 mg), tri-(orto-tolil)-fosfina (54,5 mg), DIPEA (614 μ l), y etil acrilato (1,94 ml) se añadió MeCN bajo argón. La mezcla se calienta durante toda la noche a 100 °C, se filtró a través de Celite y se sometieron a evaporación. Mediante cromatografía de columna (EA/Hept 3/7) se obtuvieron 250 mg del producto deseado.

LC-MS (C): t_R = 1,10 minutos; [M+H]⁺: 624,07.

419.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((E)-2-etoxicarbonil-vinil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 419.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (III).

LC-MS (C): t_R = 0,96 minutos; [M+H]⁺: 568,01.

15 Ejemplo 420: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

420.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 419, etapa 419.1, empleando 4-penten-1-ol para reemplazar el etil acrilato y NEt₃ para reemplazar el DIPEA, calentándose la reacción a 120 °C durante 48 horas. Sin embargo, el compuesto se purifica empleando una columna de cromatografía (EA/Hept 1/1).

LC-MS (C): t_R = 1,04 minutos; [M+H]⁺: 610,59.

420.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 420.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (II).

LC-MS (C): t_R = 0,91 minutos; [M+H]⁺: 554,04.

Ejemplo 421: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((E)-4-hidroxi-but-1-enil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 420, etapa 420.1, empleando 4-buten-1-ol para reemplazar el 4-penten-1-ol. Después de enfriar, se añadió TFA y, después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite y se sometieron a evaporación. El compuesto se purifica empleando LC-MS preparativa (III).

LC-MS (C): t_R = 0,84 minutos; [M+H]⁺: 540,29.

35 Ejemplo 422: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-2-metil-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

422.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metil-3-oxo-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 420, etapa 420.1, empleando 2-metil-2-propen-1-ol para reemplazar el 4-penten-1-ol.

LC-MS (C): t_R = 1,05 minutos; [M+H]⁺: 596,07.

422.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-2-metil-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

45 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 403, etapa 403.1, empleando el intermedio 422.1 para reemplazar al intermedio 402.2, llevando a cabo la reacción a temperatura ambiente. Sin embargo, el compuesto se purifica empleando una columna de cromatografía (EA/Hept 3/7).

LC-MS (C): $t_R = 1,00$ minuto; $[M+H]^+$: 598,07.

422.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-2-metil-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 422.2 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando TLC preparativa (DCM/MeOH 97/3).

LC-MS (C): $t_R = 0,87$ minutos; $[M+H]^+$: 542,43.

Ejemplo 423: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(tetrahydro-furan-3-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 423.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4,5-dihidro-furan-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 419, etapa 419.1, empleando 2,3-dihidrofuran para reemplazar el etil acrilato y empleando NEt_3 de manera adicional al DIPEA (misma cantidad molar). Sin embargo, el compuesto se purifica empleando una columna de cromatografía (EA/Hex 1/1).

- 15 LC-MS (C): $t_R = 1,08$ minutos; $[M+H]^+$: 594,09.

423.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-(tetrahydro-furan-3-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.2, empleando el intermedio 423.1 para reemplazar al intermedio 1.1. Sin embargo, el compuesto se purifica empleando una columna de cromatografía (EA/Hex 3/7 a 1/1).

LC-MS (C): $t_R = 1,07$ minutos; $[M+H]^+$: 596,05.

423.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(tetrahydro-furan-3-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 423.2 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando TLC preparativa (EA/Hept 1/1).

LC-MS (C): $t_R = 0,91$ minutos; $[M+H]^+$: 541,49.

Ejemplo 424: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((E)-2-dimetilcarbamoil-vinil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 30 424.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((E)-2-dimetilcarbamoil-vinil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 419, etapa 419.1, empleando N,N-dimetilacrilamida para reemplazar el etil acrilato, llevándose a cabo la reacción a 100 °C durante 48 horas.

LC-MS (C): $t_R = 1,04$ minutos; $[M+H]^+$: 623,63.

- 35 424.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((E)-2-dimetilcarbamoil-vinil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 424.1 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (C): $t_R = 0,89$ minutos; $[M+H]^+$: 567,55.

- 40 Ejemplo 425: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-ciano-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 45 Se suspenden KCN (129 mg), el intermedio 331.1 (200 mg), tetrakis(trifenilfosfin) paladio (229 mg) y CuI (75,6 mg) en MeCN (1 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante toda la noche y se filtró a través de celite. Se añadió agua/EA. La fase orgánica se lavó con una solución de NaCl, se secó ($MgSO_4$) y se sometieron a evaporación. Mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH 97/3) seguida de LC-MS preparativa (I) se

obtuvieron 37 mg del compuesto deseado.

LC-MS (C): $t_R = 0,93$ minutos; $[M+H]^+$: 495,46.

Ejemplo 426: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5 426.1. metil éster del ácido 6-(1-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:

A magnesio (9,5 mg) en THF (1 ml) se añadió bromoetano (28 μ l) a temperatura ambiente (2-3 gotas), luego, a reflujo (algunas gotas), luego gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta hasta reflujo por 15 minutos, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución de bromuro de etil magnesio que se obtiene se añadió a una solución a -78 °C del intermedio 362.1 (90 mg) en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 horas. Se añadió una solución 1 M de HCl y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$) y se sometió a evaporación para obtener 15 mg del producto deseado.

10

1H -RMN ($CDCl_3$): 8,5 (m, 2H); 7,85 (s, 1H); 7,5 (m, 3H); 4,80 (m, 1H); 4,05 (s, 3H); 3,80 (br s, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 1,00 (t, 3H).

426.2. ácido 6-(1-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:

15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 86, etapa 86.2, empleando el intermedio 426.1 para reemplazar al intermedio 86.1.

LC-MS (C): $t_R = 0,81$ minutos; $[M+H]^+$: 259,17.

426.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 86, etapa 86.3, empleando el intermedio 426.2 para reemplazar al intermedio 86.2, y disolviendo el intermedio 1.2 en DCM. No se practican más etapas y el compuesto se purifica empleando TLC preparativa (EA/Hept 1/1).

LC-MS (C): $t_R = 1,03$ minutos; $[M+H]^+$: 584,43.

25 426.4. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 426.3 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (III).

LC-MS (C): $t_R = 0,87$ minutos; $[M+H]^+$: 528,10.

30 Ejemplo 427: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-hidroxi-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

427.1. metil éster del ácido 6-(1-hidroxi-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:

35 Se preparó el reactivo de Grignard empleando un procedimiento análogo al del ejemplo 426, etapa 426.1, empleando bromopropano (387 μ l) para reemplazar el bromoetano y empleando Et_2O (5 ml) en lugar de THF. La solución de bromuro de propil magnesio se añadió a una solución a -20 °C del intermedio 362.1 (200 mg) en Et_2O (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 1 hora. Se permitió que la mezcla se entibie hasta 0 °C y se añadieron 0,5 equivalentes de bromuro de propil magnesio. Después de 1 hora a 0 °C, se añadió una solución 1 M de HCl y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$) y se sometió a evaporación. Mediante cromatografía de columna (DCM a DCM con 1% de MeOH) seguida de TLC preparativa (DCM con 0,5% de MeOH) se obtuvieron 17 mg del compuesto deseado.

40

LC-MS (C): $t_R = 0,95$ minutos; $[M+H]^+$: 287,22.

