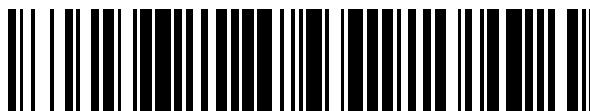


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 958**

51 Int. Cl.:  
**C07F 9/6558** (2006.01)  
**C07F 9/6571** (2006.01)  
**C07F 9/6584** (2006.01)  
**A61K 31/662** (2006.01)  
**A61K 31/665** (2006.01)  
**A61K 31/675** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08855100 .7**  
96 Fecha de presentación: **28.11.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2225253**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.09.2010**

54 Título: **Derivados de acido fosfonico y su uso como antagonista del receptor P2Y<sub>12</sub>**

30 Prioridad:  
**29.11.2007 WO PCT/IB2007/054850**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.10.2012**

73 Titular/es:  
**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)  
GEWERBESTRASSE 16  
4123 ALLSCHWIL, CH**

72 Inventor/es:  
**CAROFF, EVA;  
HILPERT, KURT;  
HUBLER, FRANCIS;  
MEYER, EMMANUEL y  
RENNEBERG, DORTE**

74 Agente/Representante:  
**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 388 958 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido fosfónico y su uso como antagonista del receptor P2Y<sub>12</sub>

### Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a ciertos derivados de ácido fosfónico y su uso como antagonistas del receptor P2Y<sub>12</sub> en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o afecciones vasculares periféricas, viscerales, hepáticas y renales–vasculares, o cardiovasculares y cerebrovasculares asociadas con la agregación de plaquetas, incluyendo trombosis en seres humanos y otros mamíferos.

### Antecedentes de la Invención

10 La hemostasis es referida como el balance natural entre la mantención de la fluidez de la sangre en el sistema vascular y la prevención de la pérdida excesiva de sangre posterior a un daño en un vaso sanguíneo mediante la rápida formación de un coágulo sólido de sangre. De manera posterior a un daño vascular, ocurre la contracción de los vasos y la agregación de las plaquetas, la activación de la cascada de coagulación, y finalmente, también del sistema fibrinolítico. Las anomalías del hemostáticas pueden llevar a un sangramiento excesivo o trombosis, ambas situaciones constituyendo una amenaza para la vida.

15 Durante los últimos años se han desarrollado una serie de agentes anti–plaquetas en base a diferentes mecanismos de acción. El agente más ampliamente usado en la terapia anti–plaquetas es la aspirina, que inhibe de manera irreversible la ciclooxigenasa–1 y de esta manera afecta la ruta del tromboxano. A pesar de que no es óptimamente eficaz, el tratamiento con aspirina se mantiene como una terapia estándar respecto de la cual son comparadas y juzgadas las nuevas terapias.

20 Otros fármacos similares a los inhibidores de fosfodiesterasa dipiridamol 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 están disponibles tres potentes antagonistas de receptor GPIIb/IIIa aplicables de manera intravenosa (abciximab, eptifibatida, y tirofiban), los que bloquean la agregación de plaquetas. Por otra parte, algunos antagonistas de GPIIb/IIIa activos de manera oral (por ejemplo, sibrafiban, xemilofiban o orbofiban) no han hasta ahora sido exitosos en el desarrollo clínico.

25 El adenosin 5'–difosfato (ADP) es un mediador clave en la activación y agregación de plaquetas que interfiere con dos receptores ADP de plaquetas P2Y<sub>1</sub> y P2Y<sub>12</sub>.

30 Los antagonistas del receptor ADP de plaquetas han sido identificados y presentan actividad de inhibición de la agregación de plaquetas y actividad anti–trombótica. Los antagonistas más efectivos conocidos hasta hoy son las tienopiridinas ticlopidina, clopidogrel y CS–747, que han sido empleadas como agentes anti–trombóticos de manera clínica. Se ha podido demostrar que estos fármacos bloquean de manera irreversible el receptor ADP de subtipo P2Y<sub>12</sub> vía sus metabolitos reactivos.

35 Algunos antagonistas de P2Y<sub>12</sub> tales como AR–C69931MX (Cangrelor) o AZD6140 han alcanzado estudios clínicos de fase II. Estos inhibidores son antagonistas selectivos de receptor ADP de plaquetas, que inhiben la agregación de plaquetas dependiente de ADP, y que son efectivos *in vivo*.

Los derivados piperazin–carbonilmetilaminocarbonil–naftilo o –quinolilo han sido descritos como antagonistas de receptor ADP en los documentos WO 02/098856 y WO 2004/052366.

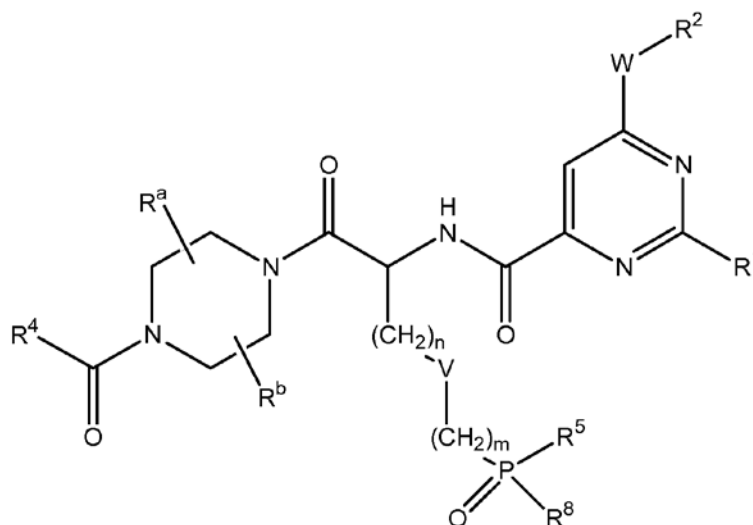
40 El documento WO 2006/114774 describe derivados 2–fenil–4–(carbonilmetilaminocarbonil)–pirimidina como antagonistas de receptor P2Y<sub>12</sub>. Sin embargo, estos compuestos no contienen ningún ácido fosfónico o fracción fosfonato.

### Descripción de la Invención

Ahora los inventores han encontrado, que de manera sorprendente, los derivados de ácido fosfónico de acuerdo con la presente invención presentan propiedades biológicas significativamente mejoradas respecto de los derivados de ácido carboxílico correspondientes previamente conocidos por las personas experimentadas en la técnica.

45 A continuación se presentan diversas presentaciones de la invención:

1) En primer lugar, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I

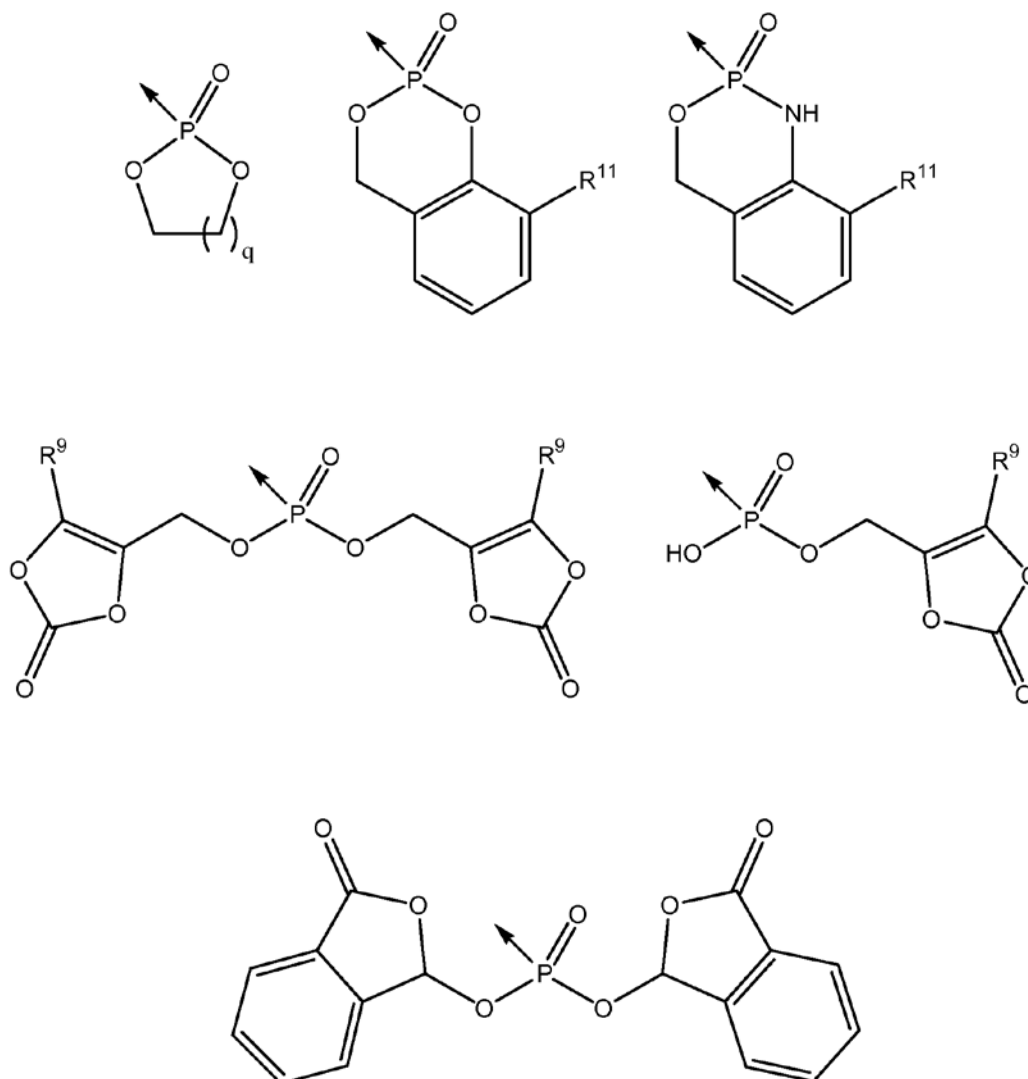


fórmula I

en la que

- 5  $R^1$  representa fenilo, en la que el fenilo no está sustituido o está sustituido 1 a 3 veces (preferentemente no sustituido o sustituido una o dos veces, más preferentemente no sustituido o sustituido una vez y más preferentemente no sustituido) con sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;
- $W$  representa un enlace, y  $R^2$  representa alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo; o
- 10  $W$  representa  $-O-$  y  $R^2$  representa alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo o heterociclilo; o
- $W$  representa  $-NR^3-$ ,  $R^2$  representa alquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo y  $R^3$  representa hidrógeno o alquilo; o
- 15  $W$  representa  $-NR^3-$  y  $R^2$  y  $R^3$  forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en la que los elementos necesarios para completar el anillo heterocíclico son cada uno seleccionados de manera independiente de entre  $-CH_2-$ ,  $-CHR^x-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$  y  $-NR^y-$ , entendiéndose sin embargo que el anillo heterocíclico no contiene más que un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en  $-CHR^x-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$  y  $-NR^y-$ ,  $R^x$  representando hidroxilo, hidroximetilo, alcoximetilo o alcoxilo y  $R^y$  representando hidrógeno o alquilo;
- o  $W$  representa  $-NR^3-$  y  $R^2$  y  $R^3$  forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo, anillo que puede estar sustituido con un grupo alquilo (especialmente por un grupo metilo);
- $R^a$  representa hidrógeno o metilo;
- $R^b$  representa hidrógeno o metilo;
- $R^4$  representa alcoxilo;
- 25  $n$  representa 0, 1, 2 ó 3,  $V$  representa un enlace, y  $m$  representa 0; o
- $n$  representa 0 ó 1,  $V$  representa fenilo, y  $m$  representa 0; o
- $n$  representa 1,  $V$  representa fenilo, y  $m$  representa 1;
- 30  $R^5$  y  $R^8$  son idénticos y representan cada uno hidroxilo, feniloxilo no sustituido, benciloxilo no sustituido, un grupo  $-O-(CHR^6)-O-C(=O)-R^7$ , un grupo  $-O-(CHR^6)-O-C(=O)-O-R^7$ , un grupo  $-O-(CHR^6)-C(=O)-O-R^9$ , un grupo  $-NH-(CHR^{10})-C(=O)-O-R^9$  o un grupo  $-NH-C(CH_3)_2-C(=O)-O-R^9$ ; o
- $R^5$  representa hidroxilo o feniloxilo no sustituido, y  $R^8$  representa un grupo  $-O-(CH_2)-O-C(=O)-R^9$  o un grupo  $-NH-CH(CH_3)-C(=O)-O-R^9$ ; o

P(O)R<sup>5</sup>R<sup>8</sup> representa un grupo seleccionado de entre las siguientes estructuras



5

en las que las flechas marcan el punto de unión a la parte restante de los compuestos de fórmula I;

q representa 1 ó 2;

10 R<sup>6</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>7</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido;

R<sup>9</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>10</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo no sustituido o bencilo no sustituido;

R<sup>11</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

15 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros estereogénicos o de asimetría, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I pueden estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden ser separadas en una manera conocida por las personas experimentadas en la técnica.

20 Los compuestos de fórmula I son antagonistas del receptor P2Y<sub>12</sub>. En consecuencia, son útiles en terapia (incluyendo terapia de combinación), en la que pueden ser ampliamente empleados como inhibidores de la activación, agregación y degranulación de las plaquetas, como promotores de la desagregación de plaquetas o

como agentes anti-trombóticos.

Los siguientes párrafos proveen definiciones de las diversas fracciones químicas para los compuestos de acuerdo con la invención. Tales definiciones están destinadas a ser aplicadas de manera uniforme en toda esta memoria descriptiva y reivindicaciones salvo que otra definición expresamente presentada provea un sentido más amplio o más restrictivo.

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

❖El término “alquilo”, empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, neopentilo, *iso*-pentilo, *n*-hexilo, *iso*-hexilo, *n*-heptilo o *iso*-heptilo), y preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo preferidos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. El término “(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)alquilo” (x e y siendo enteros) se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de x a y átomos de carbono.

❖El término “alcoxilo”, empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxilo saturado de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo metoxi, etoxi, *n*-propoxilo, *iso*-propoxilo, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentoxilo, neopentiloxilo, *iso*-pentiloxilo, *n*-hexiloxilo o *iso*-hexiloxilo), y preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxilo preferidos incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxilo, *iso*-propoxilo, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. El término “(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)alcoxilo” (x e y siendo enteros) se refiere a un grupo alcoxilo de cadena recta o ramificada que contiene de x a y átomos de carbono.

❖El término “hidroxialquilo”, tal como se emplea en este texto, 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). Los ejemplos de grupos 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 (y preferentemente hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo y 3-hidroxi-butilo).

❖El término “alcoxialquilo”, tal como se emplea en este texto, 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 alcoxilo tal como se lo ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen, pero no están limitados a, 3-metoxi-propilo, metoximetilo y 2-metoxi-etilo (y de manera destacable metoximetilo y 2-metoxi-etilo). De manera análoga, el término “alcoximetilo” significa por ejemplo metoximetilo o 2-metoxi-etilo.

❖El término “cicloalquilo”, tal como se emplea en este texto, por sí solo o en cualquier combinación, se refiere a una fracción hidrocarbúrica saturada cíclica que contiene de 3 a 7 átomos de carbono que puede estar no substituida o substituida una vez con hidroxilo, hidroximetilo, alcoximetilo (preferentemente metoximetilo o etoximetilo y más preferentemente metoximetilo) o alcoxilo (preferentemente metoxi o etoxi y más preferentemente metoxi). Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-hidroxi-ciclohexilo, 2-hidroxi-ciclohexilo, 2-hidroximetil-ciclopropilo y 2-metoximetil-ciclopropilo (en particular ciclopropilo, 2-hidroximetil-ciclopropilo y 2-metoximetil-ciclopropilo).

❖El término “alcoxicarbonilalquilo” 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 alcoxicarbonilo, esto es, un grupo -C(=O)- substituido el mismo por un grupo alcoxilo tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de grupos alcoxicarbonilalquilo incluyen, pero no están limitados a, 2-etoxicarbonil-etilo y 2-metoxicarbonil-etilo.

❖El término “carboxialquilo” 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 carboxilo (esto es, por un grupo -COOH). Los ejemplos representativos de grupos carboxialquilo incluyen, pero no están limitados a, 2-carboxi-etilo y 3-carboxi-propilo.

❖El término “arilo” se refiere a un grupo cíclico aromático con uno, dos o tres anillos, que tiene desde 6 a 14 átomos de carbono en el o los anillos y preferentemente desde 6 a 10 átomos de carbono en el o los anillos, por ejemplo, a grupos fenilo o naftilo (y de manera destacable a grupos fenilo). Cualquier grupo arilo (y en particular cualquier grupo fenilo) tal como se define en este texto puede estar no substituido o substituido con uno, dos o más substituyentes (preferentemente con uno a tres substituyentes, más preferentemente con uno o dos substituyentes y de manera destacable con un substituyente), cada uno seleccionado de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo y alcoxilo. Los ejemplos específicos de grupos arilo son fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-

dimetoxifenilo y 2,4-dimetilfenilo (preferentemente fenilo y 4-metoxifenilo).

❖El término "aralquilo", tal como se emplea en este texto, por sí solo o en cualquier combinación, se refiere a un grupo arilo agregado a la fracción molecular principal a través de un grupo alquilo en el cual sin embargo el grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo y alcoxilo. Los ejemplos representativos de grupos aralquilo incluyen, pero no están limitados a, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 2-naft-2-iletilo. Los grupos aralquilo preferidos son los grupos fenilalquilo.

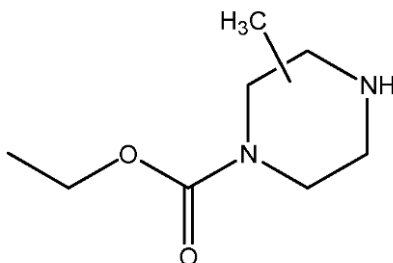
❖El término "fenilalquilo", tal como se emplea en este texto, por sí solo o en cualquier combinación, se refiere a un grupo fenilo no sustituido agregados a la fracción molecular principal a través de un grupo alquilo. Los ejemplos representativos de grupos fenilalquilo incluyen, pero no están limitados a, bencilo, 2-feniletilo y 3-fenilpropilo. El preferidos es bencilo.

❖El término "heteroarilo", tal como se emplea en este texto, por si solo o en combinación, se refiere a un sistema aromático anular mono-, bi- o tri-cíclico que contiene hasta 14 átomos en el o los anillos en la que al menos uno de los anillos contiene al menos un heteroátomo seleccionado de manera independiente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; de manera adicional, el término "heteroarilo" también puede referirse a grupos 1-oxi-piridinilo. El grupo heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes (preferentemente 1 a 2 sustituyentes y más preferentemente 1 sustituyente) seleccionados de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxilo, trifluorometilo y trifluorometoxi. Los ejemplos representativos de grupos 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, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, indolilo, carbazolilo, fenotiazinilo y fenoxazinilo (preferentemente tienilo, pirazolilo y 4-metil-pirazolilo).

❖El término "heteroarilo monocíclico", tal como se emplea en este texto, se refiere a un sistema anular 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 sustituido con 1 a 2 sustituyentes (preferentemente 1 sustituyente) seleccionados de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxilo, trifluorometilo y trifluorometoxi. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no están limitados a, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, piridinilo y pirimidinilo.

❖El término "heterociclilo", tal como se emplea en este texto, por sí solo o en cualquier combinación, se refiere a una fracción monocíclica saturada no sustituida de 3 a 7 elementos en el anillo que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, entendiéndose sin embargo que (i) un grupo heterociclilo no está unido al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno, (ii) un grupo heterociclilo de 3 ó 4 elementos en el anillo sólo contiene un heteroátomo que es un átomo de nitrógeno y (iii) un grupo heterociclilo no contiene 2 átomos de azufre. El átomo de azufre de un grupo heterociclilo puede estar en una forma oxidada, es decir como un sulfóxido o sulfonilo. Los ejemplos representativos de grupos heterociclilo incluyen, pero no están limitados a, acetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo (preferentemente tetrahidrofurano-3-ilo).

En esta solicitud de patente, los enlaces unidos de manera variable pueden ser empleados para los sustituyentes o para los grupos. En tal caso, se quiere decir que el sustituyente o grupo está unido a cualquiera de los átomos unidos por el enlace en el cual el enlace variable está dibujado. Por ejemplo, el compuesto dibujado a continuación



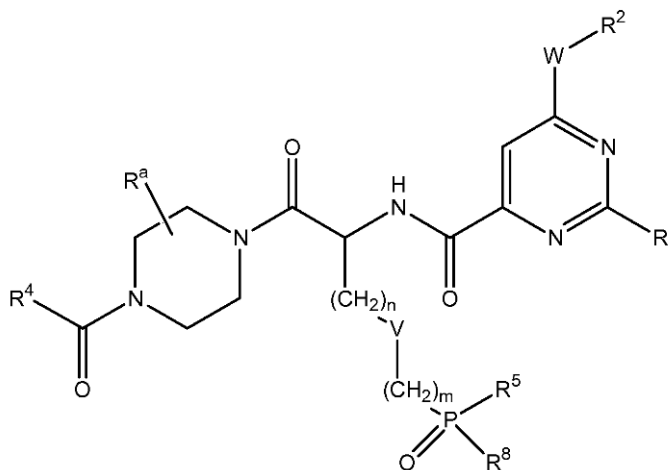
es ya sea éster etílico de ácido 2-metil-piperazin-1-carboxílico como éster etílico de ácido 3-metil-piperazin-1-carboxílico.

Además, los siguientes párrafos proveen definiciones de diversos otros términos. Las definiciones están destinadas a ser aplicadas de manera uniforme a través de la memoria descriptiva y reivindicaciones salvo que otra definición específicamente presentada provea un significado más amplio o más restrictivo.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales de adición ácidas y/o básicas no tóxicas, orgánicas e inorgánicas. Se puede hacer referencia a “*Salt selection for basic drugs*”, *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201–217. El término “temperatura ambiente” tal como se emplea en este texto se refiere a una temperatura de 25 °C.

5 Salvo respecto de las temperaturas, el término “alrededor de” ubicado antes de un valor numérico “X” se refiere en esta solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos 10% de X hasta X más 10% de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5% de X hasta X más 5% de X. En el caso particular de las temperaturas, el término “alrededor de” (o de manera alternativa el término “en torno de”) ubicado antes de una temperatura “Y” se refiere en esta 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 Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C.

10 2) En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I que también son compuestos de fórmula I<sub>CE</sub>



fórmula I<sub>CE</sub>

en la que

R<sup>1</sup> representa fenilo, en la que el fenilo está no sustituido o mono sustituido con halógeno, metilo o trifluorometilo;

15 W representa un enlace, y R<sup>2</sup> representa alquilo, hidroxialquilo (de manera destacable 3–hidroxi–butilo), alcoxialquilo (de manera destacable 3–metoxi–propilo), un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (preferentemente de 3 a 6, más preferentemente de 3 a 5 átomos de carbono y aún más preferentemente de 3 átomos de carbono) que puede estar sustituido una vez por hidroximetilo o alcoximetilo (preferentemente metoximetilo o etoximetilo y más preferentemente metoximetilo), un grupo fenilo que está no sustituido o que está mono–sustituido con alcoxilo, o  
20 un grupo heteroarilo monocíclico no sustituido; o

W representa –O– y R<sup>2</sup> representa alquilo (de manera destacable metilo), cicloalquilo (de manera destacable ciclopentilo), hidroxialquilo (de manera destacable 2–hidroxietilo) o heterocicliilo (de manera destacable tetrahidrofuran–3–ilo); o

25 W representa –NR<sup>3</sup>–, R<sup>2</sup> representa alquilo, alcoxicarbonilalquilo [de manera destacable 2–(etoxicarbonil)–etilo], carboxialquilo (de manera destacable 2–carboxi–etilo), hidroxialquilo (de manera destacable 2–hidroxi–etilo), alcoxialquilo, heterocicliilo (de manera destacable tetrahidrofuran–3–ilo), cicloalquilo (de manera destacable ciclopropilo), fenilo o fenilalquilo (de manera destacable bencilo) y R<sup>3</sup> representa hidrógeno o alquilo (de manera destacable metilo); o

30 W representa –NR<sup>3</sup>– y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos (preferentemente 4 a 6 elementos) en la que los elementos necesarios para completar el anillo heterocíclico son cada uno seleccionados de manera independiente de entre –CH<sub>2</sub>–, –CHR<sup>x</sup>–, –O– y –NR<sup>y</sup>–, entendiéndose sin embargo que el anillo heterocíclico no contiene más que un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en –CHR<sup>x</sup>–, –O– y –NR<sup>y</sup>–, R<sup>x</sup> representando hidroxilo, hidroximetilo, alcoximetilo (de manera destacable metoximetilo) o alcoxilo (de manera destacable metoxi) y R<sup>y</sup> representando alquilo (especialmente metilo);  
35

o W representa –NR<sup>3</sup>– y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo pirazolilo que puede estar no sustituido o mono–sustituido por un grupo alquilo (especialmente por un grupo metilo);

R<sup>a</sup> representa hidrógeno o metilo;

R<sup>4</sup> representa alcoxilo (preferentemente etoxi o *n*–butoxi);

n representa 0, 1, 2 ó 3, V representa un enlace, y m representa 0; o

n representa 0 ó 1, V representa fenilo, y m representa 0; o

n representa 1, V representa fenilo, y m representa 1;

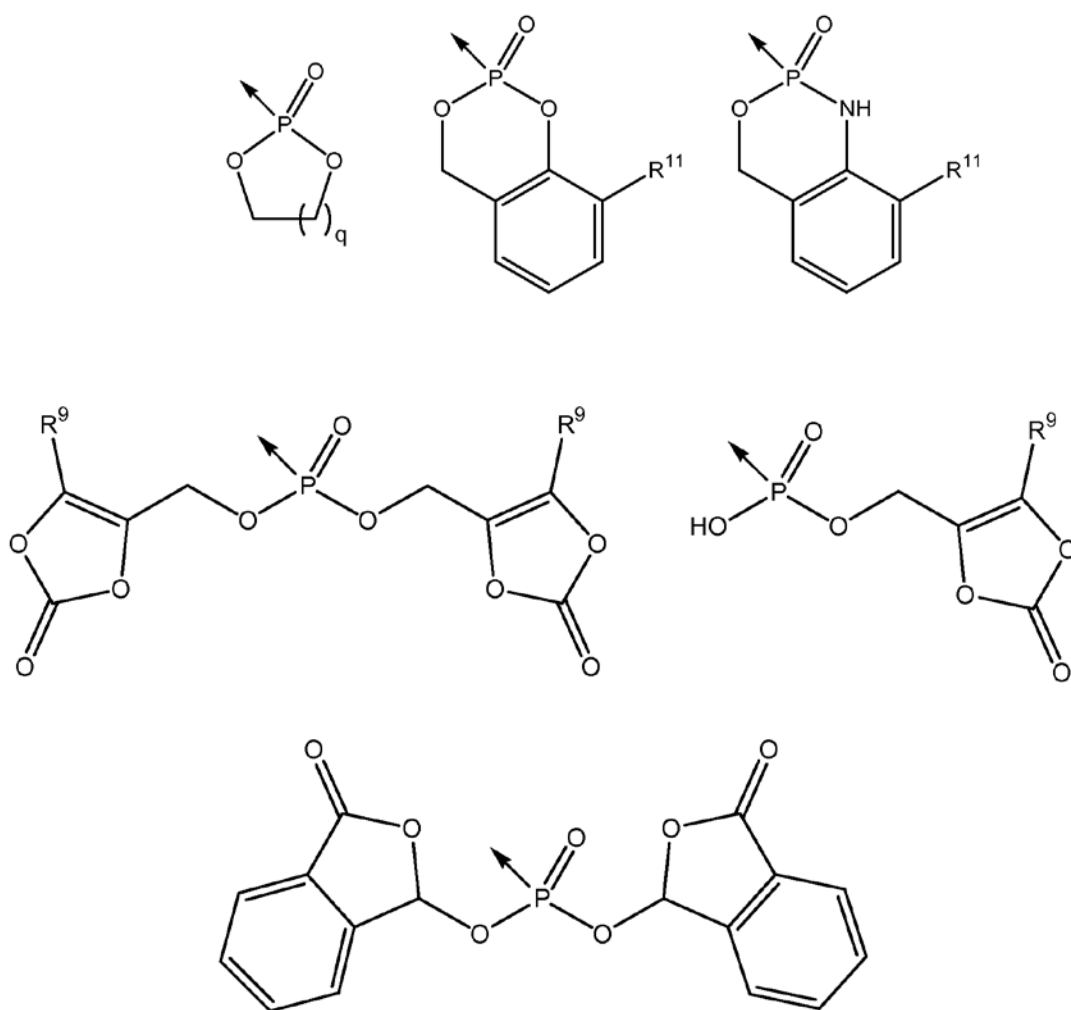
5  $R^5$  y  $R^8$  son idénticos y representan cada uno hidroxilo, feniloxilo no sustituido, benciloxilo no sustituido, un grupo  $-O-(CHR^6)-O-C(=O)-R^7$ , un grupo  $-O-(CHR^6)-O-C(=O)-O-R^7$ , un grupo  $-O-(CHR^6)-C(=O)-O-R^9$ , un grupo  $-NH-(CHR^{10})-C(=O)-O-R^9$  o un grupo  $-NH-C(CH_3)_2-C(=O)-O-R^9$ ; o

$R^5$  representa hidroxilo y  $R^8$  representa un grupo  $-O-(CH_2)-O-C(=O)-R^9$ ; o

$R^5$  representa feniloxilo no sustituido y  $R^8$  representa un grupo  $-NH-CH(CH_3)-C(=O)-O-R^9$ ; o

$P(O)R^5R^8$  representa un grupo seleccionado de entre las siguientes estructuras

10



15 en la que las flechas marcan el punto de unión a la parte restante de los compuestos de fórmula I<sub>CE</sub>;

q representa 2;

$R^6$  representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (preferentemente hidrógeno o metilo);

$R^7$  representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido;

$R^9$  representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

20  $R^{10}$  representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo no sustituido o bencilo no sustituido;

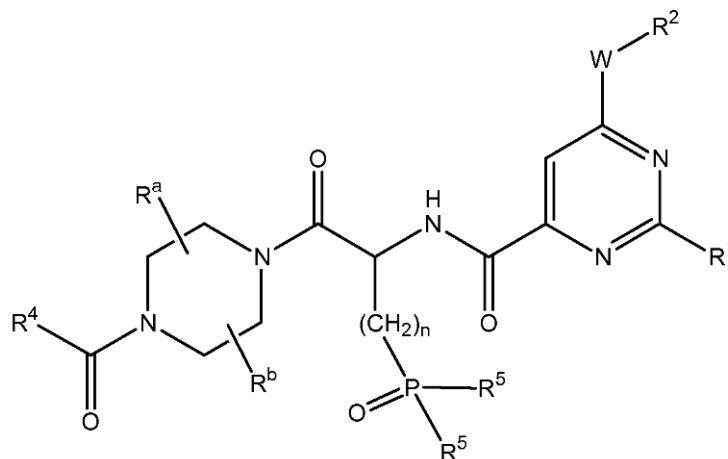


R<sup>11</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

3) de acuerdo con una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I que también son compuestos de fórmula I<sub>P</sub>

5



fórmula I<sub>P</sub>

en la que

10 R<sup>1</sup> representa fenilo opcionalmente sustituido 1 a 3 veces (preferentemente opcionalmente sustituido una o dos veces y más preferentemente opcionalmente sustituido una vez) con sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;

W representa un enlace, y R<sup>2</sup> representa alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo; o

W representa -O- y R<sup>2</sup> representa alquilo o heterociclilo; o

15 W representa -NR<sup>3</sup>-, R<sup>2</sup> representa alquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo y R<sup>3</sup> representa hidrógeno o alquilo; o

20 W representa -NR<sup>3</sup>- y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en la que los elementos necesarios para completar el anillo heterocíclico son cada uno seleccionados de manera independiente de entre -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>x</sup>-, -O-, -S-, -CO- y -NR<sup>y</sup>-, entendiéndose sin embargo que el anillo heterocíclico no contiene más que un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en -CHR<sup>x</sup>-, -O-, -S-, -CO- y -NR<sup>y</sup>-, R<sup>x</sup> representando hidroxilo, hidroximetilo, alcoximetilo o alcoxilo y R<sup>y</sup> representando hidrógeno o alquilo;

25 o también W representa -NR<sup>3</sup>- y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo, anillo que puede estar sustituido con un grupo alquilo (especialmente por un grupo metilo);

R<sup>a</sup> representa hidrógeno o metilo;

R<sup>b</sup> representa hidrógeno o metilo;

R<sup>4</sup> representa alcoxilo;

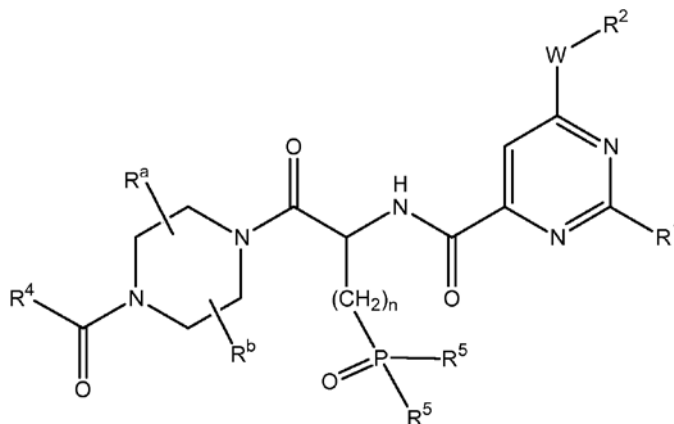
n representa 0, 1 ó 2;

30 R<sup>5</sup> representa hidroxilo o un grupo -O-(CHR<sup>6</sup>)-O-C(=O)-R<sup>7</sup> en el cual R<sup>6</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y

R<sup>7</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

4) En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I<sub>CEP</sub> que también son compuestos de fórmula I<sub>CEP</sub>



5

Fórmula I<sub>CEP</sub>

en la que

R<sup>1</sup> representa fenilo opcionalmente sustituido una o dos veces con sustituyentes seleccionados de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi (y preferentemente opcionalmente sustituido una o dos veces con sustituyentes seleccionados de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, metilo y trifluorometilo, de manera especial opcionalmente sustituido una vez por halógeno, metilo o trifluorometilo);

W representa un enlace, y R<sup>2</sup> representa alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, un grupo fenilo opcionalmente sustituido una vez por alcoxilo, o también un grupo heteroarilo monocíclico no sustituido; o

W representa -O- y R<sup>2</sup> representa alquilo (de manera destacable metilo) o heterociclilo (de manera destacable tetrahidrofuran-3-ilo); o

W representa -NR<sup>3</sup>-, R<sup>2</sup> representa alquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, fenilo o fenilalquilo, o un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (preferentemente de 3 a 6 y más preferentemente de 3 a 5 átomos de carbono) que puede estar sustituido una vez por hidroximetilo o alcoximetilo (preferentemente metoximetilo o etoximetilo y más preferentemente metoximetilo), y R<sup>3</sup> representa hidrógeno o alquilo (y de manera destacable hidrógeno o metilo); o

W representa -NR<sup>3</sup>- y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos (y de manera destacable de 5 a 6 elementos) en la que los elementos necesarios para completar el anillo heterocíclico son cada uno seleccionados de manera independiente de entre -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>x</sup>-, -O- y -NR<sup>y</sup>-, entendiéndose sin embargo que el anillo heterocíclico no contiene más que un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en -CHR<sup>x</sup>-, -O- y -NR<sup>y</sup>-, R<sup>x</sup> representando hidroxilo, hidroximetilo o alcoxilo (de manera destacable metoxi) y R<sup>y</sup> representando alquilo (especialmente metilo);

o también W representa -NR<sup>3</sup>- y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo pirazolilo que puede estar sustituido por un grupo alquilo (especialmente por un grupo metilo);

R<sup>a</sup> representa hidrógeno o metilo;

R<sup>b</sup> representa hidrógeno;

R<sup>4</sup> representa alcoxilo;

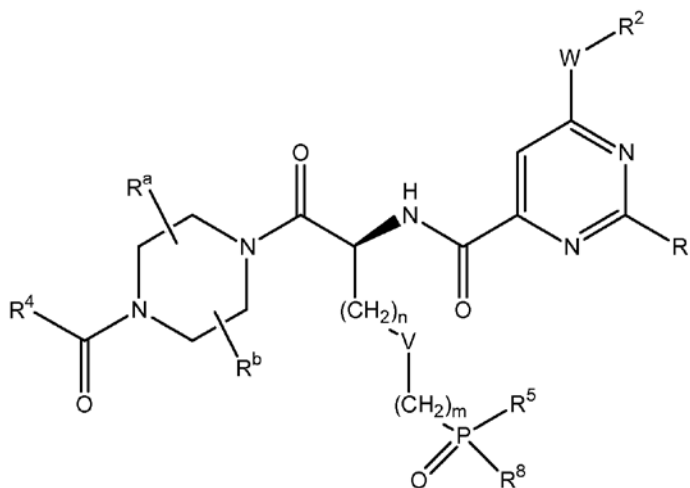
n representa 0, 1 ó 2;

R<sup>5</sup> representa hidroxilo o un grupo -O-(CHR<sup>6</sup>)-O-C(=O)-R<sup>7</sup> en el cual R<sup>6</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y

R<sup>7</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

y con sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de fórmula I<sub>CE</sub>.

5) Preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se los define en la presentación 1) ó 2) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que también son compuestos de fórmula I<sub>ST1</sub> y tienen la estequiometría que se representa a continuación

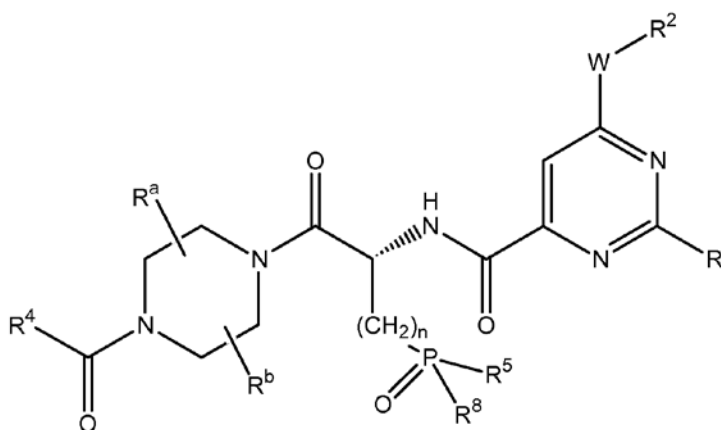


5

fórmula I<sub>ST1</sub>

6) de acuerdo con otra realización preferida de esta invención, los compuestos de fórmula I tal como se los define en la presentación 1) ó 2) o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que también son compuestos de fórmula I<sub>ST2</sub>, en la cual n representa 1 ó 3, y tienen la estequiometría que se representa a continuación

10

fórmula I<sub>ST2</sub>

7) de acuerdo con una realización preferida de esta invención, los compuestos de fórmula I tal como se los define en la presentación 1), 2) ó 5) o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que V representa un enlace.

15

8) de acuerdo con otra realización preferida de esta invención, los compuestos de fórmula I tal como se los define en la presentación 1), 2) ó 5) o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que V representa fenilo.

9) de acuerdo con una realización preferida de esta invención, los compuestos de fórmula I tal como se los define en la presentación 1), 2), 5) ó 7) o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que cuando V representa un enlace, entonces m representa 0 y n representa 1, 2 ó 3.

20

10) de acuerdo con una realización preferida de esta invención, los compuestos de fórmula I tal como se los define en la presentación 1), 2), 5) u 8) o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables)

serán tales que cuando V representa fenilo, entonces m representa 0 y n representa 0 ó 1.

11) de acuerdo con una realización preferida de esta invención, los compuestos de fórmula I tal como se los define en la presentación 1), 2), 5) u 8) o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que cuando V representa fenilo, entonces m representa 1 y n representa 1.

5 12) de acuerdo con una realización preferida de esta invención, los compuestos de fórmula I tal como se los define en cualquiera de las presentaciones 1), 2), 5), 7) ó 9) o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que cuando n representa 2, V representa un enlace y m representa 0, entonces R<sup>4</sup> representa alcoxilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), especialmente alcoxilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) lineal y en particular *n*-butoxi.

10 13) de acuerdo con una realización preferida de esta invención, los compuestos de fórmula I<sub>P</sub> tal como se los define en la presentación 3) ó 4) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que cuando n representa 2, entonces R<sup>4</sup> representa alcoxilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), especialmente alcoxilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) lineal y en particular *n*-butoxi.

15 14) de acuerdo con una realización particular de esta invención, los compuestos de fórmula I tal como se los define en cualquiera de las presentaciones 1) a 5), 7), 8) ó 10) o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que n representa 0.

15) de acuerdo con otra realización particular de esta invención, los compuestos de fórmula I tal como se los define en cualquiera de las presentaciones 1) a 11) o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que n representa 1.

20 16) de acuerdo con otra realización más particular de esta invención, los compuestos de fórmula I tal como se los define en cualquiera de las presentaciones 1) a 5), 7), 9) ó 12) a 13) o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que n representa 2.

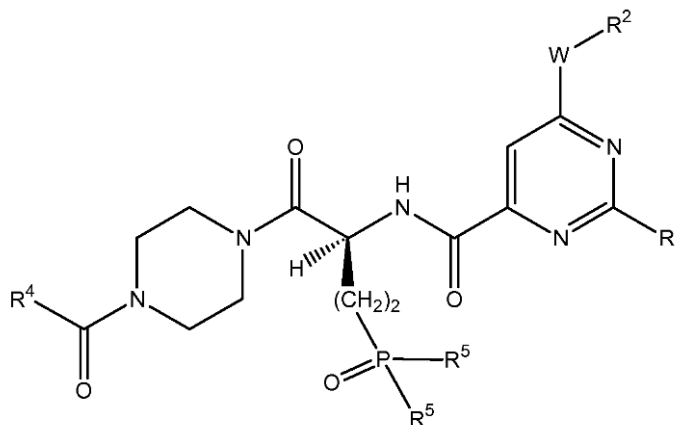
17) de acuerdo con con otra realización más particular de esta invención, los compuestos de fórmula I<sub>P</sub> tal como se los define en la presentación 3) ó 4) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que n representa 2.