427.2. ácido 6-(1-hidroxi-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 86, etapa 86.2, empleando el intermedio 427.1 para reemplazar al intermedio 86.1.

45 LC-MS (C): $t_R = 0,86$ minutos; $[M+H]^+$: 273,20.

427.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-hidroxi-butiril)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 426, etapa 426.3, empleando el intermedio 427.2 para reemplazar al intermedio 426.2.

5 LC-MS (C): $t_R = 1,05$ minutos; $[M+H]^+$: 598,37.

427.4. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-hidroxi-butiril)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 427.3 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (III).

LC-MS (C): $t_R = 0,90$ minutos; $[M+H]^+$: 542,10.

Ejemplo 428: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(hidroxi-fenil-metil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

428.1. metil éster del ácido 6-(hidroxi-fenil-metil)-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:

15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 427, etapa 427.1, empleando bromobenceno para reemplazar el bromopropano. Sin embargo, el compuesto se purifica empleando una columna de cromatografía (DCM/hexano 9/1 a DCM).

LC-MS (C): $t_R = 0,96$ minutos; $[M+H]^+$: 321,18.

428.2. ácido 6-(hidroxi-fenil-metil)-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:

20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 86, etapa 86.2, empleando el intermedio 428.1 para reemplazar al intermedio 86.1.

LC-MS (C): $t_R = 0,88$ minutos; $[M+H]^+$: 307,15.

428.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(hidroxil-fenil-metil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

25 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 426, etapa 426.3, empleando el intermedio 428.2 para reemplazar al intermedio 426.2.

LC-MS (C): $t_R = 1,06$ minutos; $[M+H]^+$: 632,41.

428.4. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(hidroxil-fenil-metil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 428.3 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el compuesto formado es etil éster del ácido 4-{2-[[6-benzoil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico. Luego se lo reduce al compuesto deseado empleando procedimientos análogos a los del ejemplo 362, etapa 362.2. El compuesto se purifica empleando LC-MS preparativa (III).

35 LC-MS (C): $t_R = 0,91$ minutos; $[M+H]^+$: 576,1.

Ejemplo 429: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

429.1. ácido 6-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:

40 A una solución del intermedio 86.2 (300 mg) en THF (9 ml) se añadió gota a gota a una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de sodio a 0 °C en THF (3 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos a 0 °C y luego se lleva a -78 °C. Se añadió una solución de benzaldehído (356 µl) en THF (1 ml) gota a gota y la mezcla se agitó durante 4 horas a -78 °C. Se añadieron una solución de NH₄Cl y DCM. Las fases orgánicas se secaron (MgSO₄) y se sometió a evaporación para obtener 250 mg del compuesto deseado.

LC-MS (C): $t_R = 0,88$ minutos; $[M+H]^+$: 321,19.

45 429.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-

amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 108, etapa 108.1, empleando el intermedio 429.1 para reemplazar al intermedio 24.3 y empleando el intermedio 1.2 para reemplazar al intermedio 4.2.

5 LC-MS (C): $t_R = 1,05$ minutos; $[M+H]^+$: 646,36.

429.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 429.2 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el compuesto se purifica empleando una columna de cromatografía (EA/Hept 7/3).

LC-MS (C): $t_R = 0,92$ minutos; $[M+H]^+$: 590,04.

Ejemplo 430: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-etoximetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 El intermedio 362.5 (25 mg) se disolvió en MeCN (1 ml) y se añadió una solución al 20% de etanolato de sodio en EtOH (162 μ l). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución 1 M de HCl y se retiró el disolvente. El residuo se purifica empleando LC-MS preparativa (III) para obtener 11 mg del producto deseado.

LC-MS (C): $t_R = 0,91$ minutos; $[M+H]^+$: 528,11.

20 Ejemplo 431: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-trifluorometil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

431.1. 4-metil-2-fenil-6-trifluorometil-pirimidina:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.3, empleando 1,1,1-trifluoro-2,4-pentandiona para reemplazar el metil-4-metoxiacetato, evaporando la mezcla de reacción en lugar de filtrarla.

25 LC-MS (A): $t_R = 1,29$ minutos; $[M+H]^+$: 239,11.

431.2. ácido 2-fenil-6-trifluorometil-pirimidin-4-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 23, etapa 23.4, empleando el intermedio 431.1 para reemplazar al intermedio 23.3.

LC-MS (A): $t_R = 1,11$ minutos; $[M+H]^+$: 267,96.

30 431.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-trifluorometil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 108, etapa 108.1, empleando el intermedio 431.2 para reemplazar al intermedio 24.3 y empleando el intermedio 1.2 para reemplazar al intermedio 4.2. Sin embargo, el producto se purifica empleando TLC preparativa (EA/Hept 2/1) seguida de LC-MS preparativa (V).

LC-MS (A): $t_R = 1,33$ minutos; $[M+H]^+$: 592,36.

431.4. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-trifluorometil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

40 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 431.3 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (A): $t_R = 1,11$ minutos; $[M+H]^+$: 538,44.

Ejemplo 432: etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-*terc*-butil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

432.1. 5,5-dimetil-4-oxo-hex-2-inil éster de ácido acético:

Se agitaron cloruro de pivaloilo (612 μ l), acetato de propargilo (644 μ l), yoduro de cobre (12 mg) y bis-(trifenilfosfin) paladio(II)-dicloruro (9,1 mg) en NEt_3 (10 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió MeOH y la mezcla se sometieron a evaporación. El residuo se redissuelve en Et_2O y la suspensión resultante se filtró. La solución se lavó con una solución 1 M de HCl, agua, se secó (Na_2SO_4) y se sometieron a evaporación. Mediante cromatografía de columna (EA/Hept 1/3) se obtuvieron 343 mg del compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 4,85 (s, 2H); 2,15 (s, 3H); 1,20 (s, 9H).

432.2. 6-*terc*-butil-2-fenil-pirimidin-4-ilmetil éster del ácido acético:

Se sometió a reflujo el intermedio 432.1, (161 mg), benzamidina (212 mg) y carbonato de sodio (187 mg) en MeCN (5 ml) y agua (1 gota) durante 16 horas. Se añadió agua y se extrajo con Et_2O . La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se sometieron a evaporación. Mediante cromatografía de columna (EA/Hept 1/3) se obtuvieron 180 mg del compuesto deseado.

LC-MS (C): t_R = 1,11 minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 285,11.

432.3. (6-*terc*-butil-2-fenil-pirimidin-4-il)-metanol:

Se disolvieron el intermedio 432.2 (180 mg) y K_2CO_3 (175 mg) en MeOH/agua (8 ml/2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se retiró el MeOH mediante evaporación y el residuo se extrajo con EA. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se sometieron a evaporación para producir 155 mg del compuesto deseado.

LC-MS (A): t_R = 0,99 minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 243,09.

432.4. ácido 6-*terc*-butil-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 24, etapa 24.3, empleando el intermedio 432.3 para reemplazar al intermedio 24.2.

LC-MS (C): t_R = 0,98 minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 257,27.

432.5. etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-*terc*-butil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-*terc*-butiloxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.1, empleando el intermedio 432.4 para reemplazar Z-(L)Glu(OtBu)-OH, empleando el intermedio 1.2 para reemplazar la 1-etoxicarbonilpiperazina y empleando DIPEA como base.

LC-MS (C): t_R = 1,13 minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 582,33.

432.6. etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-*terc*-butil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 432.5 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (C): t_R = 0,99 minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 526,40.

Ejemplo 433: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-fenoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

433.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-fenoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Se disolvió fenol (199 mg) en DMF (3 ml) y se añadió NaH (81 mg). Después de 5 minutos, se añadió el intermedio 48.1 (215 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió Et_2O y la mezcla se lavó con una solución de NaHSO_4 , con una solución de NaOH, con una solución de NaCl, se secó (MgSO_4) y se sometieron a evaporación para producir 234 mg del compuesto deseado.

LC-MS (C): t_R = 1,10 minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 618,05.

433.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-fenoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 433.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS

preparativa (III).

LC-MS (C): $t_R = 0,97$ minutos; $[M+H]^+$: 561,98.

Ejemplo 434: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(piridin-3-iloxi)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 433, etapa 433.1, empleando 3-hidroxipiridina para reemplazar el fenol y empleando el intermedio 331.1 para reemplazar al intermedio 48.1. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (III).

LC-MS (C): $t_R = 0,89$ minutos; $[M+H]^+$: 563,53.

- 10 Ejemplo 435: ácido (S)-5-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperazin-1-il)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-pentanóico:

Se disolvió el intermedio 34.4 (50 mg) en THF (1,5 ml) y se añadió *terc*-butil isocianato (10 mg). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retira, el residuo se redissuelve en DCM/TFA (0,5 ml/0,5 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró y el residuo se purifica mediante LC-MS preparativa (IV).

- 15 LC-MS (C): $t_R = 1,00$ minuto; $[M+H]^+$: 581,16.

Ejemplo 436: ácido (S)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-(4-isopropilcarbamoil-piperazin-1-il)-5-oxo-pentanóico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 435, empleando isopropil isocianato para reemplazar al *terc*-butil isocianato. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (IV).

- 20 LC-MS (C): $t_R = 0,97$ minutos; $[M+H]^+$: 567,16.

Ejemplo 437: ácido (S)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-5-[4-(tiofen-2-carbonil)-piperazin-1-il]-pentanóico:

- 25 Se añadió HOBt (19 mg) a una solución de ácido tiofen-2-carboxílico (12 mg) en DCM (1 ml). Después de 15 minutos de agitación, se añadió EDCI (21,5 mg) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió el intermedio 34.4 (50 mg) disuelto en DCM (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se hace pasar a través de una columna ISOLUTE® SCX-2 SPE (eluyente: DCM) y la solución se evaporó. Se añadió TFA al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró y el residuo se purifica empleando LC-MS preparativa (IV).

LC-MS (C): $t_R = 1,00$ minuto; $[M+H]^+$: 592,09.

- 30 Ejemplo 438: ácido (S)-5-(4-ciclopentancarboxil-piperazin-1-il)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-pentanóico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 437, empleando ácido ciclopentancarboxílico para reemplazar el ácido tiofen-2-carboxílico. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (IV).

- 35 LC-MS (C): $t_R = 1,02$ minutos; $[M+H]^+$: 578,18.

Ejemplo 439: ácido (S)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-5-[4-(piperidin-1-carbonil)-piperazin-1-il]-pentanóico:

- 40 Se añadió cloruro de 1-piperidincarbonilo (27 mg) a una solución del intermedio 34.4 (50 mg) enfriado a hielo y DIPEA (32 μ l) en THF (1,5 ml). Después de 15 minutos de agitación a 0 °C, se permitió que la mezcla se entibie hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió TFA (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró y el residuo se purifica empleando LC-MS preparativa (IV).

LC-MS (C): $t_R = 1,02$ minutos; $[M+H]^+$: 593,17.

- 45 Los compuestos de los ejemplos 440 a 492 se prepararon empleando procedimientos análogos al del ejemplo que se indica entre paréntesis, salvo que la última etapa del ejemplo correspondiente no se lleva a cabo.

Ejemplo 440: etil éster del ácido 4-(4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 317). LC-MS (C): $t_R = 1,07$ minutos; $[M+H]^+$: 625,25.

Ejemplo 441: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 318). LC-MS (C): $t_R = 1,05$ minutos; $[M+H]^+$: 613,23.

- 5 Ejemplo 442: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-metoxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 319). LC-MS (C): $t_R = 1,08$ minutos; $[M+H]^+$: 639,28.

Ejemplo 443: etil éster del ácido 4-(4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 **(Ejemplo 320). LC-MS (C): $t_R = 1,07$ minutos; $[M+H]^+$: 625,25.**

Ejemplo 444: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 321). LC-MS (C): $t_R = 1,04$ minutos; $[M+H]^+$: 613,22.

- 15 Ejemplo 445: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoximetil-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 322). LC-MS (C): $t_R = 1,11$ minutos; $[M+H]^+$: 653,28.

Ejemplo 446: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 323). LC-MS (C): $t_R = 1,10$ minutos; $[M+H]^+$: 639,28.

- 20 Ejemplo 447: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 324). LC-MS (C): $t_R = 1,09$ minutos; $[M+H]^+$: 639,28.

Ejemplo 448: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 25 **(Ejemplo 325). LC-MS (B): $t_R = 1,19$ minutos; $[M+H]^+$: 627,29.**

Ejemplo 449: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4,5-dihidro-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 326). LC-MS (B): $t_R = 1,18$ minutos; $[M+H]^+$: 594,26.

- 30 Ejemplo 450: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 327). LC-MS (B): $t_R = 0,86$ minutos; $[M+H]^+$: 608,32.

Ejemplo 451: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-[1,2,4]triazol-1-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 328). LC-MS (C): $t_R = 1,17$ minutos; $[M+H]^+$: 593,24.

- 35 Ejemplo 452: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-metil-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 329). LC-MS (B): $t_R = 1,27$ minutos; $[M+H]^+$: 606,24.

Ejemplo 453: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-metil-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 40 **(Ejemplo 330). LC-MS (B): $t_R = 1,26$ minutos; $[M+H]^+$: 606,24.**

Ejemplo 454: etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-(4-butil-[1,2,3]triazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-

terc-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 332). LC-MS (C): $t_R = 1,14$ minutos; $[M+H]^+$: 649,30.

Ejemplo 455: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-amino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5 **(Ejemplo 333). LC-MS (C): $t_R = 0,96$ minutos; $[M+H]^+$: 541,13.**

Ejemplo 456: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 359). LC-MS (C): $t_R = 1,01$ minutos; $[M+H]^+$: 622,08.

10 Ejemplo 457: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-etansulfonilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 375). LC-MS (A): $t_R = 1,16$ minutos; $[M+H]^+$: 630,39.

Ejemplo 458: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-etilsulfanilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 376). LC-MS (B): $t_R = 1,27$ minutos; $[M+H]^+$: 648,56.

15 Ejemplo 459: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bencensulfonilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 377). LC-MS (B): $t_R = 1,19$ minutos; $[M+H]^+$: 678,35.

Ejemplo 460: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-ciclopentilsulfanilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

20 **(Ejemplo 378). LC-MS (B): $t_R = 1,29$ minutos; $[M+H]^+$: 640,46.**

Ejemplo 461: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-ciclopentansulfonilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 379). LC-MS (B): $t_R = 1,20$ minutos; $[M+H]^+$: 670,39.