25 18) de acuerdo con otra realización más particular de esta invención, los compuestos de fórmula I tal como se los define en la presentación 1), 2), 5), 6), 7) ó 9) o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que n representa 3.

30 19) Preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se los define en cualquiera de las presentaciones 1) a 18) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R<sup>4</sup> representa alcoxilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), especialmente alcoxilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) lineal y en particular *n*-butoxi.

20) Preferentemente, los compuestos de fórmula I<sub>P</sub> tal como se los define en la presentación 17) anterior o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R<sup>4</sup> representa alcoxilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), especialmente alcoxilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) lineal y en particular *n*-butoxi.

35 21) Preferentemente, los compuestos de fórmula I<sub>P</sub> tal como se los define en la presentación 17) ó 20) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que tienen la estequiometría que se representa a continuación



40 22) Preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se los define en una de las presentaciones 1) a 21) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R<sup>1</sup> representa fenilo opcionalmente sustituido una vez por halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi (de

manera destacable fenilo opcionalmente sustituido una vez por halógeno, metilo o trifluorometilo y especialmente fenilo opcionalmente sustituido una vez por flúor, metilo o trifluorometilo).

5 23) Más preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se los define en una de las presentaciones 1) a 22) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R<sup>1</sup> representa fenilo no sustituido.

24) de acuerdo con una realización de esta invención, los compuestos de fórmula I tal como se los define en una de las presentaciones 1) a 23) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que W representa un enlace.

10 25) Preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se los define en la presentación 24) anterior o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R<sup>2</sup> representa alquilo (de manera destacable metilo e isopropilo y especialmente metilo), hidroxialquilo (especialmente 3-hidroxi-butilo), alcoxialquilo (especialmente 3-metoxi-propilo), cicloalquilo (especialmente ciclopropilo opcionalmente sustituido una vez por hidroximetilo o alcoximetilo), un grupo fenilo opcionalmente sustituido una vez por alcoxilo, o también un grupo heteroarilo monocíclico no sustituido (especialmente tiofen-3-ilo).

15 26) Más preferentemente los compuestos de fórmula I tal como se los define en la presentación 25) anterior o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R<sup>2</sup> representa hidroxialquilo, alcoxialquilo o cicloalquilo (especialmente ciclopropilo opcionalmente sustituido una vez por alcoximetilo o alcoxilo y más especialmente ciclopropilo opcionalmente sustituido una vez por alcoximetilo).

20 27) de acuerdo con otra modalidad de esta invención, los compuestos de fórmula I tal como se los define en una de las presentaciones 1), 2), 5) a 12), 14) a 16), 18) a 20), 22) ó 23) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que W representa -O- y R<sup>2</sup> representa alquilo (de manera destacable metilo), cicloalquilo (de manera destacable ciclopentilo), hidroxialquilo (de manera destacable 2-hidroxietilo) o heterociclilo (de manera destacable tetrahidrofuran-3-ilo).

25 28) de acuerdo con otra modalidad de esta invención, los compuestos de fórmula I tal como se los define en una de las presentaciones 1) a 23) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que W representa -O-.

30 29) Preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se los define en la presentación 28) anterior o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R<sup>2</sup> representa metilo o heterociclilo (por ejemplo tetrahidrofuran-3-ilo), y de manera destacable heterociclilo (especialmente tetrahidrofuran-3-ilo).

35 30) de acuerdo con una realización adicional de esta invención, los compuestos de fórmula I tal como se los define en una de las presentaciones 1), 3) ó 5) a 23) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que W representa -NR<sup>3-</sup>, R<sup>2</sup> representa alquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo y R<sup>3</sup> representa hidrógeno o alquilo, o tal que W representa -NR<sup>3-</sup> y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en la que los elementos necesarios para completar el anillo heterocíclico son cada uno seleccionados de manera independiente de entre -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>x-</sup>-, -O-, -S-, -CO- y -NR<sup>y-</sup>-, entendiéndose sin embargo que el anillo heterocíclico no contiene más que un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en -CHR<sup>x-</sup>-, -O-, -S-, -CO- y -NR<sup>y-</sup>-, R<sup>x</sup> representando hidroxilo, hidroximetilo, alcoximetilo o alcoxilo y R<sup>y</sup> representando hidrógeno o alquilo o también tal que W representa -NR<sup>3-</sup> y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, conjuntamente 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 (especialmente por un grupo metilo).

45 31) de acuerdo con una realización adicional de esta invención, los compuestos de fórmula I tal como se los define en una de las presentaciones 1) a 3) ó 5) a 23) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que W representa -NR<sup>3-</sup>, R<sup>2</sup> representa alquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, cicloalquilo, fenilo o fenilalquilo y R<sup>3</sup> representa hidrógeno o alquilo; o tal que W representa -NR<sup>3-</sup> y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos (preferentemente 4 a 6 elementos) en la que los elementos necesarios para completar el anillo heterocíclico son cada uno seleccionados de manera independiente de entre -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>x-</sup>-, -O- y -NR<sup>y-</sup>-, entendiéndose sin embargo que el anillo heterocíclico no contiene más que un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en -CHR<sup>x-</sup>-, -O- y -NR<sup>y-</sup>-, R<sup>x</sup> representando hidroxilo, hidroximetilo, alcoximetilo o alcoxilo (de manera destacable metoxi) y R<sup>y</sup> representando alquilo (especialmente metilo) o tal que W representa -NR<sup>3-</sup> y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo pirazolilo que puede estar no sustituido o mono-sustituido por un grupo alquilo (especialmente por un grupo metilo);

55 32) de acuerdo con una submodalidad de la modalidad adicional, los compuestos de fórmula I tal como se los define en la presentación 30) anterior o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que W representa -NR<sup>3-</sup>, R<sup>2</sup> representa alquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo y R<sup>3</sup> representa hidrógeno o alquilo (de manera destacable

hidrógeno o metilo).

33) Preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se los define en la presentación 31) ó 32) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que W representa  $-NR^3-$ ,  $R^2$  representa alquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, cicloalquilo o fenilalquilo y  $R^3$  representa hidrógeno o alquilo (de manera destacable hidrógeno o metilo).

34) Más preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se los define en la presentación 31) ó 32) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que W representa  $-NR^3-$ ,  $R^2$  representa alquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_2$ )-carbonilalquilo ( $C_1-C_4$ ), carboxi-alquilo ( $C_1-C_4$ ), hidroxialquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_2$ )-alquilo ( $C_1-C_4$ ), heterociclilo, cicloalquilo o fenilalquilo (y en particular metilo, etilo, *iso*-propilo, 2-etoxicarbonil-etilo, 2-carboxi-etilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxi-etilo, tetrahidrofuran-3-ilo, ciclopropilo o bencilo) y  $R^3$  representa hidrógeno o metilo (y de manera destacable hidrógeno).

35) de acuerdo con otra submodalidad de la modalidad adicional, los compuestos de fórmula I tal como se los define en la presentación 30) anterior o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que W representa  $-NR^3-$  y  $R^2$  y  $R^3$  forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en la que los elementos necesarios para completar el anillo heterocíclico son cada uno seleccionados de manera independiente de entre  $-CH_2-$ ,  $-CHR^x-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$  y  $-NR^y-$ , entendiéndose sin embargo que el anillo heterocíclico no contiene más que un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en  $-CHR^x-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$  y  $-NR^y-$ ,  $R^x$  representando hidroxilo, hidroximetilo, alcoximetilo o alcoxilo y  $R^y$  representando hidrógeno o alquilo (de manera destacable hidrógeno o metilo).

36) Preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se los define en la presentación 31) ó 35) anterior o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que W representa  $-NR^3-$  y  $R^2$  y  $R^3$  forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos (y de manera destacable de 4 a 6 elementos y especialmente de 5 a 6 elementos) en la que los elementos necesarios para completar el anillo heterocíclico son cada uno seleccionados de manera independiente de entre  $-CH_2-$ ,  $-CHR^x-$ ,  $-O-$  y  $-NR^y-$ , entendiéndose sin embargo que el anillo heterocíclico no contiene más que un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en  $-CHR^x-$ ,  $-O-$  y  $-NR^y-$ ,  $R^x$  representando hidroxilo, hidroximetilo, alcoximetilo o alcoxilo (y de manera destacable hidroxilo, hidroximetilo o alcoxilo) y  $R^y$  representando alquilo (especialmente metilo).

37) Más preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se los define en la presentación 31) ó 35) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que W representa  $-NR^3-$  y  $R^2$  y  $R^3$  forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 6 elementos (y especialmente de 5 a 6 elementos) en la que los elementos necesarios para completar el anillo heterocíclico son cada uno seleccionados de manera independiente de entre  $-CH_2-$ ,  $-CHR^x-$ ,  $-O-$  y  $-NR^y-$ , entendiéndose sin embargo que el anillo heterocíclico no contiene más que un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en  $-CHR^x-$ ,  $-O-$  y  $-NR^y-$ ,  $R^x$  representando hidroxilo, hidroximetilo, metoximetilo o metoxi (especialmente hidroxilo, hidroximetilo o metoxi) y  $R^y$  representando metilo (y especialmente tal que  $R^2$  y  $R^3$  forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, 3-metoximetil-acetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 3-metoxi-pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo o 2-hidroximetil-piperidin-1-ilo y en particular tal que  $R^2$  y  $R^3$  forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 3-metoxi-pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo o 2-hidroximetil-piperidin-1-ilo).

38) de acuerdo con otra sub realización más de la reañización adicional, los compuestos de fórmula I tal como se los define en la presentación 30) anterior o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que W representa  $-NR^3-$  y  $R^2$  y  $R^3$  forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo, anillo que puede estar substituido con un grupo alquilo (especialmente por un grupo metilo).

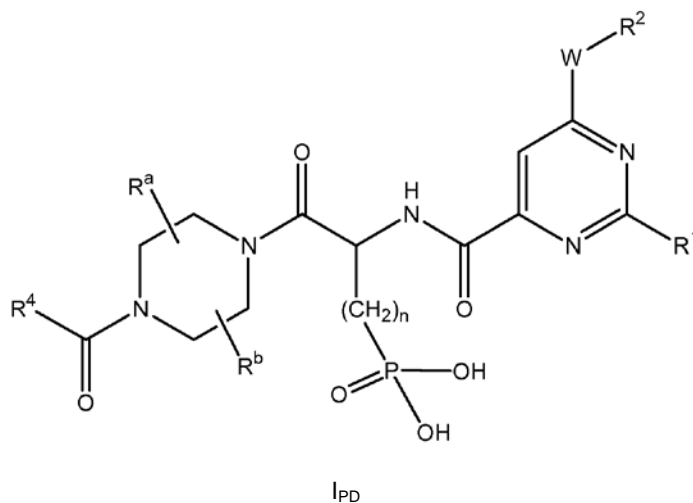
39) Preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se los define en la presentación 31) ó 38) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que  $R^2$  y  $R^3$  forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo pirazolilo que puede estar substituido por un grupo metilo (y en particular tal que  $R^2$  y  $R^3$  forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, pirazol-1-ilo o 4-metil-pirazol-1-ilo).

40) Además, los compuestos de fórmula I tal como se los define en una de las presentaciones 1) a 11), 14) a 18) ó 21) a 39) anteriores (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) preferentemente será tal que  $R^4$  representa alcoxilo ( $C_2-C_4$ ), especialmente alcoxilo ( $C_2-C_4$ ) lineal, en particular etoxi o *n*-butoxi.

41) de acuerdo con una realización preferida de la presentación 40), los compuestos de fórmula I (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que  $R^4$  representa etoxi.

42) de acuerdo con otra modalidad preferida de la presentación 40), los compuestos de fórmula I tal como se los define en una de las presentaciones 1) a 39) anteriores (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que  $R^4$  representa *n*-butoxi.

43) Una presentación principal de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I<sub>P</sub> tal como se los define en la presentación 3) que también son compuestos de fórmula I<sub>PD</sub>



5 en la que

R<sup>1</sup> representa fenilo opcionalmente sustituido 1 a 3 veces (preferentemente opcionalmente sustituido una o dos veces y más preferentemente opcionalmente sustituido una vez) con sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;

W representa un enlace, y R<sup>2</sup> representa alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo; o

10 W representa -O- y R<sup>2</sup> representa alquilo o heterociclilo; o

W representa -NR<sup>3</sup>-, R<sup>2</sup> representa alquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo y R<sup>3</sup> representa hidrógeno o alquilo; o

15 W representa -NR<sup>3</sup>- y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en la que los elementos necesarios para completar el anillo heterocíclico son cada uno seleccionados de manera independiente de entre -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>x</sup>-, -O-, -S-, -CO- y -NR<sup>y</sup>-, entendiéndose sin embargo que el anillo heterocíclico no contiene más que un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en -CHR<sup>x</sup>-, -O-, -S-, -CO- y -NR<sup>y</sup>-, R<sup>x</sup> representando hidroxilo, hidroximetilo, alcoximetilo o alcoxilo y R<sup>y</sup> representando hidrógeno o alquilo;

20 o también W representa -NR<sup>3</sup>- y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo, anillo que puede estar sustituido con un grupo alquilo (especialmente por un grupo metilo);

R<sup>a</sup> representa hidrógeno o metilo;

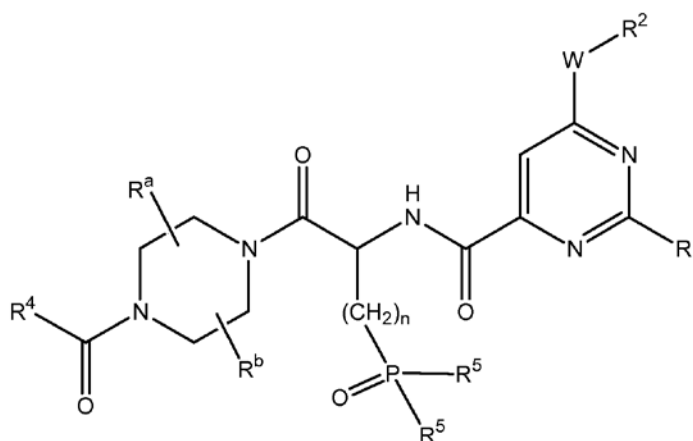
R<sup>b</sup> representa hidrógeno o metilo;

R<sup>4</sup> representa alcoxilo;

25 n representa 0, 1 ó 2;

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

44) Otra presentación principal de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I<sub>P</sub> tal como se los define en la presentación 3) que también son compuestos de fórmula I<sub>P-PDG</sub>



Ip-PDG

en la que

- 5  $R^1$  representa fenilo opcionalmente sustituido 1 a 3 veces (preferentemente opcionalmente sustituido una o dos veces y más preferentemente opcionalmente sustituido una vez) con sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;

W representa un enlace, y  $R^2$  representa alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo; o

W representa  $-O-$  y  $R^2$  representa alquilo o heterociclilo; o

- 10 W representa  $-NR^3-$ ,  $R^2$  representa alquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo y  $R^3$  representa hidrógeno o alquilo; o

- 15 W representa  $-NR^3-$  y  $R^2$  y  $R^3$  forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en la que los elementos necesarios para completar el anillo heterocíclico son cada uno seleccionados de manera independiente de entre  $-CH_2-$ ,  $-CHR^x-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$  y  $-NR^y-$ , entendiéndose sin embargo que el anillo heterocíclico no contiene más que un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en  $-CHR^x-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$  y  $-NR^y-$ ,  $R^x$  representando hidroxilo, hidroximetilo, alcoximetilo o alcoxilo y  $R^y$  representando hidrógeno o alquilo;

- 20 o también W representa  $-NR^3-$  y  $R^2$  y  $R^3$  forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo, anillo que puede estar sustituido con un grupo alquilo (especialmente por un grupo metilo);

$R^a$  representa hidrógeno o metilo;

$R^b$  representa hidrógeno o metilo;

$R^4$  representa alcoxilo;

n representa 0, 1 ó 2;

- 25  $R^5$  representa un grupo  $-O-(CHR^6)-O-C(=O)-R^7$  en la que  $R^6$  representa hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_3$ ) y  $R^7$  representa alquilo ( $C_1-C_4$ );

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 30 45) Preferentemente, los compuestos de fórmula Ip tal como se los define en la presentación 44) anterior o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que  $R^6$  representa hidrógeno (y de manera destacable tal que  $R^5$  representa 2,2-dimetil-propioniloximetoxi o isobutililoximetoxi).

46) de acuerdo con una realización preferida, los compuestos de fórmula I tal como se los define en cualquiera de las presentaciones 1) a 43) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que  $R^5$  y, si está presente,  $R^8$  son idénticos y representan hidroxilo.

- 35 47) de acuerdo con otra presentación preferida, los compuestos de fórmula I tal como se los define en cualquiera de las presentaciones 1), 2), 5) a 12), 14) a 16), 18), 19) ó 22) a 42) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que  $R^5$  y, si está presente,  $R^8$  son idénticos y representan cada



uno feniloxilo no sustituido, benciloxilo no sustituido, un grupo  $-O-(CHR^6)-O-C(=O)-R^7$ , un grupo  $-O-(CHR^6)-O-C(=O)-O-R^7$ , un grupo  $-O-(CHR^6)-C(=O)-O-R^9$ , un grupo  $-NH-(CHR^{10})-C(=O)-O-R^9$  o un grupo  $-NH-C(CH_3)_2-C(=O)-O-R^9$ .

5 48) de acuerdo con una presentación más preferida, los compuestos de fórmula I tal como se los define en la presentación 47) anterior o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que  $R^5$  y, si está presente,  $R^8$  son idénticos y representan  $-O-(CHR^6)-O-C(=O)-R^7$  (y más preferentemente  $-O-(CH_2)-O-C(=O)-R^7$ ).

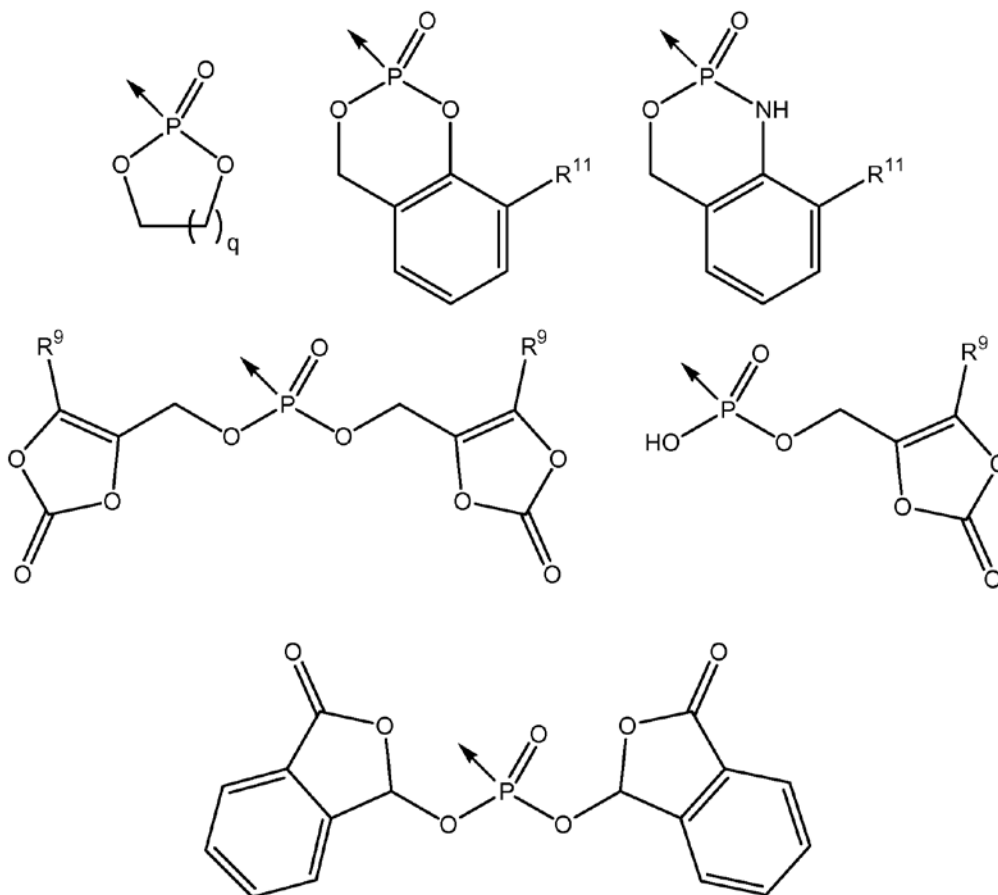
10 49) de acuerdo con otra presentación preferida, los compuestos de fórmula I tal como se los define en la presentación 47) anterior o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que  $R^5$  y, si está presente,  $R^8$  son idénticos y representan  $-O-(CHR^6)-O-C(=O)-O-R^7$  (y más preferentemente  $-O-(CH_2)-O-C(=O)-O-R^7$ ).

15 50) de acuerdo con otra presentación preferida, los compuestos de fórmula I tal como se los define en la presentación 47) anterior o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que  $R^5$  y, si está presente,  $R^8$  son idénticos y representan  $-NH-(CHR^{10})-C(=O)-O-R^9$  o  $-NH-C(CH_3)_2-C(=O)-O-R^9$ .

51) de acuerdo con otra realización más preferida, los compuestos de fórmula I tal como se los define en cualquiera de las presentaciones 1), 2), 5) a 12), 14) a 16), 18), 19) ó 22) a 42) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que  $R^5$  representa hidroxilo y  $R^8$  representa un grupo  $-O-(CH_2)-O-C(=O)-R^9$  (y de manera destacable  $-O-(CH_2)-O-C(=O)-CH_3$ ).