25 Ejemplo 462: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-piridin-3-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 399). LC-MS (C): $t_R = 0,99$ minutos; $[M+H]^+$: 603,04.

Ejemplo 463: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-piridin-4-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 400). LC-MS (C): $t_R = 0,99$ minutos; $[M+H]^+$: 603,60.

30 Ejemplo 464: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-tiazol-2-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 401). LC-MS (B): $t_R = 1,22$ minutos; $[M+H]^+$: 609,33.

Ejemplo 465: etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-acetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 **(Ejemplo 402). LC-MS (B): $t_R = 1,18$ minutos; $[M+H]^+$: 568,16.**

Ejemplo 466: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-hidroxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 403). LC-MS (B): $t_R = 1,10$ minutos; $[M+H]^+$: 570,15.

40 Ejemplo 467: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-metoxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 404). LC-MS (B): $t_R = 1,18$ minutos; $[M+H]^+$: 582,45.

Ejemplo 468: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-etoxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 405). LC-MS (B): $t_R = 1,20$ minutos; $[M+H]^+$: 620,28.

5 Ejemplo 469: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 406). LC-MS (B): $t_R = 1,13$ minutos; $[M+H]^+$: 583,91.

Ejemplo 470: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 408). LC-MS (B): $t_R = 1,07$ minutos; $[M+H]^+$: 570,26.

10 Ejemplo 471: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 409). LC-MS (B): $t_R = 1,04$ minutos; $[M+H]^+$: 584,10.

Ejemplo 472: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 **(Ejemplo 410). LC-MS (B): $t_R = 1,17$ minutos; $[M+H]^+$: 624,36.**

Ejemplo 473: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoxi-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 411). LC-MS (B): $t_R = 1,19$ minutos; $[M+H]^+$: 639,10.

20 Ejemplo 474: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-ciclopentil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 412). LC-MS (C): $t_R = 1,04$ minutos; $[M+H]^+$: 610,05.

Ejemplo 475: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 413). LC-MS (C): $t_R = 0,98$ minutos; $[M+H]^+$: 584,05.

25 Ejemplo 476: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 414). LC-MS (B): $t_R = 1,20$ minutos; $[M+H]^+$: 598,27.

Ejemplo 477: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 **(Ejemplo 415). LC-MS (A): $t_R = 1,30$ minutos; $[M+H]^+$: 606,63.**

Ejemplo 478: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 416). LC-MS (A): $t_R = 1,28$ minutos; $[M+H]^+$: 610,44.

35 Ejemplo 479: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-etoxicarbonil-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 417). LC-MS (A): $t_R = 1,41$ minutos; $[M+H]^+$: 680,41.

Ejemplo 480: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-oxi-piridin-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 418). LC-MS (C): $t_R = 1,08$ minutos; $[M+H]^+$: 619,30.

40 Ejemplo 481: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((E)-2-etoxicarbonil-vinil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 419). LC-MS (C): $t_R = 1,10$ minutos; $[M+H]^+$: 624,07.

Ejemplo 482: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 420). LC-MS (C): $t_R = 1,04$ minutos; $[M+H]^+$: 610,59.

- 5 Ejemplo 483: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-2-metil-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 422). LC-MS (C): $t_R = 1,00$ minuto; $[M+H]^+$: 598,07.

Ejemplo 484: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-(tetrahydro-furan-3-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 **(Ejemplo 423). LC-MS (C): $t_R = 1,07$ minutos; $[M+H]^+$: 596,05.**

Ejemplo 485: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((E)-2-dimetilcarbamoil-vinil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 424). LC-MS (C): $t_R = 1,04$ minutos; $[M+H]^+$: 623,63.

- 15 Ejemplo 486: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 426). LC-MS (C): $t_R = 1,03$ minutos; $[M+H]^+$: 584,43.

Ejemplo 487: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-hidroxi-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 427). LC-MS (C): $t_R = 1,05$ minutos; $[M+H]^+$: 598,37.

- 20 Ejemplo 488: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(hidroxi-fenil-metil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 428). LC-MS (C): $t_R = 1,06$ minutos; $[M+H]^+$: 632,41.

Ejemplo 489: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 25 **(Ejemplo 429). LC-MS (C): $t_R = 1,05$ minutos; $[M+H]^+$: 646,36.**

Ejemplo 490: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-trifluorometil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 431). LC-MS (A): $t_R = 1,33$ minutos; $[M+H]^+$: 592,36.

- 30 Ejemplo 491: etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-*terc*-butil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-*terc*-butiloxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 432). LC-MS (C): $t_R = 1,13$ minutos; $[M+H]^+$: 582,33.

Ejemplo 492: etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-fenoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 433). LC-MS (C): $t_R = 1,10$ minutos; $[M+H]^+$: 618,05.

- 35 Ejemplo 493: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-oxi-piridin-2-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

493.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-oxi-piridin-2-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 40 Una solución del intermedio 48.1 (300 mg) en tolueno (3 ml) se ingresa mediante una jeringa en un matraz que contiene K_2CO_3 (212 mg), tri-(*terc*-butilfosfonio) tetrafluoroborato (23 mg), acetato de paladio(II) (28 mg) y N-óxido de piridina (203 mg) bajo argón. La mezcla se sometieron a reflujo durante 16 horas, se enfrió, se filtró empleando Celite y se sometieron a evaporación. Mediante cromatografía de columna (EA/Hept 3/7) se obtuvieron 110 mg del producto deseado.

¹H-RMN (CD₃OD): 9,25 (d, 1H); 9,2 (s, 1H); 8,60 (m, 2H); 8,45 (m, 2H); 7,65 (m, 2H); 7,50 (m, 3H); 5,20 (m, 1H); 4,15 (q, 2H); 3,8 a 3,5 (m, 8H); 2,40 (m, 2H); 2,2 (m, 1H); 2,05 (m, 1H); 1,4 (s, 9H); 1,25 (t, 3H).

493.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-oxi-piridin-2-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 493.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (II).

LC-MS (C): t_R = 0,85 minutos; [M+H]⁺: 563,20.

- 10 Ejemplo 494: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-oxi-piridin-4-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

494.1. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-oxi-piridin-4-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 418, etapa 418.1, empleando el intermedio 400.1 para reemplazar al intermedio 399.1.

- 15 LC-MS (C): t_R = 1,09 minutos; [M+H+CH₃CN]⁺: 660,31.

494.2. etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-oxi-piridin-4-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 20 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 494.1 para reemplazar al intermedio 1.8. Sin embargo, el producto se purifica empleando LC-MS preparativa (II).

LC-MS (C): t_R = 0,87 minutos; [M+H+CH₃CN]⁺: 605,21.

Ejemplo 495: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

495.1. metil éster del ácido 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-propiónico:

- 25 Se disolvieron metil 2,2-dimetil-3-hidroxiopropionato (1,32 g), cloruro de *terc*-butildimetilsililo (1,8 g), 4-dimetilaminopiridina (122 mg) y NEt₃ (1,67 ml) en DCM (100 ml) y se agitaron durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución de NaHSO₄, y la fase orgánica se lavó además con agua, se secó (Na₂SO₄) y se sometieron a evaporación. Mediante cromatografía de columna (EA/Hept 1/4) se obtuvieron 800 mg del compuesto deseado.

- 30 ¹H-RMN (CDCl₃): 3,65 (s, 3H); 3,55 (s, 2H); 1,15 (s, 6H); 0,85 (s, 9H); 0,0 (s, 6H).

495.2. ácido 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-propiónico:

Se disolvieron el intermedio 495.1 (800 mg) en una mezcla de THF (15 ml), MeOH (8 ml) y una solución 1 M de NaOH (10 ml). Después de 3 horas a reflujo, se añadieron Et₂O y una solución 1 M de HCl. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se sometieron a evaporación para producir 486 mg del producto deseado.

- 35 ¹H-RMN (CDCl₃): 3,50 (s, 2H); 1,10 (s, 6H); 0,80 (s, 9H); 0,0 (s, 6H).

495.3. cloruro de 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-propionilo:

Se disolvió el intermedio 495.2 (200 mg) en DCM (12 ml) y DMF (7 μl), y se añadió cloruro de oxalilo (365 μl). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, los disolventes se retiraron y el producto crudo se empleó en la siguiente etapa sin mayor caracterización o purificación.

- 40 495.4. éster de ácido acético 6-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-5,5-dimetil-4-oxo-hex-2-inil:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 432, etapa 432.1, empleando el intermedio 495.3 para reemplazar el cloruro de pivaloilo.

¹H-RMN (CDCl₃): 4,80 (s, 2H); 3,60 (s, 2H); 2,05 (s, 3H); 1,15 (s, 6H); 0,90 (s, 9H); 0,10 (s, 6H).

495.5. éster de ácido acético 6-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-1,1-dimetil-etil]-2-fenil-pirimidin-4-ilmetil:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 432, etapa 432.2, empleando el intermedio 495.4 para reemplazar al intermedio 432.1.

LC-MS (C): $t_R = 1,22$ minutos; $[M+H]^+$: 415,42.

495.6. {6-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-1,1-dimetil-etil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-metanol:

- 5 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 432, etapa 432.3, empleando el intermedio 495.5 para reemplazar al intermedio 432.2.

LC-MS (C): $t_R = 1,17$ minutos; $[M+H]^+$: 373,41.

495.7. ácido 6-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-1,1-dimetil-etil]-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:

- 10 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 24, etapa 24.3, empleando el intermedio 495.6 para reemplazar al intermedio 24.2.

1H -RMN ($CDCl_3$): 8,60 (br s, 2H); 8,15 (s, 1H); 7,60 (br s, 3H); 3,9 (s, 2H); 1,55 (s, 6H); 0,8 (s, 9H); 0,0 (s, 6H).

495.8. etil éster del ácido 4-((*S*)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-((6-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-1,1-dimetil-etil]-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 108, etapa 108.1, empleando el intermedio 495.7 para reemplazar al intermedio 24.3, llevándose a cabo la reacción a temperatura ambiente en vez de a 0 °C. Sin embargo, el compuesto se purifica empleando una columna de cromatografía (EA/Hept 1/1).

LC-MS (C): $t_R = 1,25$ minutos; $[M+H]^+$: 712,54.

495.9. etil éster del ácido 4-((*S*)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-((6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 20 Se disolvió el intermedio 495.8 (9 mg) en THF (0,5 ml) y se añadió una solución 1 M de TBAF en THF (25 μ l). Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, se añadió EA/ NH_4Cl . Después de la extracción, la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se sometieron a evaporación para proveer 12 mg del producto deseado.

LC-MS (C): $t_R = 1,03$ minutos; $[M+H]^+$: 598,32.

- 25 495.10. etil éster del ácido 4-((*S*)-4-carboxi-2-((6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa 1.9, empleando el intermedio 495.9 para reemplazar al intermedio 1.8.

LC-MS (C): $t_R = 0,89$ minutos; $[M+H]^+$: 542,22.

- 30 Los compuestos de los ejemplos 496 a 498 se prepararon empleando procedimientos análogos a los indicados en los ejemplos entre paréntesis, a excepción de que la última etapa del ejemplo correspondiente no se lleva a cabo.

Ejemplo 496: etil éster del ácido 4-((*S*)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-((6-(1-oxi-piridin-2-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 493). 1H -RMN (CD_3OD): 9,25 (d, 1H); 9,2 (s, 1H); 8,60 (m, 2H); 8,45 (m, 2H); 7,65 (m, 2H); 7,50 (m, 3H); 5,20 (m, 1H); 4,15 (q, 2H); 3,8 a 3,5 (m, 8H); 2,40 (m, 2H); 2,2 (m, 1H); 2,05 (m, 1H); 1,4 (s, 9H); 1,25 (t, 3H).

- 35 Ejemplo 497: etil éster del ácido 4-((*S*)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-((6-(1-oxi-piridin-4-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

(Ejemplo 494). LC-MS (C): $t_R = 1,09$ minutos; $[M+H+CH_3CN]^+$: 660,31.

Ejemplo 498: etil éster del ácido 4-((*S*)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-((6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 40 (Ejemplo 495). LC-MS (C): $t_R = 1,03$ minutos; $[M+H]^+$: 598,32.

Ejemplo 499: etil éster del ácido 4-((*S*)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-((6-(2-hidroximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

499.1. 3-tributilestananil-prop-2-en-1-ol:

Sobre alcohol propargílico limpio (1 ml) se añadió tributil estaño (5,8 ml) seguido de 1,1'-azobis(ciclohexancarboxitrilo) (213 mg). La mezcla se calienta durante 2 horas a 80 °C, se enfrió hasta a temperatura ambiente, y se purifica directamente mediante cromatografía de columna (EA/Hept 4/96 a 5/95) para obtener 2,98 g del compuesto deseado.

5 ^1H -RMN (CDCl_3): 6,2 (m, 2H); 4,15 (m, 2H); 1,55–1,25 (m, 18H); 0,90 (t, 9H).

499.2. (2-tributilestananil-ciclopropil)-metanol:

10 A una solución agitada de dietilzinc (3,32 ml) en DCM anhidro (5 ml) a 0 °C se añadió diiodometano (538 μl). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y se añadió lentamente una solución del intermedio 499.1 (514 mg) en DCM (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se enfrió hasta 0°C y se detuvo la reacción con una solución de NH_4Cl . La fase orgánica se separa de la fase acuosa y la fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas resultantes se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación. Mediante cromatografía de columna (EA/Hept 5/95) se obtuvieron 434 mg del producto deseado.

^1H -RMN (CDCl_3): 3,55 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 1,55–1,25 (m, 18H); 1,10 (m, 1H); 0,90 (t, 9H); 0,75 (m, 1H); 0,52 (m, 2H).

15 499.3. etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxiometil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó empleando un procedimiento análogo al del ejemplo 401, etapa 401.1, empleando el intermedio 499.2 para reemplazar al 2-tributilestaniltiazol. Sin embargo, el compuesto se purifica mediante columna de cromatografía (EA/Hept 1/1 a 7/3 a 1/0).