20 52) de acuerdo con otra realización más preferida, los compuestos de fórmula I tal como se los define en cualquiera de las presentaciones 1), 2), 5) a 12), 14) a 16), 18), 19) ó 22) a 42) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que  $R^5$  representa feniloxilo no sustituido y  $R^8$  representa un grupo  $-NH-CH(CH_3)-C(=O)-O-R^9$  (y de manera destacable  $-NH-CH(CH_3)-C(=O)-O-CH_2CH_3$ ).

25 53) de acuerdo con otra realización más preferida, los compuestos de fórmula I tal como se los define en cualquiera de las presentaciones 1), 2), 5) a 12), 14) a 16), 18), 19) ó 22) a 42) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que  $P(O)R^5R^8$  representa un grupo seleccionado de entre las siguientes estructuras



en la que las flechas marcan el punto de unión a la parte restante de los compuestos de fórmula I, q representa 1 ó 2 (y preferentemente 2), R<sup>9</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (y preferentemente metilo o *terc*-butilo) y R<sup>11</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

54) Otra realización preferida de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se los define en la presentación 1), en la que

R<sup>1</sup> representa fenilo;

W representa -NR<sup>3</sup>- y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 5 elementos en la que los elementos necesarios para completar el anillo heterocíclico son cada uno seleccionados de manera independiente de entre -CH<sub>2</sub>- y -CHR<sup>x</sup>-, entendiéndose sin embargo que el anillo heterocíclico no contiene más que un grupo -CHR<sup>x</sup>-, R<sup>x</sup> representando alcoxilo (y preferentemente W representa -NR<sup>3</sup>- y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un grupo 3-metoxi-pirrolidin-1-ilo);

R<sup>a</sup> representa hidrógeno;

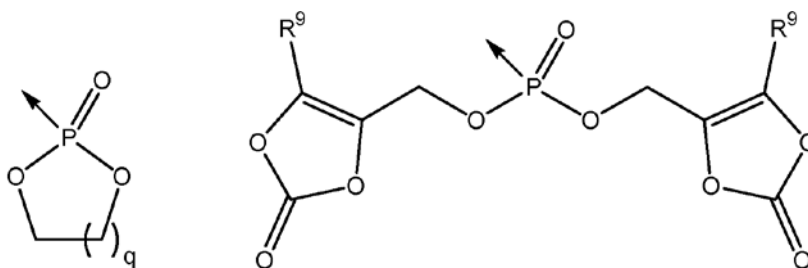
R<sup>b</sup> representa hidrógeno;

R<sup>4</sup> representa alcoxilo;

15 n representa 1 ó 2, V representa un enlace, y m representa 0;

R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son idénticos y representan cada uno un grupo -O-(CHR<sup>6</sup>)-O-C(=O)-R<sup>7</sup>, un grupo -O-(CHR<sup>6</sup>)-O-C(=O)-O-R<sup>7</sup> o un grupo -NH-(CHR<sup>10</sup>)-C(=O)-O-R<sup>9</sup>; o

P(O)R<sup>5</sup>R<sup>8</sup> representa un grupo seleccionado de entre las siguientes estructuras



20 en las cuales las flechas marcan el punto de unión a la parte restante de los compuestos de fórmula I;

q representa 2;

R<sup>6</sup> representa hidrógeno;

R<sup>7</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>9</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

25 R<sup>10</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o fenilo no sustituido;

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

55) Los siguientes compuestos de fórmula I tal como se los define en la presentaciones 1) a 4) son particularmente preferidos:

30 Éster etílico de ácido 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfopropionil)-piperazin-1-carboxílico;

Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfopropionil)-piperazin-1-carboxílico;

Éster etílico de ácido 4-((S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfopropionil)-piperazin-1-carboxílico;

35 Éster etílico de ácido 4-((S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfobutiril)-piperazin-1-carboxílico;

Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfobutiril)-piperazin-1-carboxílico;

- Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[2-fenil-6-pirazol-1-il-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[6-(4-metil-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[2-fenil-6-((S)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[2-fenil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[6-morfolin-4-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[6-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-metilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-dimetilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-etilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[2-(4-fluoro-fenil)-6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-*p*-tolil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[2-(2-fluoro-fenil)-6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[2-(3-fluoro-fenil)-6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-metoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-metil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-ciclopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[2-fenil-6-fenilamino-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[2-fenil-6-((R)-(tetrahidro-furan-3-il)amino)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-((2-metoxi-etil)-metil-amino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-

- propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-(2-etoxicarbonil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-(2-carboxi-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[(2-fenil-6-tiofen-3-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-(4-metoxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-butil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[2-fenil-6-((*S*)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi)-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster etílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico;
- 20 Éster etílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-((1*S*,2*S*)-2-metoximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-((1*S*,2*S*)-2-hidroximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-(2-hidroxi-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-(3-metoxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-(3-hidroxi-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*S*)-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*S*)-4-[bis-(2,2-dimetil-propioniloximetoxi)-fosforil]-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 Éster butílico de ácido 4-((*S*)-4-[bis-isobutiriloximetoxi)-fosforil]-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*S*)-4-[bis-[(2,2-dimetil-propioniloxi)-etoxi]-fosforil]-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 Éster butílico de ácido 4-((*R*)-3-[bis-(2,2-dimetil-propioniloximetoxi)-fosforil]-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-3-[bis-[1-(2,2-dimetil-propioniloxi)-etoxi]-fosforil]-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-3-[*bis*-(1-isobutiriloxi-etoxi)-fosforil]-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-3-[*bis*-(1-propioniloxi-etoxi)-fosforil]-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 Éster butílico de ácido 4-((*R*)-3-(*bis*-isobutiriloximetoxi)-fosforil)-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-(2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-2-fosfono-acetil)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 en la que se entiende que cualquier centro estereogénico de cualquiera de los compuestos listados anteriormente, que no esté explícitamente asignado, puede encontrarse en configuración absoluta (*R*)- o (*S*);
- así como las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.
- 56) Compuestos preferidos adicionales de fórmula I tal como se los define en la presentación 1) ó 2) son seleccionados entre el grupo que consiste en:
- 15 Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-(2-hidroxi-etoxi)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*S*)-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-5-fosfono-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster etílico de ácido 4-[(*S*)-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(4-fosfono-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- 20 Éster butílico de ácido 4-[(*S*)-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(4-fosfono-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster etílico de ácido 4-[(*S*)-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(4-fosfometil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- 25 éster butílico de ácido 4-[(*S*)-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(4-fosfometil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-5-fosfono-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-(isopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- 30 Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-(3-metoximetil-azetidín-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster etílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-(ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 Éster etílico de ácido 4-[(*S*)-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(4-fosfono-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster etílico de ácido 4-[2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-2-(4-fosfono-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-[2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-2-(4-fosfono-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico;
- 40 Éster etílico de ácido 4-[2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-2-(3-fosfono-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-[2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-2-(3-fosfono-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico;
- 45 Éster butílico de ácido 4-[2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-2-(2-fosfono-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

- Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-morfolin-4-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Diamida de ácido N,N'-bis-(etoxicarbonilmetil)-3-((S)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-4-oxo-4-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-butil-fosfónico;
- 5 Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(bis-acetoximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(bis-propioniloximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(bis-butiriloximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Diamida de ácido N,N'-bis-(etoxicarbonilmetil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-etoxicarboniletil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- 15 Diamida de ácido N,N'-bis-(metoxicarbonilmetil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-metoxicarbonil-2-metil-propil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- 20 Diamida de ácido N,N'-bis-(*terc*-butiloxicarbonilmetil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-metoxicarbonilpropil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-metoxicarbonil-2,2-dimetil-propil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- 25 Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-*terc*-butiloxicarboniletil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-metoxicarbonil-2-fenil-etil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- 30 Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-metoxicarbonilfenilmetil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-metoxicarboniletil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- Diamida de ácido N,N'-bis-(propiloxicarbonilmetil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- 35 Diamida de ácido N,N'-bis-(isopropiloxicarbonilmetil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- Diamida de ácido N,N'-bis-(2-etoxicarbonil-prop-2-il)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- 40 Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(bis-metoxicarboniloximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(bis-etoxicarboniloximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(bis-isopropoxicarboniloximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(bis-*terc*-butoxicarboniloximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(1-etiloxicarboniloxi-etoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-

- fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(1-isopropiloxicarboniloxi-etoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- 5 Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(1-ciclohexiloxicarboniloxi-etoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(difenoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- 10 Éster butílico de ácido 4-[(R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(2-oxo-4H-2λ<sup>5</sup>-benzo[1,3,2]dioxafosfinin-2-il)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-[(R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-2λ<sup>5</sup>-benzo[d][1,3,2]oxazafosfinin-2-il)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- 15 Éster butílico de ácido 4-[(R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(8-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-2λ<sup>5</sup>-benzo[d][1,3,2]oxazafosfinin-2-il)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-iloxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(bis-etoxicarbonilmetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- 20 Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-((S)-1-etoxicarbonil-etoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Diamida de ácido *n*-((S)-1-etoxicarbonil-etil)-O-fenil-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- 25 Éster butílico de ácido 4-[(R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(2-oxo-2λ<sup>5</sup>-[1,3,2]dioxafosfinin-2-il)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-[(R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(8-metil-2-oxo-4H-2λ<sup>5</sup>-benzo[1,3,2]dioxafosfinin-2-il)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(8-isopropil-2-oxo-4H-2λ<sup>5</sup>-benzo[1,3,2]dioxafosfinin-2-il)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- 30 Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(8-metoxi-2-oxo-1,4-dihidro-2H-2λ<sup>5</sup>-benzo[d][1,3,2]oxazafosfinin-2-il)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[(5-*terc*-butil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxi)-hidroxi-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- 35 Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(bis-benciloxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(acetoximetoxi-hidroxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster etílico de ácido 4-((S)-3-(bis-acetoximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- 40 Éster etílico de ácido 4-((S)-3-(bis-butiriloximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-etoxicarboniletil)-2-((S)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-etoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- 45 Éster etílico de ácido 4-((S)-3-(bis-etoxicarboniloximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster etílico de ácido 4-((R)-3-(bis-acetoximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;

Éster etílico de ácido 4-((R)-3-(bis-butiriloximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-etoxicarboniletil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-etoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;

5 Éster etílico de ácido 4-((R)-3-(bis-etoxicarboniloximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

Éster etílico de ácido 4-((S)-3-[4-(bis-butiriloximetoxi-fosforil)-fenil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

10 Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-etoxicarboniletil)-4-[2-((S)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-etoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil]-fenil-fosfónico; y

Éster etílico de ácido 4-((S)-3-[4-(bis-etoxicarboniloximetoxi-fosforil)-fenil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

en la que se entiende bien que cualquier centro estereogénico de cualquier compuesto listado anteriormente, que no está asignado de manera explícita, puede encontrarse en la configuración absoluta (R)- o (S)-;

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

57) Un objetivo adicional de la invención son los compuestos de fórmula I (o de fórmula I<sub>CE</sub>) tal como se los define en una de las presentaciones 1) a 56) anteriores, o sus sales farmacéuticamente aceptables, como medicamentos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser empleados como medicamentos, por ejemplo en la forma de composiciones farmacéuticas para administración entérica o parenteral.

20 58) La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con una de las presentaciones 1) a 56) anteriores, o con una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En particular, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula I (o de fórmula I<sub>CE</sub>) y uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 La producción de las composiciones farmacéuticas puede ser llevada a cabo en una manera que sea familiar para las personas experimentadas en la técnica (ver por ejemplo, *Remington, The Science and Practice of Pharmacy*, 21<sup>a</sup> edición (2005), Parte 5, "*Pharmaceutical Manufacturing*" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos de fórmula I descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias de valor terapéutico, a una forma de administración galénica conjuntamente con materiales portadores sólidos o líquidos inertes, no tóxicos, terapéuticamente compatibles, y si se desea, con adyuvantes farmacéuticos acostumbrados.

30

59) Los compuestos de acuerdo con fórmula I tal como se la define en las presentaciones 1) a 56) anteriores y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser empleados para la preparación de un medicamento, y son adecuados:

35 ❖ para el tratamiento o profilaxis de enfermedades incluyendo angina estable, angina inestable, infarto al miocardio, embolismo (incluyendo complicaciones de aterosclerosis, de manera destacable apoplejía embólica), trombosis arterial (incluyendo complicaciones trombóticas arteriales primarias de la aterosclerosis, de manera destacable apoplejía trombótica), trombosis venosa (de manera destacable trombosis venosa profunda), trombosis secundaria de daño vascular o de inflamación (incluyendo vasculitis, arteritis y glómerulonefritis),

40 enfermedades veno-oclusivos, ataques isquémicos temporales, enfermedades vasculares periféricas, infarto al miocardio con o sin trombolisis, enfermedades mieloproliferativa, trombocitemia, enfermedad de las células falciformes, enfermedad inflamatoria del intestino, púrpura trombocitopénico trombótico, síndrome urémico hemolítico;

45 ❖ para la prevención de complicaciones trombóticas de septicemia, síndrome de estrés respiratorio de adultos, síndrome anti-fosfolípidos, trombocitopenia inducida por heparina y pre-eclampsia/eclampsia;

❖ para la prevención de complicaciones cardiovasculares después de ciertos procedimientos de cirugía (de manera destacable revascularización coronaria tal como angioplastia (PTCA), otras cirugías de trasplante vascular, endarterectomía o instalación de un *stent*) o después de un trauma accidental;

❖ para la prevención de rechazo del trasplante de órganos.

50 60) Por lo tanto, un objetivo particular de esta invención es el uso de un compuesto de fórmula I (o de fórmula I<sub>CE</sub>) tal como se los define en una de las presentaciones 1) a 56) anteriores, o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la producción de un medicamento para los usos listados en la presentación 59) anterior, y para la



producción de un medicamento para el tratamiento de un trastorno vascular oclusivo en general.

5 61) De manera más general, la invención se refiere a el uso de un compuesto de fórmula I (o de fórmula I<sub>CE</sub>) tal como se los define en una de las presentaciones 1) a 56) anteriores, o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos vasculares oclusivos así como con el uso de un compuesto de fórmula I (o de fórmula I<sub>CE</sub>) para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o trastornos vasculares periféricas, viscerales, hepáticas y renales–vasculares, o cardiovasculares y cerebrovasculares asociadas con la agregación de plaquetas, incluyendo trombosis en humanos y otros mamíferos.

10 62) Entre los usos anteriores de los compuestos de fórmula I (o de fórmula I<sub>CE</sub>) o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la producción de medicamentos de acuerdo con la presentación 59) anterior, se preferirán los usos para la producción de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de infarto al miocardio, trombosis arterial (de manera destacable apoplejía trombótica), ataques isquémicos temporales, enfermedades vasculares periféricas y angina estable e inestable.

15 63) La invención se relaciona además con el uso de un compuesto de fórmula I (o de fórmula I<sub>CE</sub>) de acuerdo con una de las presentaciones 1) a 56) anteriores, o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la preservación de productos sanguíneos *in vitro* (por ejemplo la preservación de concentrados de plaquetas), o para la prevención de la oclusión en máquinas de tratamiento extra corporal de la sangre o de productos sanguíneos (tales como máquinas de diálisis renal o en máquinas de plasmaféresis).

20 Cualquier referencia a un compuesto de fórmula I, I<sub>CE</sub>, I<sub>P</sub>, I<sub>CEP</sub>, I<sub>ST1</sub>, I<sub>ST2</sub>, I<sub>PD</sub> o I<sub>P-PDG</sub> en este texto debe ser entendida como refiriéndose también a las sales (y de manera especial a las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según sea apropiado y conveniente. Por supuesto, las preferencias indicadas por los compuestos de fórmula I se aplican *mutatis mutandis* a los compuestos de fórmula I<sub>CE</sub>, a los compuestos de fórmula I<sub>P</sub>, a los compuestos de fórmula I<sub>CEP</sub>, a los compuestos de fórmula I<sub>ST1</sub>, a los compuestos de fórmula I<sub>ST2</sub>, a los compuestos de fórmula I<sub>PD</sub> y a los compuestos de fórmula I<sub>P-PDG</sub>, así como a las sales y a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, de fórmula I<sub>CE</sub>, de fórmula I<sub>P</sub>, de fórmula I<sub>CEP</sub>, de fórmula I<sub>ST1</sub>, de fórmula I<sub>ST2</sub>, de fórmula I<sub>PD</sub> o de fórmula I<sub>P-PDG</sub>. Se aplica lo mismo a estos compuestos como medicamentos, a las composiciones farmacéuticas que contengan estos compuestos como principios activos o a los usos de estos compuestos para la producción de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades de acuerdo con esta invención.

### 30 Preparación de los compuestos de fórmula I

Abreviaturas:

Las siguientes abreviaturas son empleadas en la memoria descriptiva y en los ejemplos:

- Ac acetilo
- Anh. anhídrido
- 35 aq. acuoso
- Boc *tert*-butoxicarbonilo
- br. amplio
- Cbz benciloxicarbonilo
- CC cromatografía de columna
- 40 cHex ciclohexano
- conc. concentrado
- Cremophor-EL<sup>®</sup> compuesto con el registro número 61791-12-6 de los Chemical Abstracts
- CV volumen de columna
- DCC 1,3-diciclohexilcarbodiimida
- 45 DCM diclorometano
- DCCM N,N'-diciclohexil-4-morfolincarboxamida
- DIPEA diisopropiletilamina

- DME 1,2-dimetoxietano  
 DMF *N,N*-dimetilformamida  
 DMPU *N,N'*-dimetilpropilenurea  
 EA acetato de etilo
- 5 EDCI *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida  
 Eq equivalente  
 Et etilo  
 Fmoc 9*H*-fluoren-9-ilmetoxicarbonilo  
 HATU 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato
- 10 Hept heptano  
 Hex hexano  
 HOBT 1-hidroxibenzotriazol  
 Hse L-homoserina  
 HV alto vacío
- 15 LC-MS Cromatografía líquida – Espectrometría de masa  
 MCPBA ácido *meta*-cloroperbenzoico  
 Me metilo  
*n*-BuLi *n*-butil litio  
 NMP *N*-metilpirrolidona
- 20 org. orgánico  
 Pd/C paladio en carbón  
 PEG400 polietilen glicol con un peso molecular de 400 g/mol  
 PG polipropilen glicol  
 Ph fenilo
- 25 PyBOP benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato  
 RT temperatura ambiente  
 sat. saturado  
 TEA trietilamina  
 TFA ácido trifluoroacético
- 30 THF tetrahidrofurano  
 TLC cromatografía de capa fina  
 $t_R$  tiempo de retención  
 Z benciloxicarbonilo

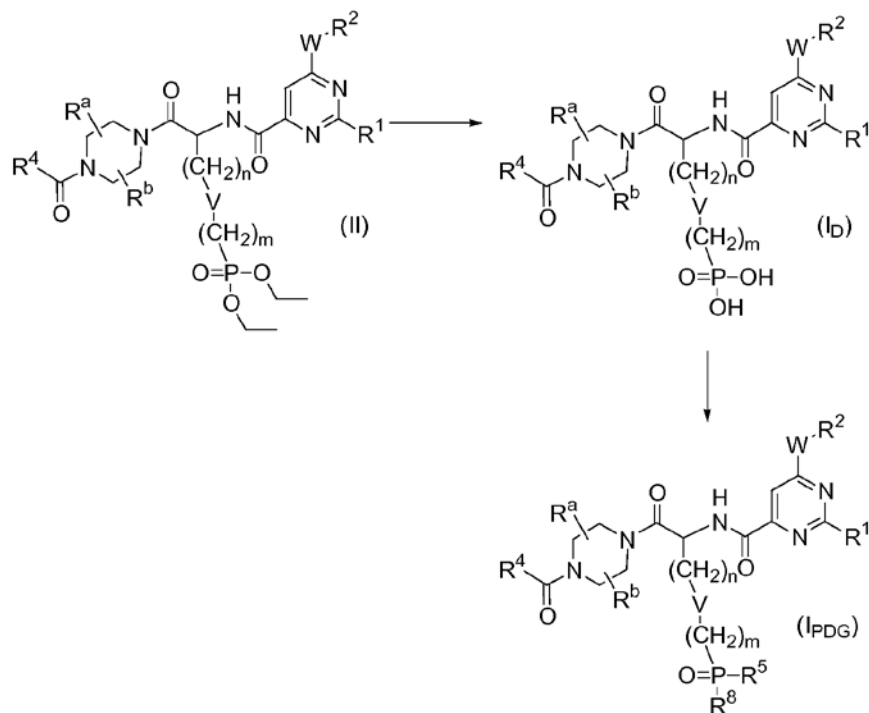
#### **Rutas generales de preparación**

- 35 Un aspecto adicional de la invención es un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I) (o de fórmula I<sub>CE</sub>). Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden ser preparados de acuerdo con la secuencia general de reacciones delineada en los esquemas a continuación en los cuales V, W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, n, m y q son tal como se los define para la fórmula (I). Los compuestos obtenidos también

pueden ser convertidos en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de maneras conocidas *per se*.

En general, todas las transformaciones químicas pueden ser llevadas a cabo de acuerdo con metodologías bien conocidas tal como se describe en la literatura o como se describe en los procedimientos a continuación en la sección experimental.