20 LC-MS (C): $t_R = 1,00$ minuto; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 596,32.

Ejemplo 500: etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxiometil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

25 El compuesto del ejemplo 499 (200 mg) se disolvió en TFA/DCM (1/2, 6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió tolueno (3 ml) y la mezcla se sometieron a evaporación. El residuo se redisuelve en EA/ solución de NaHCO_3 . La fase acuosa se acidifica con una solución 1 M de HCl y se extrajo con EA. Las fases orgánicas resultantes se sometió a evaporación. El residuo se redisuelve en THF/ solución de LiOH (7 mg) (2/1, 3 ml) a fin de retirar el éster trifluoroacético. Después de 1 hora, se obtiene el compuesto deseado. La mezcla se diluyó con una solución 1 M de NaOH y se extrajo varias veces con EA. La solución acuosa básica se acidifica (AcOH) y se extrajo dos veces con EA. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se sometió a evaporación para obtener 91 mg del compuesto deseado.

30 LC-MS (C): $t_R = 0,86$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 540,29.

Ensayos biológicos

Ensayo de unión al receptor P2Y₁₂

Procedimiento

35 Se cultivan células de ovario de hámster chino (CHO) con expresión recombinante de receptor P2Y₁₂ humano en placas de cultivo de células de 24 pocillos. Las células se lavaron tres veces con tampón de unión (50 mM de Tris pH 7,4, 100 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, 0,5% de BSA). Luego las células se incuban con 0,5 ml por pocillo de tampón de unión que contiene 2-metil-tio-adenosin 5'-difosfato (2-metil-S-ADP) marcado con tritio (entre 100.000 y 300.000 dpm por pocillo) y diversas concentraciones de los compuestos de ensayo. Después de incubación a temperatura ambiente durante 2 horas, las células se lavaron tres veces con tampón de unión. Luego, las células se solubilizan mediante la adición de 0,5 ml de tampón de solubilización (SDS, NaOH, EDTA). Entonces, el contenido de cada pocillo se transfiere en viales de contador beta y se añadieron 2,0 ml de líquido de centelleo Ultima Gold. Después de la cuantificación de la señal asociada a las células, se calcula la extensión de la inhibición en relación con la inhibición máxima posible demostrada mediante la adición de exceso de 2-metil-S-ADP frío.

45 Resultados obtenidos para los compuestos de fórmula I

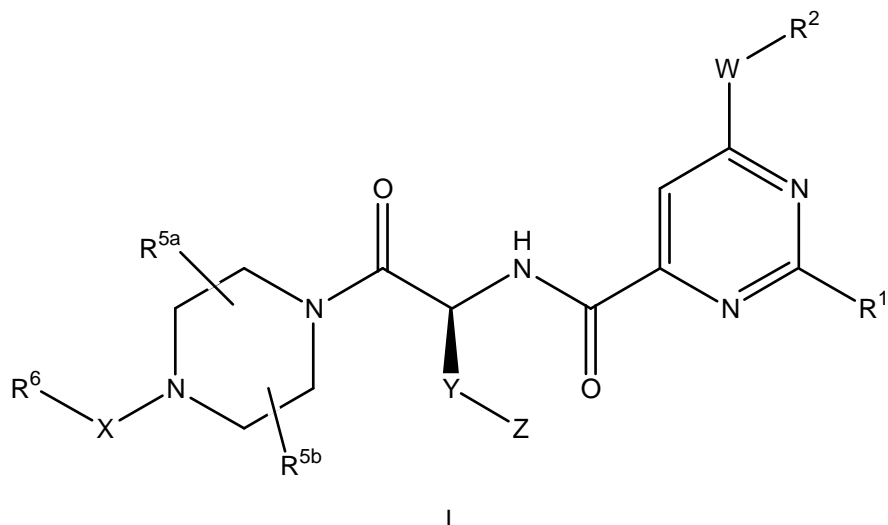
Los siguientes resultados se obtuvieron para los compuestos ejemplo empleando el procedimiento descrito anteriormente para el ensayo de unión del receptor P2Y₁₂:

ES 2 377 337 T3

Ejemplo N°	IC ₅₀ en el ensayo de unión del receptor P2Y ₁₂ (nM)
1	117
2	243
10	307
19	127
21	201
27	193
31	592
38	95
46	510
59	276
66	202
79	121
88	98
94	200
105	940
115	390
121	127
132	8114
223	97
225	100
231	174
243	223
247	142
249	101
251	624
258	253
261	126
266	273
267	216
324	61
333	161
341	169
362	86
375	108
378	157
396	73
402	72
408	207
418	129
421	75
430	188
431	170
435	94

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmula I

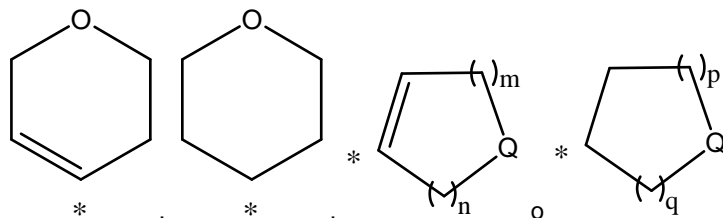


5 en la cual

R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;

W representa un enlace, y R² representa alquilo, haloalquilo, ciano, hidroxialquilo, hidroxialquilo sustituido en su cadena alquímica con un grupo fenilo no sustituido, alcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, o uno de los radicales

10



en los cuales

m es 0 y n es 2 ó 3, o m es 1 y n es 2,

p es 0 y q es 2 ó 3, o p es 1 y q es 2, o también p es 2 ó 3 y q es 0,

15 Q es -CO- o -CH(OR^a)-, siendo R^a hidrógeno o alquilo, y

Q' es -CO-; o

W representa -CH₂- y R² representa -NR⁷R⁸, -SR⁹ o -SO₂R¹⁰;

W representa -O- o -S- y R² representa alquilo, carboxialquilo, alcocarbonilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

20 W representa -NR³- y R² representa hidrógeno, alquilo, dialquilaminoalquilo, alcocarbonilalquilo, carboxialquilo, carboxialquilo sustituido en su sección alquilo con un grupo fenilo no sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, 2-fenilciclopropilo, aralquilo, difenilalquilo, heteroarilalquilo en donde el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico, -COR¹¹ ó -SO₂R¹²;

25 W representa -CH=CH- y R² representa alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcocarbonilo, fenilo o -CO-NR¹³R¹⁴;

W representa -C≡C- y R² representa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo; o

W representa -CO- y R² representa alquilo;

- R³ representa hidrógeno o alquilo;
- R⁷ representa alquilo o arilalquilo;
- R⁸ representa alquilo;
- 5 o R⁷ y R⁸ forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos que se necesitan para completar dicho anillo heterocíclico se seleccionan de manera independiente de entre -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CHR^y-, -O-, -S-, -CO- y -NR^z-, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento seleccionado del grupo que consiste en -CHR^y-, -O-, -S-, -CO- y -NR^z-, representando R^y hidroxilo, hidroximetilo, alcóximetilo, alcóxicarbonilo o alcoxi y representando R^z hidrógeno, alquilo o alcóxicarbonilo;
- 10 R⁹ representa cicloalquilo o arilo;
- R¹⁰ representa alquilo, cicloalquilo o arilo;
- R¹¹ representa alquilo, alcóxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo monocíclico o aralquilo;
- R¹² representa alquilo o arilo;
- R¹³ representa alquilo;
- 15 R¹⁴ representa alquilo;
- o W representa -NR³- y R² y R³ forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el cual los elementos que se necesitan para completar dicho anillo heterocíclico se seleccionan de manera independiente de entre -CH₂-, -CHR^x-, -O-, -S-, -CO- y -NR⁴-, y entendiéndose que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento seleccionado del grupo que consiste en -CHR^x-, -O-, -S-, -CO- y -NR⁴-, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo, alcóximetilo o alcoxi y R⁴ representando hidrógeno o alquilo;
- 20 o también W representa -NR³- y R² y R³ forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, bien un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo, anillo que puede estar sustituido con un grupo alquilo, o un anillo 4-oxo-4H-piridin-1-ilo, 4,5-dihidro-pirazol-1-ilo, 2-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-ilo o 3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-pirazol-1-ilo;
- 25 cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa, de manera independiente, hidrógeno o metilo;
- X representa -CO- y R⁶ representa alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquinoxilo, ariloxi, aralcoxi, arilo, heteroarilo monocíclico, aralquilo o NR¹⁵R¹⁶, o X representa -SO₂- y R⁶ representa alquilo;
- R¹⁵ representa alquilo;
- R¹⁶ representa hidrógeno o alquilo;
- 30 o R¹⁵ y R¹⁶ forman, en conjunto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos, en el cual los elementos que se necesitan para completar dicho anillo heterocíclico se seleccionan de manera independiente de entre -CH₂-, -O-, -S- y -NR^w-, representando R^w hidrógeno o alquilo, entendiéndose que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un elemento del grupo que consiste en -O-, -S- y -NR^w-; e
- Y representa un enlace y Z representa hidrógeno o arilo sustituido por carboxialcoxi;
- 35 o Y representa alquileno, alcóxialquileno, fenilalquileno, alcóxifenileno o alcóxifenilalquileno y Z representa hidrógeno, -OH, -NH₂, -COOH, tetrazolilo, -CO-NH₂, -COOR¹⁷, -NH-CO-R¹⁷, -NH-COOR¹⁷ o -NH-SO₂-R¹⁷, representando R¹⁷ alquilo;
- y un enantiómero ópticamente puro, una mezcla de enantiómeros, un racemato, un diastereoisómero ópticamente puro, una mezcla de diastereoisómeros, un racemato diastereoisomérico, una mezcla de racematos diastereoisoméricos, una meso forma, una sal, un complejo disuelto, o una forma morfológica del mismo.
- 40
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual W representa un enlace.
 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual W representa -CH₂-.
 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual W representa -O-.
 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual W representa -S-.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual W representa $-NR^3-$.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual W representa $-CH=CH-$.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual W representa $-C\equiv C-$.
- 5 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual Y representa alquileno, alcoxilalquileno o fenilalquileno.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^1 representa fenilo no sustituido.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa hidrógeno.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual X representa $-CO-$ y R^6 representa alcoxi, alquiloxi o heteroarilo.
- 10 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-3-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-5-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-{2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-acetil}-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-3-carbamoil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carbamoil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-3-amino-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-6-amino-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-hexanoil)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-hidroxi-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-hidroxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-hidroxi-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-6-hidroxi-hexanoil)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-3-acetilamino-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-metoxicarbonilamino-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-metansulfonilamino-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboximetoxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

- etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-[4-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-3-(4-carboxi-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-[(S)-3-(4-carboximetoxi-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-carboximetoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-propoxi-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-(2-hidroxi-etoxi)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-benciloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopropilmetoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-ciclohexiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-isopropoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-metoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-3-(3-carboximetoxi-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-[(S)-3-(2-carboximetoxi-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-2-(4-carboximetoxi-fenil)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-acetil]-piperazin-1-carboxílico;
- prop-2-inil éster de ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 35 butil éster de ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- isobutil éster de ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 40 2,2-dimetil-propil éster de ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- isopropil éster de ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- ácido (S)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-5-oxo-pentanóico;
- 45 fenil éster de ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-

- 1-carboxílico;
- ácido (S)-5-(4-benzoil-piperazin-1-il)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-pentanóico;
- 5 bencil éster de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- ácido (S)-5-(4-butiril-piperazin-1-il)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-pentanóico;
- ácido (S)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-5-[4-(propan-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-pentanóico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-3-metil-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-2-metil-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-*trans*-2,5-dimetil-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-metilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-propilamino-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-butilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-isobutilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclohexilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(etoxicarbonilmetil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(carboximetil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-etoxicarbonil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-carboxi-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-carboxi-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-dimetilamino-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-dimetilamino-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-((S)-1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-((R)-1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-2-carboxi-1-fenil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-2-carboxi-1-fenil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-fenetilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(2-fenil-propilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1,2-difenil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-(4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(*trans*-2-fenil-ciclopropilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(indan-1-ilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-indan-1-ilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(indan-2-ilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-dimetilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-acetidín-1-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-(butil-metil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-fenilamino-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-fluoro-fenilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-

- piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-metil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-isopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-butil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-isobutil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopentil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-*o*-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-*m*-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-*p*-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-carboxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-carboxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(4-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(3-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(4-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(3-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(2-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-metil-2-*p*-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-metil-2-*m*-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(4-metoxi-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(3-metoxi-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

- etil éster del ácido 4-{2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-acetil}-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-{2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-acetil}-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-{2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-acetil}-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-{2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-acetil}-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-metil-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-metil-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-metil-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-[(S)-3-(4-carboxi-fenil)-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-carboxi-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-3-(4-carboxi-fenil)-2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-[(S)-3-(4-carboxi-fenil)-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-5-carboxi-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-carboxi-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-5-carboxi-2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-5-carboxi-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-carbamoil-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(2H-tetrazol-5-il)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-[(S)-3-(4-hidroxi-fenil)-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-3-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-[(S)-5-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-etoxicarbonilmetoxi-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-metoxicarbonil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-metoxicarbonilmetoxi-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-carboximetoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;

- piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-propoxi-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-(2-hidroxi-etoxi)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-benciloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopropilmetoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclohexiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-isopropoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-metoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(3-etoxi-carbonilmetoxi-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(2-etoxi-carbonilmetoxi-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-2-(4-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico;
- prop-2-inil éster de ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 butil éster de ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- isobutil éster de ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 2,2-dimetil-propil éster de ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 isopropil éster de ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- terc*-butil éster de ácido 4-[(S)-(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-5-oxo-pentanóico;
- 35 fenil éster de ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- terc*-butil éster de ácido 5-((S)-4-benzoil-piperazin-1-il)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-pentanóico;
- bencil éster de ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 *terc*-butil éster de ácido 5-((S)-4-butiril-piperazin-1-il)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-pentanóico;
- terc*-butil éster de ácido (S)-4-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-oxo-5-[4-(propan-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-pentanóico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-3-metil-piperazin-1-carboxílico;

- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-2-metil-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-*trans*-2,5-dimetil-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-metilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-propilamino-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-butilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-isobutilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopentilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(6-ciclohexilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(etoxicarbonilmetil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxietilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-etoxicarbonil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxipropilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-*terc*-butoxicarbonil-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-dimetilamino-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-dimetilamino-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-((S)-1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-((R)-1-fenil-etilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-2-*terc*-butoxicarbonil-1-fenil-etilamino)-2-fenil-

- pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-2-*terc*-butoxicarbonil-1-fenil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-fenetilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-(2-fenil-propilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1,2-difenil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-(*trans*-2-fenil-ciclopropilamino)-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(indan-1-ilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-indan-1-ilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(indan-2-ilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-dimetilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-acetidin-1-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(butil-metil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-fenilamino-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-fluoro-fenilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-metil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-isopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-butil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-isobutil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-ciclopentil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-*o*-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-*m*-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-*p*-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-carboxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-carboxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-(4-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-(3-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-(2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-(4-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-(3-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-(2-cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-metil-2-*p*-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-metil-2-*m*-tolil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-(4-metoxi-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-(3-metoxi-fenil)-6-metil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-[(S)-2-[[6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-metoxicarbonil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-2-[[6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-metoxicarbonil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-(S)-[2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-metoxicarbonil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-2-[[6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-metoxicarbonil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-5-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-5-*terc*-butoxicarbonil-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-5-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-5-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil)-

- piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(isopropil-metil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-morfolin-4-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-tiazolidin-3-il-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(piperazin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-hidroxi-butilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-((2-fenil-6-[(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-((2-fenil-6-[(R)-(tetrahydro-furan-3-il)amino]-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-imidazol-1-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-pirazol-1-il-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(trans-4-hidroxi-ciclohexilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(*trans*-2-hidroxi-ciclohexilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-propilsulfanil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-isopropilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-ciclopentilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-isopropilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-ciclohexilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-etoxicarbonilmetilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-etoxicarbonil-etilsulfanil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-carboximetilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-carboxi-etilsulfanil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-fenilsulfanil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-bencilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-etinil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-prop-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-but-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-pent-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-pentil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-3-metil-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((*E*)-3-hidroxi-but-1-enil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-

- butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(isopropil-metil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(morfolin-4-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-tiazolidin-3-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(piperazin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-hidroxi-butilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-propilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-[(S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-((2-fenil-6-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-[(S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-((2-fenil-6-[(R)-(tetrahidro-furan-3-il)amino]-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-imidazol-1-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-pirazol-1-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(*trans*-2-hidroxi-ciclohexilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-propilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-isopropilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-ciclopentilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-isopropilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-ciclohexilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-etoxicarbonilmetilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-etoxicarbonil-etilsulfanil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-fenilsulfanil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-bencilsulfanil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-etinil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-prop-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-but-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-pent-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-pentil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-3-metil-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((*Z*)-3-hidroxi-but-1-enil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-oxo-ciclohex-1-enil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-oxo-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-

- piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-hidroxi-ciclohex-1-enil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-hidroxi-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-oxo-ciclohex-1-enil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-oxo-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-metoxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoximetil-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4,5-dihidro-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-[1,2,4]triazol-1-il-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-metil-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-metil-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-[1,2,3]triazol-1-il-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-(4-butil-[1,2,3]triazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-amino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(ciclohexancarbonil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

- etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-[(tiofen-2-carbonil)-amino]-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-[(furan-2-carbonil)-amino]-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-fenilacetilamino-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-(3-fenil-propionilamino)-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-(3-ciclopentil-propionilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-(2,2-dimetil-propionilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-(2-propil-pentanoilamino)-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-benzoilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-(2-ciclopentil-acetilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-(2-metoxi-acetilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-(ciclobutancarboxil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-(ciclopentancarboxil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-pentanoilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-(3-metil-butirilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-(ciclopropanocarboxil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-acetilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-butirilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-isobutilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-propionilamino-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-(propan-1-sulfonilamino)-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(6-etansulfonilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-[(S)-2-[(6-bencensulfonilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril]-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-[(S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-(propan-2-sulfonilamino)-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-

- piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-oxo-4H-piridin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-1-metil-propilsulfanil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-propilsulfanil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-[(bencil-metil-amino)-metil]-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-etoxicarbonil-piperidin-1-ilmetil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-metoxicarbonil-piperidin-1-ilmetil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroximetil-piperidin-1-ilmetil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(6-morfolin-4-ilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-piperidin-1-ilmetil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-[(etil-metil-amino)-metil]-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(dietilaminometil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-pirrolidin-1-ilmetil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-etansulfonilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-fenilsulfanilmetil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-bencensulfonilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-ciclopentilsulfanilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-ciclopentansulfonilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-tiofen-3-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-metansulfonil-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-(4-acetil-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-fluoro-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-ciano-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-fluoro-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-metoxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-furan-3-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-metoxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-hidroxi-metil-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(2-fenil-6-tiofen-2-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(4-ciano-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-cloro-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[(6-bifenil-4-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-((*E*)-estiril)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-piridin-3-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-piridin-4-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-tiazol-2-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-acetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-

- carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-hidroxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-metoxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-etoxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-etoxicarbonil-2-[[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoxi-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-ciclopentil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-metoxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(tetrahydro-piran-4-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-etoxicarbonil-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-oxi-piridin-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((E)-2-etoxicarbonil-vinil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((E)-4-hidroxi-but-1-enil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(3-hidroxi-2-metil-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(tetrahydro-furan-3-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((E)-2-dimetilcarbamoil-vinil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-ciano-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-hidroxi-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(hidroxi-fenil-metil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-etoximetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-trifluorometil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-*terc*-butil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-fenoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-fenil-6-(piridin-3-iloxi)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- ácido (S)-5-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperazin-1-il)-4-[[6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-5-oxo-pentanóico;
- ácido (S)-4-[[6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-5-(4-isopropilcarbamoil-piperazin-1-il)-5-oxo-pentanóico;
- 25 ácido (S)-4-[[6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-5-oxo-5-[4-(tiofen-2-carbonil)-piperazin-1-il]-pentanóico;
- ácido (S)-5-(4-ciclopentancarboxil-piperazin-1-il)-4-[[6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-5-oxo-pentanóico;
- ácido (S)-4-[[6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-5-oxo-5-[4-(piperidin-1-carbonil)-piperazin-1-il]-pentanóico;
- 30 etil éster del ácido 4-(4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-metoxi-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-(4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoximetil-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoximetil-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-((R)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-

- carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4,5-dihidro-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metil-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-[1,2,4]triazol-1-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(4-metil-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-metil-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-(4-butiril-[1,2,3]triazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-amino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-etansulfonilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-etilsulfanilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-bencensulfonilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-ciclopentilsulfanilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-ciclopentansulfonilmetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-piridin-3-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-piridin-4-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[(2-fenil-6-tiazol-2-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-acetil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-*terc*-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-hidroxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-metoxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-etoxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*terc*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45

- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoxi-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoxi-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-ciclopentil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-metoxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-(tetrahydro-piran-4-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-etoxicarbonil-ciclohexil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-oxi-piridin-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-((*E*)-2-etoxicarbonil-vinil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(3-hidroxi-2-metil-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-(tetrahydro-furan-3-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-((*E*)-2-dimetilcarbamoil-vinil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-hidroxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-hidroxi-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(hidroxi-fenil-metil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[2-fenil-6-trifluorometil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- etil éster del ácido 4-((S)-2-[[6-*tert*-butil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-*tert*-butiloxycarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-fenoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-

piperazin-1-carboxílico;

etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-oxi-piridin-2-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

5 etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(1-oxi-piridin-4-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-oxi-piridin-2-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

10 etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(1-oxi-piridin-4-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

15 etil éster del ácido 4-((S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-[[6-(2-hidroximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

etil éster del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(2-hidroximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico

y sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 14. Como medicamento, un compuesto de fórmula I según se la define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula I tal como se la define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 16. El uso de un compuesto de fórmula I tal como se la define en la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de desórdenes vasculares oclusivos.