- 5 Los diversos compuestos de fórmula I pueden ser preparados empleando las rutas generales resumidas en el Esquema 1 a continuación.



Esquema 1

- 10 Los compuestos de fórmula I<sub>D</sub> pueden ser preparados mediante el tratamiento de los compuestos de fórmula II con HCl opcionalmente en presencia de agua, en un solvente orgánico adecuado tal como THF, EA, dioxano o Et<sub>2</sub>O y preferentemente a una temperatura en torno de la temperatura ambiente, o con bromuro de trimetilsililo o yoduro de trimetilsililo en un solvente adecuado tal como DCM o MeCN y preferentemente a una temperatura en torno de la temperatura ambiente.
- 15 Los compuestos de fórmula I<sub>PDG</sub> (R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> ≠ OH) pueden ser preparados mediante la reacción entre un ácido fosfónico de fórmula I<sub>D</sub> y un derivado haluro apropiado de fórmula X-(CHR<sup>6</sup>)-O-C(=O)-R<sup>7</sup>, X-(CHR<sup>6</sup>)-O-C(=O)-O-R<sup>7</sup>, X-(CH<sub>2</sub>)-C(=O)-O-R<sup>9</sup> o 3-bromoftalida, siendo X cloruro, bromuro yoduro, en presencia de una base adecuada (por ejemplo NEt<sub>3</sub>, DIPEA, DCMC) en un solvente adecuado tal como DMF, NMP o DMPU, opcionalmente en presencia de NaI y preferentemente a una temperatura entre 45 y 90 °C.
- 20 De manera alternativa, los compuestos de fórmula I<sub>PDG</sub> (R<sup>5</sup> y/o R<sup>8</sup> ≠ OH) pueden ser preparados mediante la reacción entre un ácido fosfónico de fórmula I<sub>D</sub> y un alquil éster de un amino ácido apropiado de fórmula NH<sub>2</sub>-(CHR<sup>10</sup>)-C(=O)-O-R<sup>9</sup> o NH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-O-R<sup>9</sup> en presencia de una base adecuada (por ejemplo NEt<sub>3</sub>) y una mezcla activante de reactivos tal como una combinación de 2',2'-dipiridil disulfuro y PPh<sub>3</sub> en un solvente adecuado tal como piridina anhidra y preferentemente a una temperatura de aproximadamente 60 °C.
- 25 De manera alternativa, los compuestos de fórmula I<sub>PDG</sub> (R<sup>5</sup> y/o R<sup>8</sup> ≠ OH) pueden ser preparados mediante la reacción entre un ácido fosfónico de fórmula I<sub>D</sub> y un alcohol apropiado de fórmula HO-(CHR<sup>6</sup>)-C(=O)-O-R<sup>9</sup>, HO-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OH, fenol, bencilo alcohol, 4-hidroximetil-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona, 2-hidroxibencil alcohol estando no sustituido o sustituido en el anillo fenilo, 2-aminobencil alcohol estando no sustituido o sustituido en el anillo fenilo en presencia de un agente de condensación (por ejemplo PyBOP) y una base adecuada (por ejemplo NEt<sub>3</sub>, DIPEA) en un solvente adecuado tal como DMF y preferentemente a una temperatura entre temperatura ambiente y 45 °C.

De manera alternativa, cuando R<sup>5</sup> representa feniloxilo y R<sup>8</sup> representa un grupo de fórmula NH-(CHR<sup>10</sup>)-C(=O)-O-

$R^9$  o  $NH-C(CH_3)_2-C(=O)-O-R^9$ , los compuestos respectivos de fórmula I<sub>PDG</sub> pueden ser preparados en un procedimiento en tres etapas a partir del ácido fosfónico respectivo de fórmula I<sub>D</sub>:

1. Se lleva a cabo una reacción de acoplamiento con un fenol en presencia de un agente de condensación (por ejemplo PyBOP) y una base adecuada (por ejemplo  $NEt_3$ , DIPEA) en un solvente adecuado tal como DMF y preferentemente a una temperatura entre temperatura ambiente y 45 °C;
2. Se lleva a cabo una reacción de saponificación empleando condiciones estándar tales como NaOH en una mezcla de agua y un solvente orgánico adecuado tal como MeOH o EtOH; y finalmente
3. Se lleva a cabo una reacción de acoplamiento con un alquil éster de  $\alpha$ -amino ácido de fórmula  $NH_2-(CHR^{10})-C(=O)-O-R^9$  o  $NH_2-C(CH_3)_2-C(=O)-O-R^9$  en presencia de una base adecuada (por ejemplo  $NEt_3$ ) y una mezcla activante de reactivos tal como una combinación de 2,2'-dipiridil disulfuro y  $PPh_3$  en un solvente adecuado tal como piridina anhidra y preferentemente a una temperatura de aproximadamente 60 °C.

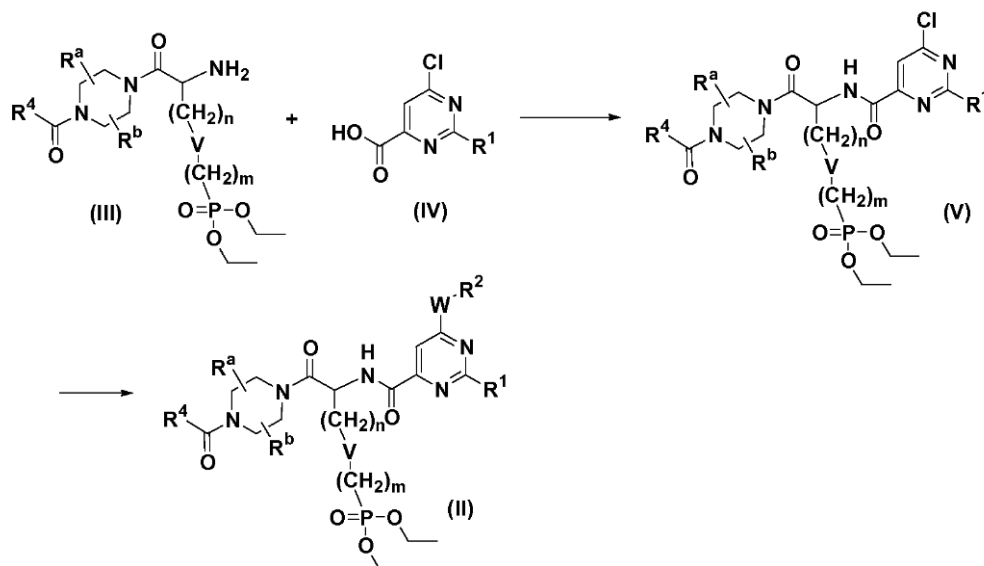
De manera alternativa, cuando  $R^5$  representa hidroxilo y  $R^8$  representa un grupo  $-O-(CH_2)-O-C(=O)-R^9$ , los compuestos de fórmula I<sub>PDG</sub> pueden ser preparados en un procedimiento de dos etapas a partir del ácido fosfónico respectivo de fórmula I<sub>D</sub>:

1. se lleva a cabo una reacción de acoplamiento con bencil alcohol en presencia de una base adecuada (por ejemplo  $NEt_3$ ) y una mezcla activante de reactivos tal como una combinación de 2,2'-dipiridil disulfuro y  $PPh_3$  en un solvente adecuado tal como piridina anhidra y preferentemente a una temperatura de aproximadamente 60 °C para proveer el intermediario mono-bencilado; y
2. se lleva a cabo una reacción de sustitución con un derivado haluro apropiado de fórmula  $X-(CH_2)-O-C(=O)-R^9$ , X siendo cloruro, bromuro o yoduro, en presencia de una base adecuada (por ejemplo  $NEt_3$ , DIPEA, DCMC) en un solvente adecuado tal como DMF, NMP o DMPU y preferentemente a una temperatura entre 45 y 90 °C. El corte bencilo ocurre de manera simultánea.

#### Preparación de diversos intermediarios de síntesis:

##### *Preparación de los compuestos de fórmula II*

- Los compuestos de fórmula II pueden ser preparados empleando las rutas resumidas en el Esquema 2 y en el Esquema 2a a continuación.



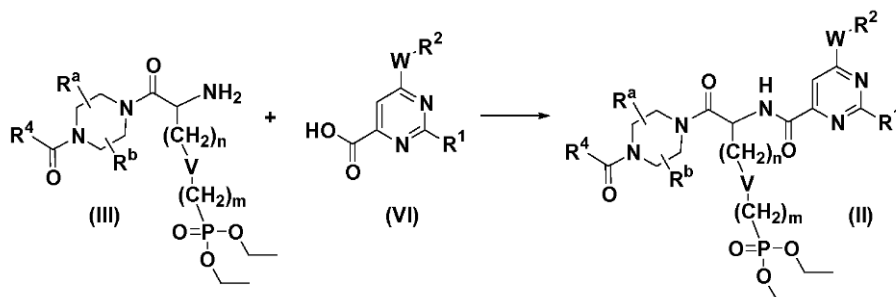
Esquema 2

- El compuesto de fórmula V puede ser obtenido (Esquema 2) mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV empleando Procedimientos estándar de acoplamiento de péptido tales como PyBOP, en presencia de una base adecuada tal como  $NEt_3$ , DIPEA o *n*-metilmorfolina y en un solvente adecuado tal como DCM, THF o DMF, preferentemente a una temperatura en torno de la temperatura ambiente.

- El intermediario resultante de fórmula V puede entonces ser convertido en un compuesto de fórmula II en el cual W es  $-NR^3-$  mediante reacción de sustitución aromática con una amina de fórmula  $HNR^2R^3$  opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como  $NEt_3$ , DIPEA o *n*-metilmorfolina, llevándose a cabo la reacción en un solvente adecuado tal como DCM, THF, MeCN o DMF y preferentemente entre temperatura ambiente y 70 °C.

El intermediario de fórmula V también puede ser convertido en un compuesto de fórmula II en el cual W es –O– mediante reacción de sustitución aromática con un alcohol de fórmula R<sup>2</sup>OH en presencia de una base adecuada tal como NaH, llevándose a cabo la reacción en un solvente adecuado tal como MeOH, THF, MeCN o DMF y preferentemente en torno de la temperatura ambiente.

- 5 El intermediario de fórmula V puede además ser convertido en un compuesto de fórmula II en el cual W es un enlace, empleando un reactivo de fórmula R<sup>2</sup>–B(OR)<sub>2</sub>, R siendo hidrógeno o alquilo, empleando condiciones estándar para una reacción de Suzuki, y preferentemente empleando un ácido borónico o un derivado éster R<sup>2</sup>–B(OR)<sub>2</sub> en presencia de una base adecuada tal como K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como tetraquis(trifenilfosfin)paladio o tris(dibencilidenacetona)dipaladio, opcionalmente en presencia de un ligando adecuado tal como trifenilfosfina, en un solvente adecuado tal como dioxano o una mezcla tolueno/EtOH, y preferentemente calentando entre 80 °C y 100 °C. Además, el intermediario de fórmula V también puede ser convertido en un compuesto de fórmula II en el cual W es un enlace, empleando un reactivo de fórmula R<sup>2</sup>–SnBu<sub>3</sub>, empleando condiciones estándar para una reacción de Stille, y preferentemente empleando un derivado tributilestannano R<sup>2</sup>–SnBu<sub>3</sub> en presencia de un catalizador adecuado tal como tetraquis(trifenilfosfin)paladio en un solvente adecuado tal como tolueno, y preferentemente calentando a alrededor de 110 °C. De manera alternativa, el intermediario de fórmula V también puede ser convertido en un compuesto de fórmula II en el cual W es un enlace, empleando un derivado magnesio de fórmula R<sup>2</sup>–MgBr, en presencia de un catalizador de hierro adecuado tal como hierro(III)acetilacetato, en un solvente adecuado tal como THF y a una temperatura preferentemente en torno de la temperatura ambiente (ver Fürstner A. *et al.* en *J. Am. Chem. Soc.* (2002), 13856–13863).
- 20 De manera alternativa, el intermediario de fórmula V también puede ser convertido mediante un proceso de dos etapas en un compuesto de fórmula II en el cual W es un enlace, empleando un reactivo de fórmula R–C≡CH (R<sup>2</sup> igual a RCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), empleando condiciones estándar para una reacción de Sonogashira, y preferentemente empleando un derivado alquino R–C≡CH en presencia de una base adecuada tal como NEt<sub>3</sub>, en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como bis–(trifenilfosfin) paladio(II)–dicloruro, en presencia de un catalizador de cobre adecuado tal como yoduro de cobre(I), en un solvente adecuado tal como DMF, y a temperatura ambiente. En una segunda etapa, el intermediario obtenido puede ser convertido en un compuesto de fórmula II mediante la reducción del triple enlace a un enlace simple en presencia de un catalizador adecuado tal como níquel Raney, en un solvente adecuado tal como MeOH, a una temperatura preferentemente en torno de la temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno.



30

Esquema 2a

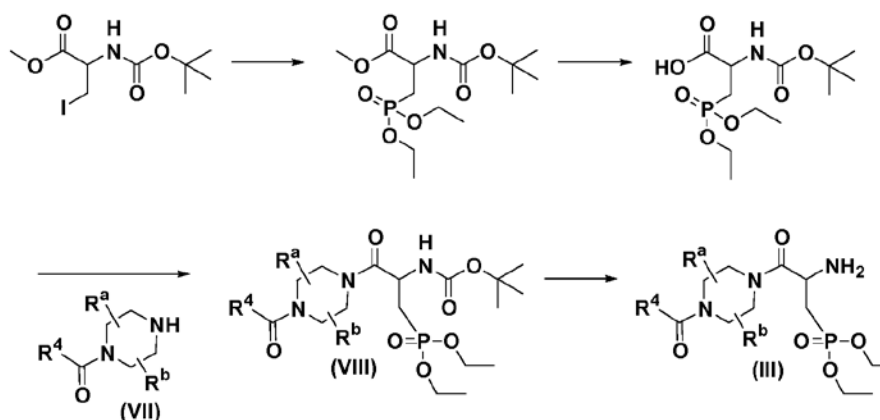
- De manera alternativa, los compuestos de fórmula II pueden ser preparados tal como se describe en el Esquema 2a mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula VI empleando Procedimientos de acoplamiento estándar de péptido tales como PyBOP, HOBT, clorhidrato de EDCI, 1,3–diciclohexilcarbodiimida, HATU, opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como NEt<sub>3</sub>, DIPEA o *n*–metilmorfolina y en un solvente adecuado tal como DCM, THF o DMF, preferentemente a una temperatura en torno de la temperatura ambiente.

35

#### Preparación de los compuestos de fórmula III

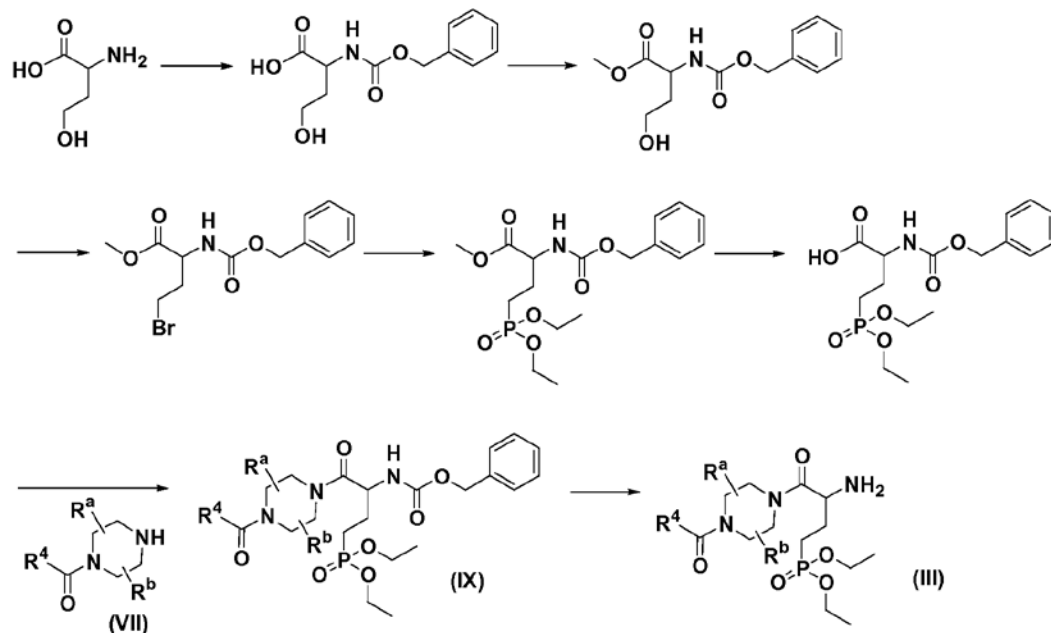
- Los compuestos de fórmula III en los cuales n es 1, V representa un enlace y m es 0 pueden ser preparados empleando la ruta resumida en el Esquema 3 a continuación.

40



Esquema 3

Los compuestos de fórmula VIII pueden ser obtenidos en tres etapas a partir de Boc-3-yodo-L-Ala-OMe o Boc-3-yodo-D-Ala-OMe: Se lleva a cabo una reacción de Arbuzov (por ejemplo empleando  $P(OEt)_3$  a reflujo) seguido de una reacción de saponificación empleando condiciones estándar tales como NaOH o LiOH en una mezcla de agua y un solvente orgánico adecuado tal como THF, MeOH o EtOH; finalmente el intermediario ácido obtenido es acoplado con un compuesto de fórmula VII empleando Procedimientos estándar de acoplamiento de péptido tales como aquellos descritos para la síntesis de los compuestos de fórmula II (ver el Esquema 2a). Los compuestos de fórmula III pueden entonces ser obtenidos mediante condiciones ácidas estándar para la remoción de un grupo Boc, las cuales son bien conocidas por las personas experimentadas en la técnica. Los compuestos de fórmula III en los cuales n es 2, V representa un enlace y m es 0 pueden ser preparados empleando la ruta resumida en el Esquema 3a a continuación.

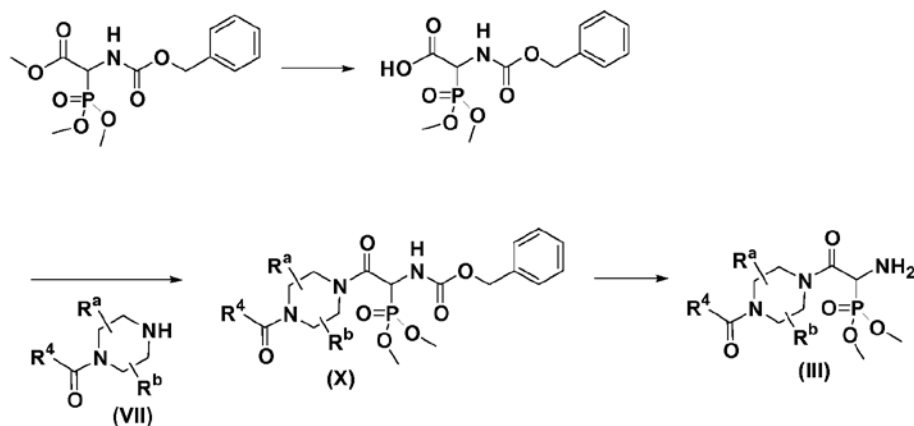


Esquema 3a

En primer lugar, se protegen L-Homoserina o D-homoserina en el átomo nitrógeno con un grupo Z empleando condiciones estándar conocidas por las personas experimentadas en la técnica. Se prepara la sal dicitclohexilamina de la molécula obtenida y el éster metílico es formado empleando MeI en DMF a una temperatura en torno de la temperatura ambiente. La función hidroxilo es substituida por un bromuro empleando condiciones estándar tales como  $PPh_3$  y  $CBr_4$ , en un solvente adecuado tal como DCM, preferentemente entre 0 °C y temperatura ambiente. Las siguientes tres etapas que conducen a los compuestos de fórmula IX se llevan a cabo empleando condiciones tales como aquellas ya descritas para la síntesis de los compuestos de fórmula VIII (ver el Esquema 3). Los compuestos de fórmula III pueden entonces ser obtenidos mediante el corte del grupo protector Z empleando condiciones conocidas por las personas experimentadas en la técnica (por ejemplo hidrogenación con Pd/C en

EtOH).

Los compuestos de fórmula III en los cuales n es 0, V representa un enlace y m es 0 pueden ser preparados empleando la ruta resumida en el Esquema 3b a continuación.



5

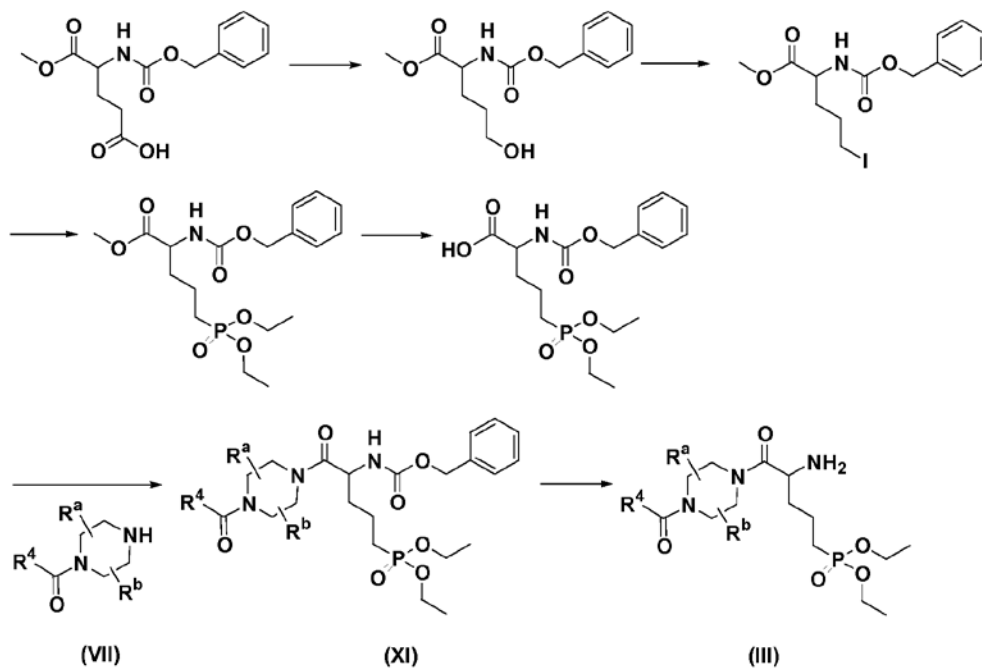
Esquema 3b

Los compuestos de fórmula X puede ser obtenidos en dos etapas a partir de triéster metílico de (d)-Z-β-fosfonglicina disponible en el comercio: se lleva a cabo una reacción de saponificación empleando condiciones estándar tales como NaOH o LiOH en una mezcla de agua y un solvente orgánico adecuado tal como THF, MeOH o EtOH; el intermediario ácido obtenido es acoplado con un compuesto de fórmula VII empleando Procedimientos de acoplamiento estándar de péptido tales como aquellos descritos para la síntesis de los compuestos de fórmula II (ver Esquema 2a). Los compuestos de fórmula III pueden entonces ser obtenidos mediante condiciones estándar para la remoción de un grupo Z que son bien conocidas por las personas experimentadas en la técnica (por ejemplo hidrogenación con Pd/C en EtOH).

10

15

Los compuestos de fórmula III en los cuales n es 3, V representa un enlace y m es 0 pueden ser preparados empleando la ruta resumida en el Esquema 3c a continuación.

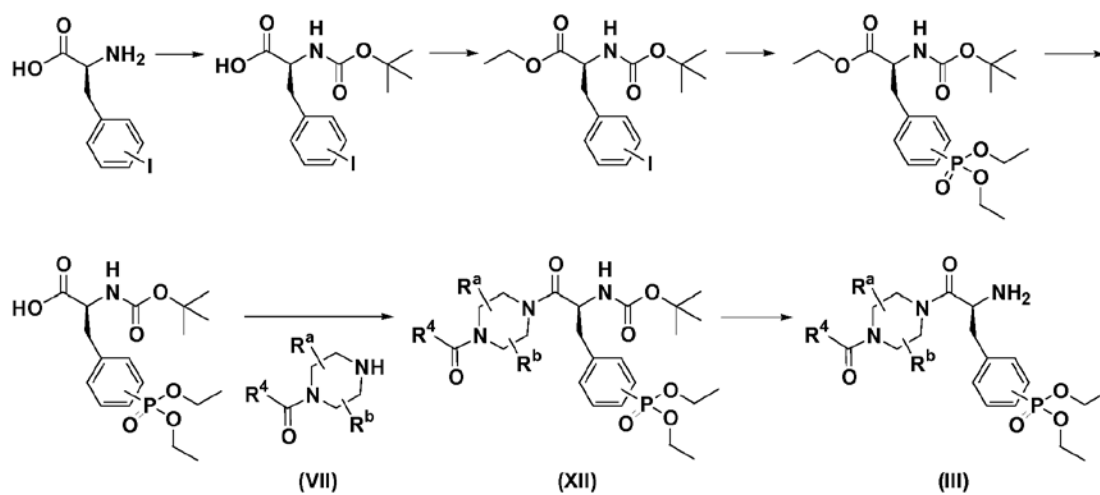


Esquema 3c

Cbz-(L)-Glu-OMe o Cbz-(D)-Glu-OMe pueden ser reducidos a sus alcoholes respectivos mediante la transformación del ácido en una mezcla de anhídrido empleando, por ejemplo, un reactivo cloroformato, en

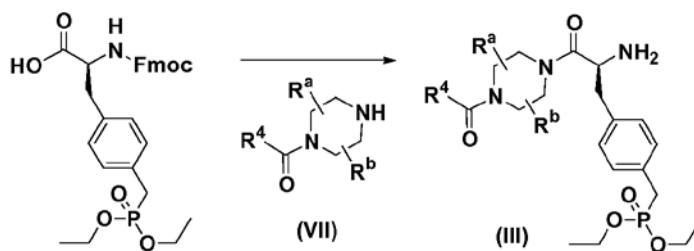
20

- 5 presencia de una base adecuada tal como *n*-metilmorfolina, en un solvente adecuado tal como THF, y preferentemente a alrededor de  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  y reducción posterior del anhídrido mezclado con un agente reductor tal como  $\text{NaBH}_4$  en presencia de MeOH, a una temperatura en torno de  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La función hidroxilo puede ser substituida por yoduro empleando condiciones estándar tales como imidazol,  $\text{PPh}_3$  y  $\text{I}_2$ , en un solvente adecuado tal como THF, preferentemente entre  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y temperatura ambiente. Las siguientes tres etapas que conducen a los compuestos de fórmula XI pueden ser llevadas a cabo empleando condiciones tales como aquellas ya descritas para la síntesis de los compuestos de fórmula VIII (ver Esquema 3). Los compuestos de fórmula III pueden entonces ser obtenidos mediante condiciones estándar para la remoción de un grupo Cbz que son bien conocidas por las personas experimentadas en la técnica (por ejemplo hidrogenación con Pd/C en MeOH).
- 10 Los compuestos de fórmula III en los cuales *n* es 1, *V* representa fenilo y *m* es 0 pueden ser preparados empleando la ruta resumida en el Esquema 3d a continuación.



Esquema 3d

- 15 Si no están disponibles en el comercio, los derivados Boc protegidos (L)-yodofenilalanina, pueden ser preparados a partir de los compuestos (L)-yodofenilalanina empleando condiciones estándar conocidas por las personas experimentadas en la técnica. La función ácido de los derivados Boc protegidos (L)-yodofenilalanina puede en primer lugar ser protegida mediante la formación de un éster etílico empleando condiciones estándar conocidas por las personas experimentadas en la técnica. Los compuestos así obtenidos pueden entonces ser convertidos en los derivados dietil fosfonato empleando dietil fosfito, en presencia de una base adecuada tal como  $\text{NEt}_3$ , en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , en un solvente adecuado tal como MeCN o tolueno, y preferentemente calentando alrededor de la temperatura de reflujo. Las siguientes tres etapas que conducen a los compuestos de fórmula III pueden ser llevadas a cabo empleando condiciones tales como aquellas ya descritas para la síntesis de los compuestos de fórmula III en el Esquema 3.
- 20 Los compuestos de fórmula III en los cuales *n* es 1, *V* representa fenilo y *m* es 1 pueden ser preparados empleando la ruta resumida en el Esquema 3e a continuación.
- 25



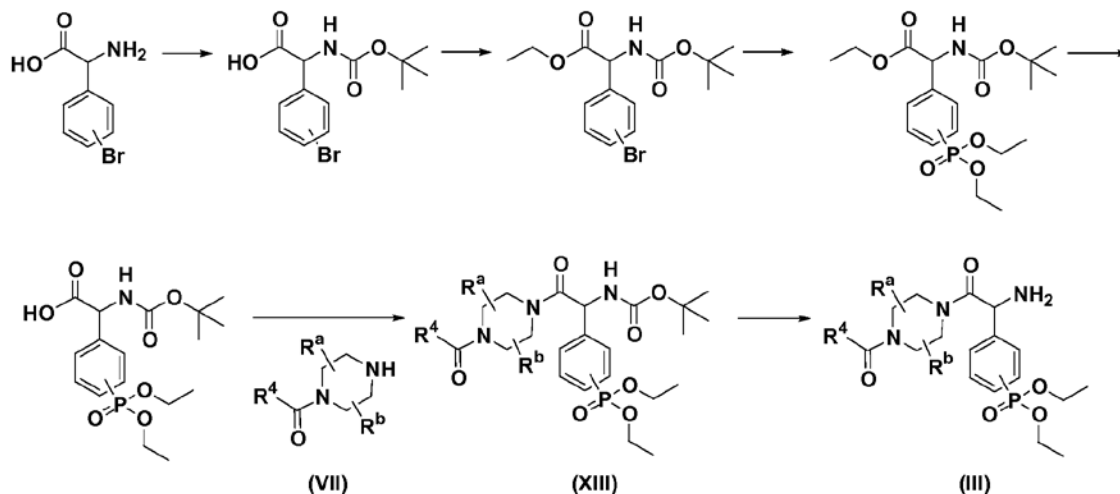
Esquema 3e

- 30 Se acopla ácido 3-[4-(dietoxi-fosforilmetil)-fenil]-(S)-2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-propiónico, disponible en el comercio, con un compuesto de fórmula VII empleando Procedimientos estándar de acoplamiento de péptido tales como aquellos descritos para la síntesis de los compuestos de fórmula II (ver Esquema 2a). El grupo Fmoc es cortado durante el trabajo de la reacción de acoplamiento empleando solución acuosa saturada de



Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> proveyendo de esta manera el compuesto de fórmula III.

Los compuestos de fórmula III en los cuales n es 0, V representa fenilo y m es 0 pueden ser preparados empleando la ruta resumida en el Esquema 3f a continuación.



Esquema 3f

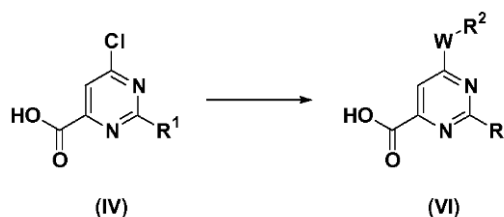
Los compuestos de fórmula III pueden ser preparados en seis etapas a partir de DL-bromo-fenilglicinas disponibles en el comercio empleando condiciones tales como aquellas ya descritas para la síntesis de los compuestos de fórmula III en el Esquema 3d.

10 *Preparación de los compuestos de fórmula IV*

Los compuestos de fórmula IV pueden ser preparados empleando la ruta descrita en el documento WO 2006/114774 (ver rutas generales de preparación, preparación de los compuestos de fórmula IV, Esquema 4a).

*Preparación de los compuestos de fórmula VI*

15 Los compuestos de fórmula VI pueden ser preparados empleando la reacción presentada en el Esquema 4 a continuación.



Esquema 4

20 El intermediario de fórmula IV puede ser convertido en un compuesto de fórmula VI en el cual W es un enlace, empleando un reactivo de fórmula R<sup>2</sup>-B(OR)<sub>2</sub>, R siendo hidrógeno o alquilo, empleando condiciones estándar para una reacción de Suzuki tales como aquellas descritas para la síntesis de los compuestos de fórmula II en los cuales W es un enlace (ver Esquema 2). De manera alternativa, el intermediario de fórmula IV puede ser convertido en un compuesto de fórmula VI en el cual W es -NR<sup>3</sup>- mediante reacción de sustitución aromática con una amina de fórmula HNR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> empleando condiciones tales como aquellas descritas para la síntesis de los compuestos de fórmula II en los cuales W es -NR<sup>3</sup>- (ver Esquema 2).

25

*Preparación de los compuestos de fórmula VII*

Los compuestos de fórmula VII pueden ser preparados empleando la ruta descrita en el documento WO 2006/114774 (ver rutas generales de preparación, preparación de los compuestos de fórmula V, Esquemas 5 y 5a).

En los siguientes ejemplos, se describen presentaciones particulares de la invención, los que sirven para ilustrar la invención en detalle sin limitar su alcance de ninguna manera.

### Ejemplos

Procedimientos de caracterización empleados:

5  $^1\text{H}$ -RMN: Los espectros RMN se miden en un Bruker Avance de 400 MHz.

Los tiempos de retención de LC-MS se han obtenido empleando las siguientes condiciones de elución:

10 LC-MS (A): Se emplea una columna Zorbax<sup>®</sup> (Agilent SB.Aq 5  $\mu\text{m}$ , 4,6x50 mm). Los dos solventes de elución empleados son los siguientes: Solvente A = agua + TFA al 0,04%; Solvente B = MeCN. La tasa de flujo del eluyente es de 4,5 ml/min y las características de la 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 emplea un gradiente lineal entre dos puntos de tiempo consecutivos):

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

15

20 LC-MS (B): Se emplea una columna X-terra<sup>®</sup> (MS C18 5  $\mu\text{m}$ , 2,1x50 mm). Los dos solventes de elución empleados son los siguientes: Solvente A = agua + ácido fórmico al 0,06%; Solvente B = MeCN + ácido fórmico al 0,06%. La tasa de flujo del eluyente es de 3 ml/min y las características de la 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 emplea un gradiente lineal entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	1	1,25	1,30	1,80
Solvente A (%)	95	5	5	95	95
Solvente B (%)	5	95	95	5	5

25

30 LC-MS (C): Se emplea una columna Zorbax<sup>®</sup> (Extend-C18 5  $\mu\text{m}$ , 4,6x50 mm). Los dos solventes de elución empleados son los siguientes: Solvente A = agua + amonio acuoso concentrado al 0,1%; Solvente B = MeCN. La tasa de flujo del eluyente es de 4,5 ml/min y las características de la 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 emplea un gradiente lineal entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	0,75	1,45	1,55	1,60
Solvente A (%)	95	5	5	95	95
Solvente B (%)	5	95	95	5	5

35

Procedimientos de LC-MS preparativa empleados:

40 Las purificaciones mediante LC-MS preparativa se llevan a cabo empleando una columna Phenomenex<sup>®</sup> salvo que se indique de otra manera en la descripción del Ejemplo relevante, con las condiciones generales descritas a continuación.

45 Se emplea una columna Phenomenex<sup>®</sup> (Gemini 10u C18 110A Ax 50x21,2 mm) o una columna X-Terra<sup>®</sup> (Prep MS C18 OBD<sup>™</sup> 10u 30x75 mm). Los dos solventes de elución empleados son los siguientes: Solvente A = agua + ácido fórmico al 1%; Solvente B = MeCN + ácido fórmico al 1%. La tasa de flujo del eluyente es de 50 ml/min para la columna Phenomenex<sup>®</sup> y 100 ml/min para la columna X-Terra<sup>®</sup>. Las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en las tablas a continuación (se emplea un

gradiente lineal entre dos puntos de tiempo consecutivos):

I) LC-MS preparativa (I):

5

t (min)	0	0,4	2,6	3	3,4	3,8	3,9	5
Solvente A (%)	75,1	75,1	55,1	55,1	4,5	4,5	75,1	75,1
Solvente B (%)	24,9	24,9	44,9	44,9	95,5	95,5	24,9	24,9

II) LC-MS preparativa (II):

10

t (min)	0	0,4	2,6	3	3,4	3,8	3,9	5
Solvente A (%)	65,1	65,1	45	45	4,5	4,5	65,1	65,1
Solvente B (%)	34,9	34,9	55	55	95,5	95,5	34,9	34,9

III) LC-MS preparativa (III):

15

t (min)	0	0,4	2,6	3	3,4	3,8	3,9	5
Solvente A (%)	60	60	40	40	4,5	4,5	60	60
Solvente B (%)	40	40	60	60	95,5	95,5	40	40

IV) LC-MS preparativa (IV):

20

t (min)	0	0,4	2,6	3	3,4	3,8	3,9	5
Solvente A (%)	55,1	55,1	35	35	4,5	4,5	55,1	55,1
Solvente B (%)	44,9	44,9	65	65	95,5	95,5	44,9	44,9

V) LC-MS preparativa (V):

25

t (min)	0	0,6	3,3	3,9	4,5	5,1	5,2	6
Solvente A (%)	65,1	65,1	39,9	39,9	0	0	65,1	65,1
Solvente B (%)	34,9	34,9	60,1	60,1	100	100	34,9	34,9

Fases estacionarias empleadas para la cromatografía de columna:

30 La purificación mediante cromatografía de columna se lleva a cabo empleando sílica gel salvo que se especifique de otra manera. La fase reversa empleada es ISOLATE® C18 de Biotage.

**Ejemplo 1: Éster etílico de ácido 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

1.1. Éster metílico de ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(dietoxi-fosforil)-propiónico:

35 Se disuelve Boc-3-yodo-L-Ala-OMe (9,4 g) en trietil fosfito (100 ml). La mezcla es calentada a 130 °C durante toda la noche y es evaporada a sequedad para proveer un aceite amarillo (8,37 g). El compuesto es empleado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

LC-MS (A):  $t_R = 0,85$  min.;  $[M+H]^+$ : 340,09.

1.2. *Ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(dietoxi-fosforil)-propiónico:*

Una solución acuosa de hidrato de hidróxido de litio (2,07 g en 5 ml) se agrega a una solución del intermediario 1.1 (8,37 g) en THF (99 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche y se agregan DCM y una solución 1 M de HCl (60 ml). Las fases son separadas y la fase acuosa es extraída tres veces con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se retiran mediante evaporación para proveer 5,8 g del producto deseado como un polvo blanco.

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,77 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 326,13.

1.3. *Éster etílico de ácido 4-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(dietoxi-fosforil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

Se agregan HOBT hidrato (98 mg) y EDCI clorhidrato (123 mg) a una solución del intermediario 1.2 (200 mg) y DIPEA (0,42 ml) en THF/DCM (0.6 mL / 2.4 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 10 min., se agrega 1-etoxicarbonilpiperazina (97 mg) y se mantiene la agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agregan DCM y una solución de NaHCO<sub>3</sub> a la mezcla y las fases son separadas. La fase acuosa es extractada con DCM y las fases acuosas combinadas se lavan con una solución de NaCl, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y son retiradas mediante evaporación. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (eluyente: gradiente desde EA a EA/MeOH 25/1). Después de secado a alto vacío, se obtiene el compuesto deseado como una resina incolora (194 mg).

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,86 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 466,05.

1.4. *Sal clorhidrato de éster etílico de ácido 4-[(R)-2-amino-3-(dietoxi-fosforil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

Se disuelve el intermediario 1.3 (192 mg) en EA (0,2 ml) y una solución de HCl 4 M en dioxano (0,4 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4,5 horas y es retirada mediante evaporación. Después de secado a alto vacío, se obtiene el compuesto deseado como una resina incolora (199 mg).

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,65 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 366,04.

1.5. *Éster terc-butílico de ácido (S)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxílico:*

Se agrega Di-terc-butil-dicarbonato (27,5 g) poco a poco a una solución de (S)-3-hidroxipirrolidina (10 g) y NEt<sub>3</sub> (32 ml) en DCM (240 ml). La mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agrega agua y la fase orgánica se separa. Se la lava con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y NaCl acuoso saturado. La fase orgánica es secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y es retirada mediante evaporación para obtener el compuesto deseado (21,4 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 4,43 (br. s, 1H); 3,40 (m, 4H); 2,70 (m, 1H); 1,93 (m, 2H); 1,46 (s, 9H).

1.6. *Éster terc-butílico de ácido (S)-3-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico:*

A una solución enfriada a hielo del intermediario 1.5 (22 g) en THF (300 ml) se agrega NaH (7,7 g, dispersión en aceite mineral al 55%) poco a poco. La mezcla de reacción se agita por 30 minutos a temperatura ambiente, se enfría hasta 0 °C y se agrega MeI (11 ml) gota a gota. Se mantiene la agitación por 2 horas adicionales a temperatura ambiente. Se agregan agua y etanolamina (14 ml) a la mezcla de reacción que se agita por 15 min. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con DCM tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavan con NaCl acuoso saturado, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y son retiradas mediante evaporación para proveer un aceite amarillo (27,5 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 3,94 (br. s, 1H); 3,44 (m, 4H); 3,35 (s, 3H); 1,99 (m, 2H); 1,48 (s, 9H).

1.7. *Sal clorhidrato de (S)-3-metoxi-pirrolidina:*

Se disuelve el intermediario 1.6 (27,5 g) en HCl 1 M en EA (300 ml) y se agrega HCl 3 M en EA (50 ml). La mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente y el solvente se retira mediante evaporación. El residuo se dispone en Et<sub>2</sub>O (500 ml) y el compuesto precipita, separándose. La suspensión se agita durante 1 hora, se filtra y el polvo se lava con Et<sub>2</sub>O. Mediante secado a alto vacío se obtiene la sal clorhidrato deseada (13,9 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 9,84 (br. s, 1H); 4,10 (br s, 1H); 3,43 (m, 4H); 3,33 (s, 3H); 2,19 (m, 1H); 2,04 (m, 1H).

1.8. *Ácido 6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:*

Se disuelven ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico (14,3 g; preparado tal como se describe en el documento WO 2006/114774, Ejemplo 24, intermediario 24.3), intermediario 1,7 (10 g) y DIPEA (23 ml) en THF (191 ml). La mezcla de reacción se agita a 60 °C por 48 horas. Se agregan agua y DCM y las fases son separadas. Las fases acuosas se lavan con DCM y las fases orgánicas combinadas son secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y retiradas mediante evaporación. Mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH 9/1) del producto crudo provee el compuesto

deseado (13,2 g).

LC-MS (A):  $t_R = 0,74$  min.;  $[M+H]^+$ : 300,42.

*1.9. Éster etílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

- 5 A una solución del intermediario 1.8 (135 mg) en THF/DCM (0,4 ml / 1,6 ml) se agregan secuencialmente DIPEA (0.309 ml), HOBT hidrato (83 mg) y clorhidrato de EDCI (104 mg). Después de agitación a temperatura ambiente durante 5 min., se agrega el intermediario 1,4 (194 mg) y se mantiene la agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agregan DCM y una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  a la mezcla y las fases son separadas. La fase orgánica es secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y retirada mediante evaporación. El producto crudo es purificado mediante
- 10 cromatografía de columna (eluyente: gradiente desde EA/MeOH 100/1 hasta EA/MeOH 9/1). Después de secado a alto vacío, se obtiene el compuesto deseado como una resina incolora (131 mg).

LC-MS (A):  $t_R = 1,00$  min.;  $[M+H]^+$ : 646,95.

*1.10. Éster etílico de ácido 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

- 15 A una solución enfriada en hielo del intermediario 1.9 (129 mg) en MeCN anhidro (0,6 ml) se agrega bromuro de trimetilsililo (0,516 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se deja entibiar hasta temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente hasta que se complete. Se agrega agua (1 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, se agrega agua y la mezcla se extrae 5 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas son secadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y retiradas mediante evaporación. El producto crudo es purificado mediante
- 20 cromatografía de columna (fase reversa; eluyente: gradiente desde agua/ TFA 100/1 hasta MeCN/TFA 100/1). Después de secado a alto vacío, se obtiene el compuesto deseado como una resina incolora (94 mg).

LC-MS (A):  $t_R = 0,82$  min.;  $[M+H]^+$ : 590,97.

**Ejemplo 2: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

- 25 *2.1. Éster butílico de ácido 4-bencil-piperazin-1-carboxílico:*

A una solución de 1-bencil-piperazina (1,97 ml) y  $\text{NEt}_3$  (1,9 ml) en DCM (100 ml) se agrega cloroformato de *n*-butilo (1,47 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agrega agua, la fase orgánica se separa, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se retira mediante evaporación para proveer un aceite amarillo (3.13 g).

LC-MS (A):  $t_R = 0,73$  min.;  $[M+H]^+$ : 277,42.

- 30 *2.2. Éster butílico de ácido piperazin-1-carboxílico:*

El intermediario 2.1 (3,1 g) se hidrogena en EtOH (100 ml) con Pd/C (húmedo, 5%, 480 mg) durante 24 horas. La mezcla es filtrada a través de celite y es retirada mediante evaporación. Mediante secado a alto vacío se obtiene el compuesto deseado como un líquido amarillo (2.04 g).

LC-MS (A):  $t_R = 0,54$  min.;  $[M+H+MeCN]^+$ : 226,39.

- 35 *2.3. Éster butílico de ácido 4-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(dietoxi-fosforil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.3, con el intermediario 2.2 reemplazando la 1-etoxicarbonilpiperazina.

LC-MS (A):  $t_R = 0,94$  min.;  $[M+H]^+$ : 494,18.

- 40 *2.4. Sal clorhidrato de éster butílico de ácido 4-[(R)-2-amino-3-(dietoxi-fosforil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.4, con el intermediario 2.3 en lugar del intermediario 1.3.

LC-MS (A):  $t_R = 0,73$  min.;  $[M+H]^+$ : 394,38.

- 45 *2.5. Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, con el intermediario 2.4 en lugar del intermediario 1.4.

LC-MS (A):  $t_R = 1,05$  min.;  $[M+H]^+$ : 675,14.

2.6. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

5 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 2.5 en lugar del intermediario 1.9.

LC-MS (A):  $t_R = 0,88$  min.;  $[M+H]^+$ : 618,96.

**Ejemplo 3: Éster etílico de ácido 4-((S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

3.1. *Éster metílico de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(dietoxi-fosforil)-propiónico:*

10 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.1, Boc-3-yodo-D-Ala-OMe reemplazando Boc-3-yodo-L-Ala-OMe.

LC-MS (A):  $t_R = 0,84$  min.;  $[M+H]^+$ : 340,32.

3.2. *Ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(dietoxi-fosforil)-propiónico:*

15 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.2, con el intermediario 3.1 en lugar del intermediario 1.1.

LC-MS (A):  $t_R = 0,77$  min.;  $[M+H]^+$ : 326,29.

3.3. *Éster etílico de ácido 4-[(S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(dietoxi-fosforil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.3, con el intermediario 3.2 en lugar del intermediario 1.2.

20 LC-MS (A):  $t_R = 0,85$  min.;  $[M+H]^+$ : 466,21.

3.4. *Sal clorhidrato de éster etílico de ácido 4-[(S)-2-amino-3-(dietoxi-fosforil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.4, con el intermediario 3.3 en lugar del intermediario 1.3.

LC-MS (A):  $t_R = 0,66$  min.;  $[M+H]^+$ : 366,12.

25 3.5. *Éster etílico de ácido 4-((S)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, con el intermediario 3.4 en lugar del intermediario 1.4.

LC-MS (A):  $t_R = 0,98$  min.;  $[M+H]^+$ : 647,23.

30 3.6. *Éster etílico de ácido 4-((S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 3.5 en lugar del intermediario 1.9. Sin embargo el producto es purificado mediante cromatografía de columna (eluyente: gradiente desde  $CHCl_3$  a  $CHCl_3/MeOH$  1/1).

35 LC-MS (A):  $t_R = 0,81$  min.;  $[M+H]^+$ : 591,18.

**Ejemplo 4: Éster etílico de ácido 4-((S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

4.1. *Ácido (S)-2-benciloxycarbonilamino-4-hidroxi-butírico:*

40 A una solución enfriada a hielo de H-Hse-OH (3 g) en dioxano/NaOH 2 M (100 ml/25 ml) se agrega clorofornato de bencilo (4 ml) gota a gota durante 15 min. La mezcla de reacción se deja entibiar hasta temperatura ambiente y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se retira mediante evaporación y el residuo acuoso se extrae con  $Et_2O$  y se acidifica con una solución de HCl 2 M. La fase acuosa se extrae con DCM. Las fases DCM se combinan, se secan ( $Na_2SO_4$ ) y se retiran mediante evaporación para proveer el producto deseado como un polvo blanco (4,13 g).

45 LC-MS (A):  $t_R = 0,72$  min.;  $[M+H]^+$ : 254,36.

4.2. *Sal dicitclohexilamina de ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-4-hidroxi-butírico:*

A una solución del intermediario 4.1 (8,9 g) en EtOH (77 ml) se agrega gota a gota dicitclohexilamina (7 ml). El solvente se retira y el polvo blanco se suspende en Et<sub>2</sub>O. La suspensión se filtra y el sólido blanco (12,1 g) se seca a vacío.

5 LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,71 min.

4.3. *Éster metílico de ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-4-hidroxi-butírico:*

10 Se agrega MeI (2,1 ml) gota a gota a una suspensión del intermediario 4.2 (12,1 g) en DMF anhidro (196 ml). La mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agrega 1 equivalente adicional de MeI, y después de 6 horas de agitación se agregan 2 equivalentes más. La mezcla de reacción se agita durante toda la noche y el solvente es retirado. El residuo se dispone en EA/agua y la fase orgánica se lava con una solución de NaCl, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se retira mediante evaporación. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (Et<sub>2</sub>O) para proveer el compuesto deseado como una resina incolora (4,2 g).

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,79 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 268,30.

4.4. *Éster metílico de ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-4-bromo-butírico:*

15 Se agrega PPh<sub>3</sub> en resina (1,6 mmol/g, 12,4 g) a una solución enfriada a hielo del intermediario 4.3 (2,4 g) y CBr<sub>4</sub> (6,7 g) en DCM anhidro (120 ml). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 2 horas y se la deja entibiar hasta temperatura ambiente. La resina se retira mediante filtración y la solución se somete a evaporación. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (EA/Hept 1/3) para proveer el compuesto deseado como una resina incolora (1,7 g).

20 LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,86 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 331,89.

4.5. *Éster metílico de ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-4-(dietoxi-fosforil)-butírico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.1, con el intermediario 4.4 reemplazando Boc-3-yodo-L-Ala-OMe. Sin embargo, el compuesto es purificado mediante cromatografía de columna (EA/Hept 1/3 a 1/0).

25 LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,90 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 388,24.

4.6. *Ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-4-(dietoxi-fosforil)-butírico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.2, con el intermediario 4.5 en lugar del intermediario 1.1.

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,83 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 374,36.

30 4.7. *Éster etílico de ácido 4-[(S)-2-benciloxicarbonilamino-4-(dietoxi-fosforil)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, con el intermediario 4.6 en lugar del intermediario 1.8 y 1-etoxicarbonilpiperazina en lugar del intermediario 1.4. Sin embargo, el compuesto es purificado dos veces mediante cromatografía de columna (EA).

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,91 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 514,24.

35 4.8. *Éster etílico de ácido 4-[(S)-2-amino-4-(dietoxi-fosforil)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 2, etapa 2.2, con el intermediario 4.7 en lugar del intermediario 2.1, sin embargo empleando MeOH en lugar de EtOH.

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,66 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 380,32.

40 4.9. *Éster etílico de ácido 4-[(S)-4-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.3, con el intermediario 4.8 reemplazando la 1-etoxicarbonilpiperazina y el intermediario 1.8 en lugar del intermediario 1.2. Sin embargo el producto es purificado mediante cromatografía de columna (eluyente: gradiente desde Hept a EA seguido por gradiente desde EA a EA/MeOH 1/1), seguido de TLC preparativa (EA/MeOH 30/1).

45 LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 1,01 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 660,304.

4.10. *Éster etílico de ácido 4-[(S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-*

*fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, intermediario 4.9 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (eluyente: gradiente desde CHCl<sub>3</sub> a CHCl<sub>3</sub>/MeOH 1/1).

5 LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,85 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 605,03.

**Ejemplo 5: Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

*5.1. Éster butílico de ácido 4-[(S)-2-benciloxycarbonilamino-4-(dietoxi-fosforil)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:*

10 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, con el intermediario 4.6 en lugar del intermediario 1.8 y el intermediario 2.2 en lugar del intermediario 1.4. Sin embargo, el producto es purificado dos veces mediante cromatografía de columna (eluyente: gradiente desde EA/MeOH 10/1 a EA/MeOH 1/1, luego gradiente desde EA a EA/MeOH 95/5).

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,96 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 542,29.

*5.2. Éster butílico de ácido 4-[(S)-2-amino-4-(dietoxi-fosforil)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:*

15 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 2, etapa 2.2, con el intermediario 5.1 en lugar del intermediario 2.1, sin embargo empleando MeOH en lugar de EtOH.

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,69 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 408,18.

*5.3. Éster butílico de ácido 4-[(S)-4-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

20 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.3, con el intermediario 5.2 reemplazando la 1-etoxicarbonilpiperazina y el intermediario 1.8 en lugar del intermediario 1.2. Sin embargo, el producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (eluyente: gradiente desde EA hasta EA/MeOH 9/1).

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 1,06 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 689,24.

25 *5.4. Éster butílico de ácido 4-[(S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 5.3 en lugar del intermediario 1.9.

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,91 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 633,13.

30 **Ejemplo 6: Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

*6.1. Éster butílico de ácido 4-[(S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(dietoxi-fosforil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

35 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.3, con el intermediario 3.2 en lugar del intermediario 1.2 y intermediario 2.2 reemplazando la 1-etoxicarbonilpiperazina.

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,94 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 494,26.

*6.2. Sal clorhidrato de éster butílico de ácido 4-[(S)-2-amino-3-(dietoxi-fosforil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.4, con el intermediario 6.1 en lugar del intermediario 1.3.

40 LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,74 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 394,18.

*6.3. Éster butílico de ácido 4-[(S)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, con el intermediario 6.2 en lugar del intermediario 1.4.

45 LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 1,05 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 675,13.



6.4. *Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 6.3 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (eluyente: gradiente desde CHCl<sub>3</sub> a CHCl<sub>3</sub>/MeOH 1/1).

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,88 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 619,12.

**Ejemplo 7: Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[(2-fenil-6-pirazol-1-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

7.1. *Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-(dietoxi-fosforil)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

A una solución de ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico (334 mg) en DCM (10 ml) se agregan PyBOP (815 mg), el intermediario 5.2 (580 mg) y DIPEA (0.268 ml). La solución se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se la diluye con DCM (50 ml) y se lava con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M, NaHSO<sub>4</sub> 1 M y NaCl acuoso saturado. La fase orgánica es secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y retirada mediante evaporación. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (DCM/acetona 1/0 hasta 6/3) para obtener el producto deseado como una espuma cafésosa (680 mg).

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 1,08 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 623,96.

7.2. *Éster butílico de ácido 4-((S)-4-(dietoxi-fosforil)-2-[(2-fenil-6-pirazol-1-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

Se agrega pirazol (7 µl) a una suspensión de NaH (60%, dispersión en aceite mineral, 5,3 mg) en THF (0,5 ml). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agrega una solución del intermediario 7.1 (55 mg) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. Se agregan agua y DCM, las fases son separadas y la fase orgánica es secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y retirada mediante evaporación para obtener el producto crudo (30 mg). No se lleva a cabo purificación adicional.

LC-MS (B): t<sub>R</sub> = 1,17 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 656,35.

7.3. *Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[(2-fenil-6-pirazol-1-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 7.2 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo se purifica mediante LC-MS preparativa (I).

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,94 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 599,96.

**Ejemplo 8: Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[6-(4-metil-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

8.1. *Éster butílico de ácido 4-((S)-4-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-(4-metil-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 7, etapa 7.2, con 4-metilpirazol en lugar del pirazol.

LC-MS (B): t<sub>R</sub> = 1,20 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 670,40.

8.2. *Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[6-(4-metil-pirazol-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 8.1 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo se purifica mediante LC-MS preparativa (I).

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,97 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 613,94.

**Ejemplo 9: Éster butílico de ácido 4-((S)-2-((2-fenil-6-((S)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi)-pirimidin-4-carbonil)-amino)-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

9.1. *Éster butílico de ácido 4-((S)-4-(dietoxi-fosforil)-2-((2-fenil-6-((S)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi)-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 7, etapa 7.2, con (S)-(+)-3-hidroxitetrahydrofurano en lugar del pirazol, sin embargo empleando DMF en lugar de THF.

LC-MS (A):  $t_R = 1,07$  min.;  $[M+H]^+$ : 675,91.

9.2. Éster butílico de ácido 4-[(S)-2-[(2-fenil-6-[(S)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-fosfono-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

5 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 9.1 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo se purifica mediante LC-MS preparativa (I).

LC-MS (A):  $t_R = 0,92$  min.;  $[M+H]^+$ : 619,97.

**Ejemplo 10: Éster butílico de ácido 4-[(S)-2-[(2-fenil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-fosfono-butiril]-piperazin-1-carboxílico:**

10 10.1. Éster butílico de ácido 4-[(S)-4-(dietoxi-fosforil)-2-[(2-fenil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 7, etapa 7.2, con pirrolidina en lugar del pirazol. Sin embargo el compuesto no se purifica.

LC-MS (A):  $t_R = 1,09$  min.;  $[M+H]^+$ : 659,05.

15 10.2. Éster butílico de ácido 4-[(S)-2-[(2-fenil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-fosfono-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 10.1 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo se purifica mediante LC-MS preparativa (I).

LC-MS (A):  $t_R = 0,97$  min.;  $[M+H]^+$ : 602,95.

20 **Ejemplo 11: Éster butílico de ácido 4-[(S)-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-fosfono-butiril]-piperazin-1-carboxílico:**

11.1. Éster butílico de ácido 4-[(S)-4-(dietoxi-fosforil)-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

25 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con isopropilamina en lugar del intermediario 1.7 y el intermediario 7.1 en lugar del ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico. Sin embargo el compuesto no se purifica.

LC-MS (A):  $t_R = 1,08$  min.;  $[M+H]^+$ : 646,99.

11.2. Éster butílico de ácido 4-[(S)-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-fosfono-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 11.1 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo se purifica mediante LC-MS preparativa (I).

LC-MS (A):  $t_R = 0,93$  min.;  $[M+H]^+$ : 591,05.

**Ejemplo 12: Éster butílico de ácido 4-[(S)-2-[(6-morfolin-4-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-fosfono-butiril]-piperazin-1-carboxílico:**

35 12.1. Éster butílico de ácido 4-[(S)-4-(dietoxi-fosforil)-2-[(6-morfolin-4-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.8, con morfolina en lugar del intermediario 1.7 y con el intermediario 7.1 en lugar del ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico. Sin embargo el compuesto no se purifica.

LC-MS (A):  $t_R = 1,06$  min.;  $[M+H]^+$ : 674,96.

40 12.2. Éster butílico de ácido 4-[(S)-2-[(6-morfolin-4-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-fosfono-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 12.1 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo se purifica mediante LC-MS preparativa (I).

LC-MS (A):  $t_R = 0,91$  min.;  $[M+H]^+$ : 618,89.

45 **Ejemplo 13: Éster butílico de ácido 4-[(S)-2-[(6-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-**

**amino}-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

13.1. *Éster butílico de ácido 4-((S)-4-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

5 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.8, con 1-metilpiperazina en lugar del intermediario 1.7 y con el intermediario 7.1 en lugar del ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico. Sin embargo el compuesto no se purifica.

LC-MS (A):  $t_R = 0,87$  min.;  $[M+H]^+$ : 688,04.

13.2. *Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[6-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

10 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 13.1 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo se purifica mediante LC-MS preparativa (I).

LC-MS (A):  $t_R = 0,77$  min.;  $[M+H]^+$ : 631,98.

**Ejemplo 14: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-metilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

15 14.1. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(dietoxi-fosforil)-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 7, etapa 7.1, con el intermediario 2.4 en lugar del intermediario 5.2. Sin embargo, el compuesto es purificado mediante cromatografía de columna (eluyente: gradiente desde Hept hasta EA).

20 LC-MS (A):  $t_R = 1,07$  min.;  $[M+H]^+$ : 609,88.

14.2. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-metilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

25 Se disuelve el intermediario 14.1 (67 mg) en una solución de metilamina en THF (2 M, 0,55 ml). La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante toda la noche. Se detiene con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y DCM y se agrega NaCl acuoso saturado. La fase orgánica es secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y retirada mediante evaporación para obtener el producto deseado como una espuma castaño claro (47 mg).

LC-MS (A):  $t_R = 1,01$  min.;  $[M+H]^+$ : 604,97.

14.3. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-metilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

30 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.10, con el intermediario 14.2 en lugar del intermediario 1.9. Sin embargo, el producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente: gradiente desde agua/ TFA 100/1 hasta MeCN/TFA 100/1).

LC-MS (A):  $t_R = 0,83$  min.;  $[M+H]^+$ : 548,98.

**Ejemplo 15: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-dimetilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

35 15.1. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-dimetilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 14, etapa 14.2, con dimetilamina (2 M en THF) reemplazando la metilamina (2 M en THF).

40 LC-MS (A):  $t_R = 1,05$  min.;  $[M+H]^+$ : 618,97.

15.2. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-dimetilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

45 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 15.1 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente: gradiente desde agua/ TFA 100/1 hasta MeCN/TFA 100/1).

LC-MS (A):  $t_R = 0,86$  min.;  $[M+H]^+$ : 562,94.

**Ejemplo 16: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(6-etilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfopropionil)-piperazin-1-carboxílico:**

16.1. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[(6-etilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

- 5 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 14, etapa 14.2, con etilamina (2 M en THF) reemplazando la metilamina (2 M en THF).

LC-MS (A):  $t_R = 1,04$  min.;  $[M+H]^+$ : 618,96.

16.2. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(6-etilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfopropionil)-piperazin-1-carboxílico:*

- 10 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 16.1 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente: gradiente desde agua/ TFA 100/1 hasta MeCN/TFA 100/1).

LC-MS (A):  $t_R = 0,87$  min.;  $[M+H]^+$ : 562,80.

- 15 **Ejemplo 17: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfopropionil)-piperazin-1-carboxílico:**

17.1. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

- 20 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con isopropilamina (10 equivalentes) en lugar del intermediario 1.7 y con el intermediario 7.1 en lugar del ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico, sin emplear DIPEA y calentando a 50 °C en lugar de 60 °C. Sin embargo el compuesto no se purifica.

LC-MS (A):  $t_R = 1,02$  min.;  $[M+H]^+$ : 633,25.

17.2. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfopropionil)-piperazin-1-carboxílico:*

- 25 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.10, con el intermediario 17.1 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (fase reversa, eluyente A: agua/TFA 100/1; eluyente B: MeCN/TFA 100/1; gradiente: 5% de B/1 CV; 5% hasta 70% de B/20 CV; 70% de B/4 CV).

LC-MS (A):  $t_R = 0,90$  min.;  $[M+H]^+$ : 576,59.

- 30 **Ejemplo 18: Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[2-(4-fluoro-fenil)-6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfobutiril)-piperazin-1-carboxílico:**

18.1. *4-fluoro-benzamidina:*

- 35 A una solución enfriada a hielo de hexametildisilazano (7 ml) en Et<sub>2</sub>O (40 ml) se agrega *n*-BuLi (1,6 M en hexanos, 20,6 ml), seguido de una solución de 4-fluorobenzonitrilo (2 g) en Et<sub>2</sub>O (10 ml). Después de agitar a 0 °C durante 10 minutos, la mezcla se deja entibiar hasta temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se acidifica hasta pH 1 mediante la adición de una solución de HCl 1 M y se lava con CHCl<sub>3</sub>. La fase acuosa es a continuación alcalinizada hasta pH 14 mediante la adición de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y NaOH y es extractada dos veces con CHCl<sub>3</sub>. Las fases orgánicas son secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y retiradas mediante evaporación para obtener el compuesto deseado (1,59 g).

- 40 LC-MS (A):  $t_R = 0,33$  min.;  $[M+H]^+$ : 139,21.

18.2. *Ácido 6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico:*

Este compuesto se prepara en 4 etapas a partir del intermediario 18.1 empleando Procedimientos análogos a aquellos descritos en el documento WO 2006/114774 (ver Ejemplo 1, etapa 1.3 y Ejemplo 24, etapas 24.1, 24.2 y 24.3).

- 45 LC-MS (A):  $t_R = 0,90$  min.;  $[M+H]^+$ : 253,24.

18.3. *Ácido 2-(4-fluoro-fenil)-6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermediario 18.2 en lugar del ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico. Sin embargo el compuesto no se

purifica.

LC-MS (A):  $t_R = 0,77$  min.;  $[M+H]^+$ : 318,16.

18.4. *Éster butílico de ácido 4-((S)-4-(dietoxi-fosforil)-2-[[2-(4-fluoro-fenil)-6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

- 5 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 7, etapa 7.1, con el intermediario 18.3 en lugar del ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico. Sin embargo el compuesto es purificado mediante LC-MS preparativa (IV).

LC-MS (A):  $t_R = 1,08$  min.;  $[M+H]^+$ : 706,95.

- 10 18.5. *Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[2-(4-fluoro-fenil)-6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 18.4 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo se purifica mediante LC-MS preparativa (II).

LC-MS (A):  $t_R = 0,94$  min.;  $[M+H]^+$ : 650,94.

- 15 **Ejemplo 19: Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-p-tolil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

19.1. *Ácido 6-cloro-2-p-tolil-pirimidin-4-carboxílico:*

Este compuesto se prepara en 4 etapas a partir de 4-metil-benzamidina empleando Procedimientos análogos a aquellos descritos en el documento WO 2006/114774 (ver Ejemplo 1, etapa 1.3, Ejemplo 24, etapas 24.1, 24.2 y 24.3).

- 20 LC-MS (A):  $t_R = 0,93$  min.;  $[M+H]^+$ : 249,28.

19.2. *Ácido 6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-p-tolil-pirimidin-4-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermediario 19.1 en lugar del ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico. Sin embargo el compuesto no se purifica.

- 25 LC-MS (A):  $t_R = 0,79$  min.;  $[M+H]^+$ : 314,38.

19.3. *Éster butílico de ácido 4-((S)-4-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-p-tolil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

- 30 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 7, etapa 7.1, con el intermediario 19.2 en lugar del ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico. Sin embargo el producto es purificado mediante LC-MS preparativa (IV).

LC-MS (A):  $t_R = 1,08$  min.;  $[M+H]^+$ : 703,40.

19.4. *Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-p-tolil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

- 35 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 19.3 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo se purifica mediante LC-MS preparativa (II).

LC-MS (A):  $t_R = 0,93$  min.;  $[M+H]^+$ : 646,90.

**Ejemplo 20: Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[2-(2-fluoro-fenil)-6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

20.1. *2-fluoro-benzamidina:*

- 40 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 18, etapa 18.1, con 2-fluorobenzonitrilo reemplazando 4-fluorobenzonitrilo.

LC-MS (A):  $t_R = 0,25$  min.;  $[M+H+MeCN]^+$ : 180,35.

20.2. *Ácido 6-cloro-2-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico:*

- 45 Este compuesto se prepara en 4 etapas a partir del intermediario 20.1 empleando Procedimientos análogos a aquellos descritos en el documento WO 2006/114774 (ver Ejemplo 1, etapa 1.3 y Ejemplo 24, etapas 24.1, 24.2 y

24.3).

LC-MS (A):  $t_R = 0,88$  min.;  $[M+H]^+$ : 252,95.

20.3. *Ácido 2-(4-fluoro-fenil)-6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-carboxílico:*

5 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermediario 20.2 en lugar del ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico. Sin embargo el compuesto no se purifica.

LC-MS (A):  $t_R = 0,74$  min.;  $[M+H]^+$ : 318,14.

20.4. *Éster butílico de ácido 4-((S)-4-(dietoxi-fosforil)-2-[[2-(2-fluoro-fenil)-6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

10 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 7, etapa 7.1, con el intermediario 20.3 en lugar del ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico. Sin embargo el producto es purificado mediante LC-MS preparativa (IV).

LC-MS (A):  $t_R = 1,05$  min.;  $[M+H]^+$ : 706,95.

15 20.5. *Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[2-(2-fluoro-fenil)-6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 20.4 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo se purifica mediante LC-MS preparativa (I).

LC-MS (A):  $t_R = 0,89$  min.;  $[M+H]^+$ : 650,98.

20 **Ejemplo 21: Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[2-(3-fluoro-fenil)-6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

21.1. *3-fluoro-benzamidina:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 18, etapa 18.1, con 3-fluorobenzonitrilo reemplazando 4-fluorobenzonitrilo.

LC-MS (A):  $t_R = 0,30$  min.;  $[M+H+MeCN]^+$ : 180,35.

25 21.2. *Ácido 6-cloro-2-(3-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico:*

Este compuesto se prepara en 4 etapas a partir del intermediario 21.1 empleando Procedimientos análogos a aquellos descritos en el documento WO 2006/114774 (ver Ejemplo 1, etapa 1.3 y Ejemplo 24, etapas 24.1, 24.2 y 24.3).

LC-MS (A):  $t_R = 0,96$  min.;  $[M+H]^+$ : 286,55.

30 21.3. *Ácido 2-(3-fluoro-fenil)-6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, intermediario 21.2 en lugar del ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico. Sin embargo el compuesto no se purifica.

LC-MS (A):  $t_R = 0,77$  min.;  $[M+H]^+$ : 318,16.

35 21.4. *Éster butílico de ácido 4-((S)-4-(dietoxi-fosforil)-2-[[2-(3-fluoro-fenil)-6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 7, etapa 7.1, con el intermediario 21.3 en lugar del ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico. Sin embargo el producto es purificado mediante LC-MS preparativa (IV).

LC-MS (A):  $t_R = 1,11$  min.;  $[M+H]^+$ : 706,94.

40 21.5. *Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[2-(3-fluoro-fenil)-6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 21.4 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo se purifica mediante LC-MS preparativa (I).

LC-MS (A):  $t_R = 0,89$  min.;  $[M+H]^+$ : 650,95.

**Ejemplo 22: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(6-metoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

22.1. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[(6-metoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

5 Se suspende NaH (36 mg, 55%, dispersión en aceite mineral) en MeOH (0.5 ml). La solución de metilato de sodio resultante se agrega a una solución del intermediario 14.1 (102 mg) en MeOH (0.5 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregan NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y DCM y las fases son separadas. La fase acuosa se extrae con DCM y las fases orgánicas combinadas son secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y retiradas mediante evaporación para obtener el compuesto deseado (71 mg).

10 LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 1,06 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 605,97.

22.2. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(6-metoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

15 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 22.1 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente: gradiente desde agua/ TFA 100/1 hasta MeCN/TFA 100/1).

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,90 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 549,94.

**Ejemplo 23: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(6-metil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

20 23.1. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[(6-metil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

25 Se suspenden el intermediario 14.1 (114 mg), ácido metilborónico (17 mg), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (11 mg) y fosfato de potasio (80 mg) en dioxano anhidro (1 ml) bajo argón. La mezcla se agita durante toda la noche a temperatura ambiente bajo argón, luego durante toda la noche a 50 °C. Se agregan ácido metilborónico (45 mg), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (108 mg) y fosfato de potasio (198 mg) a la mezcla y se la agita aún más durante 4.5 horas a 50 °C. Se agregan agua y DCM, la fase acuosa se extrae con DCM y las fases orgánicas combinadas son secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y retiradas mediante evaporación. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna tres veces (CC N° 1: eluyente: gradiente desde EA hasta EA/MeOH 9/1; CC N° 2: eluyente: gradiente desde EA hasta EA/MeOH 100/1; CC N° 3: fase reversa, eluyente: gradiente desde agua/ TFA 100/1 hasta MeCN/TFA 100/1) para proveer el compuesto deseado como una resina incolora (22 mg).

30 LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 1,03 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 589,95.

23.2. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(6-metil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

35 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 23.1 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente: gradiente desde agua/ TFA 100/1 hasta MeCN/TFA 100/1).

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,86 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 533,96.

**Ejemplo 24: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(6-ciclopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

40 24.1. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(6-ciclopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(dietoxi-fosforil)-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con ciclopropilamina en lugar del intermediario 1.7, con el intermediario 14.1 en lugar del ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico y calentando a 70 °C en lugar de 60 °C. Sin embargo el compuesto no se purifica.

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 1,04 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 631,04.

45 24.2. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(6-ciclopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 24.1 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo se purifica mediante LC-MS preparativa (II).

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,88 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 574,84.

**Ejemplo 25: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(2-fenil-6-fenilamino-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

25.1. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[(2-fenil-6-fenilamino-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

- 5 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con anilina (10 equivalentes) en lugar del intermediario 1.7, con el intermediario 14.1 en lugar del ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico y calentando a 70 °C en lugar de 60 °C. Sin embargo el compuesto no se purifica.

LC-MS (A):  $t_R = 1,09$  min.;  $[M+H]^+$ : 666,99.

- 10 25.2. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(2-fenil-6-fenilamino-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 25.1 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo se purifica mediante LC-MS preparativa (III).

LC-MS (A):  $t_R = 0,96$  min.;  $[M+H]^+$ : 610,88.

- 15 **Ejemplo 26: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

26.1. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(dietoxi-fosforil)-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

- 20 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con bencilamina en lugar del intermediario 1.7, con el intermediario 14.1 en lugar del ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico y calentando a 70 °C en lugar de 60 °C. Sin embargo el compuesto no se purifica.

LC-MS (A):  $t_R = 1,09$  min.;  $[M+H]^+$ : 681,01.

26.2. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

- 25 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, intermediario 26.1 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo se purifica mediante LC-MS preparativa (III).

LC-MS (A):  $t_R = 0,95$  min.;  $[M+H]^+$ : 624,94.

**Ejemplo 27: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(2-fenil-6-((R)-(tetrahydro-furan-3-il)amino)-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

- 30 27.1. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[(2-fenil-6-((R)-(tetrahydro-furan-3-il)amino)-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, (R)-(+)-3-aminotetrahydrofuran toluen-4-sulfonato en lugar del intermediario 1.7, con el intermediario 14.1 en lugar del ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico y calentando a 70 °C en lugar de 60 °C. Sin embargo el compuesto no se purifica.

- 35 LC-MS (A):  $t_R = 1,01$  min.;  $[M+H]^+$ : 661,01.

27.2. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(2-fenil-6-((R)-(tetrahydro-furan-3-il)amino)-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 27.1 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo se purifica mediante LC-MS preparativa (II).

- 40 LC-MS (A):  $t_R = 0,86$  min.;  $[M+H]^+$ : 604,95.

**Ejemplo 28: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

28.1. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[(6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

- 45 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.8, con 3-pirrolidinol en lugar del intermediario 1.7, con el intermediario 14.1 en lugar del ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico, y calentando a 70 °C en lugar de 60 °C. Sin embargo el compuesto no se purifica.



LC-MS (A):  $t_R = 0,97$  min.;  $[M+H]^+$ : 661,01.

28.2. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

5 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 28.1 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo se purifica mediante LC-MS preparativa (I).

LC-MS (A):  $t_R = 0,81$  min.;  $[M+H]^+$ : 604,93.

**Ejemplo 29: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

10 29.1. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con *n*-(2-metoxietil)metilamina en lugar del intermediario 1.7, con el intermediario 14.1 en lugar del ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico y calentando a 70 °C en lugar de 60 °C. Sin embargo el compuesto no se purifica.

LC-MS (A):  $t_R = 1,05$  min.;  $[M+H]^+$ : 663,01.

15 29.2. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 29.1 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo se purifica mediante LC-MS preparativa (II).

LC-MS (A):  $t_R = 0,89$  min.;  $[M+H]^+$ : 606,81.

20 **Ejemplo 30: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-(2-etoxicarbonil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

30.1. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-(2-etoxicarbonil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

25 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con clorhidrato de etil 3-aminopropanoato en lugar del intermediario 1.7, con el intermediario 14.1 en lugar del ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico y calentando a 70 °C en lugar de 60 °C. Sin embargo el compuesto no se purifica.

LC-MS (A):  $t_R = 1,04$  min.;  $[M+H]^+$ : 690,97.

30 30.2. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-(2-etoxicarbonil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 30.1 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo se purifica mediante LC-MS preparativa (II).

LC-MS (A):  $t_R = 0,90$  min.;  $[M+H]^+$ : 634,91.

35 **Ejemplo 31: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-(2-carboxi-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

El compuesto del Ejemplo 30 (42 mg) y NaOH (26 mg) se disuelven en MeOH (1 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se acidifica con una solución de HCl 1 M y se extrae con EA. Las fases orgánicas se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se retiran mediante evaporación. El producto crudo se purifica mediante LC-MS preparativa (I) para obtener el compuesto deseado (0,2 mg).

40 LC-MS (A):  $t_R = 0,80$  min.;  $[M+H]^+$ : 606,80.

**Ejemplo 32: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

32.1. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

45 Se disuelven el intermediario 14.1 (150 mg), ácido fenilborónico (45 mg), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (14 mg) y fosfato de potasio (104 mg) en dioxano anhidro (1 ml) bajo argón. La mezcla es calentada a 80 °C durante toda la noche y se agrega agua. La mezcla se extrae con EA y la fase orgánica es secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y retirada mediante

evaporación. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (eluyente: gradiente desde Hept hasta EA, seguido de MeOH) para proveer el compuesto deseado (86 mg).

LC-MS (A):  $t_R = 1,12$  min.;  $[M+H]^+$ : 651,99.

5 **32.2. Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(2,6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

El intermediario 32.1 (86 mg) se disuelve en HCl 3 M en EA (1,5 ml) y H<sub>2</sub>O (0,15 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, se agrega tolueno y los solventes se retiran mediante evaporación. El producto crudo se purifica mediante LC-MS preparativa (III) para proveer el compuesto deseado como un sólido blanco (34 mg).

10 LC-MS (A):  $t_R = 0,98$  min.;  $[M+H]^+$ : 595,90.

**Ejemplo 33: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(2-fenil-6-tiofen-3-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

**33.1. ácido 2-fenil-6-tiofen-3-il-pirimidin-4-carboxílico:**

15 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 32, etapa 32.1, con ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico en lugar del intermediario 14.1 y ácido tiofen-3-borónico en lugar del ácido fenilborónico. Sin embargo el producto crudo se cristaliza (EtOH/H<sub>2</sub>O 2/1).

LC-MS (A):  $t_R = 1,03$  min.;  $[M+H]^+$ : 283,03.

**33.2. Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[(2-fenil-6-tiofen-3-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

20 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.3, con el intermediario 33.1 en lugar del intermediario 1.2 y el intermediario 2.4 reemplazando la 1-etoxicarbonilpiperazina. Durante el trabajo, las fases orgánicas son lavadas de manera adicional con solución acuosa saturada de NaHSO<sub>4</sub>. El producto crudo no se purifica.

LC-MS (A):  $t_R = 1,11$  min.;  $[M+H]^+$ : 657,93.

25 **33.3. Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(2-fenil-6-tiofen-3-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 32, etapa 32.2, con el intermediario 33.2 en lugar del intermediario 32.1. Sin embargo el producto es purificado mediante LC-MS preparativa (V) empleando una columna X-Terra<sup>®</sup>.

30 LC-MS (A):  $t_R = 0,97$  min.;  $[M+H]^+$ : 601,87.

**Ejemplo 34: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-(4-metoxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

**34.1. Ácido 6-(4-metoxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:**

35 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 33, etapa 33.1, con ácido 4-metoxifenilborónico en lugar del ácido tiofen-3-borónico.

LC-MS (A):  $t_R = 1,04$  min.;  $[M+H]^+$ : 307,04.

**34.2. Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-(4-metoxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

40 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 33, etapa 33.2, con el intermediario 34.1 en lugar del intermediario 33.1.

LC-MS (A):  $t_R = 1,13$  min.;  $[M+H]^+$ : 681,96.

**34.3. Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-(4-metoxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

45 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 32, etapa 32.2, con el intermediario 34.2 en lugar del intermediario 32.1. Sin embargo el producto es purificado mediante LC-MS preparativa (V) usando una columna X-Terra<sup>®</sup>.

LC-MS (A):  $t_R = 0,99$  min.;  $[M+H]^+$ : 625,92.

**Ejemplo 35: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

35.1. *Ácido 6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:*

- 5 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 33, etapa 33.1, con ácido ciclopropilborónico en lugar del ácido tiofen-3-borónico.

LC-MS (A):  $t_R = 0,98$  min.;  $[M+H]^+$ : 241,10.

35.2. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(dietoxi-fosforil)-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

- 10 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 33, etapa 33.2, con el intermediario 35.1 en lugar del intermediario 33.1.

LC-MS (A):  $t_R = 1,09$  min.;  $[M+H]^+$ : 615,98.

35.3. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

- 15 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 32, etapa 32.2, con el intermediario 35.2 en lugar del intermediario 32.1. Sin embargo el producto es purificado mediante LC-MS preparativa (V) empleando una columna X-Terra®.

LC-MS (A):  $t_R = 0,94$  min.;  $[M+H]^+$ : 559,95.

- 20 **Ejemplo 36: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(6-butil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

36.1. *Ácido 6-butil-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 33, etapa 33.1, con ácido butilborónico en lugar del ácido tiofen-3-borónico.

LC-MS (A):  $t_R = 1,04$  min.;  $[M+H]^+$ : 257,10.

- 25 36.2. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(6-butil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(dietoxi-fosforil)-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 33, etapa 33.2, con el intermediario 36.1 en lugar del intermediario 33.1.

LC-MS (A):  $t_R = 1,12$  min.;  $[M+H]^+$ : 632,03.

- 30 36.3. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(6-butil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 32, etapa 32.2, con el intermediario 36.2 en lugar del intermediario 32.1. Sin embargo el producto es purificado mediante LC-MS preparativa (V) empleando una columna X-Terra®.

- 35 LC-MS (A):  $t_R = 0,98$  min.;  $[M+H]^+$ : 576,58.

**Ejemplo 37: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-((2-fenil-6-((S)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi)-pirimidin-4-carbonil)-amino)-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

37.1. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-((2-fenil-6-((S)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi)-pirimidin-4-carbonil)-amino)-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

- 40 Se agrega (S)-(+)-hidroxitetrahydrofurano (108 mg) a una suspensión de NaH (60%, dispersión en aceite mineral, 49 mg) en DMF (0.5 ml). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos y se agrega a una solución del intermediario 14.1 (150 mg) en DMF (0.25 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y se agrega DCM, las fases son separadas y la fase orgánica se extrae aún más con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y son retiradas mediante evaporación. Mediante cromatografía de columna del producto crudo (eluyente: gradiente desde EA hasta EA/MeOH 100/1) se obtiene el compuesto deseado (53 mg).
- 45

LC-MS (A):  $t_R = 1,05$  min.;  $[M+H]^+$ : 661,99.

37.2. *Éster butílico de ácido 4-[(R)-2-((2-fenil-6-[(S)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi]-pirimidin-4 carbonil)-amino)-3-fosfono-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

5 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 37.1 en lugar del intermediario 1.9.

LC-MS (A):  $t_R = 0,90$  min.;  $[M+H]^+$ : 605,95.

**Ejemplo 38: Éster etílico de ácido 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:**

10 38.1. *Éster etílico de ácido 4-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(dietoxi-fosforil)-propionil]-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.3, con Éster etílico de ácido 2-metil-piperazin-1-carboxílico (preparado tal como se describe en el documento WO 2006/114774, Ejemplo 46, intermediario 46.3) reemplazando la 1-etoxicarbonilpiperazina.

LC-MS (A):  $t_R = 0,90$  min.;  $[M+H]^+$ : 479,68.

15 38.2. *Éster etílico de ácido 4-[(R)-2-amino-3-(dietoxi-fosforil)-propionil]-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

A una solución del intermediario 38.1 (160 mg) en DCM (4 ml) se agrega TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente, se diluye con tolueno y se retira mediante evaporación. El producto crudo se dispone en DCM, se lava con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se retira mediante evaporación para obtener 67 mg del producto deseado como un aceite amarillo.

20 LC-MS (A):  $t_R = 0,68$  min.;  $[M+H]^+$ : 380,06.

38.3. *Éster etílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, con el intermediario 38.2 en lugar del intermediario 1.4 y empleando DCM en lugar de DCM/THF.

25 LC-MS (A):  $t_R = 1,01$  min.;  $[M+H]^+$ : 661,02.

38.4. *Éster etílico de ácido 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 32, etapa 32.2, con el intermediario 38.3 en lugar del intermediario 32.1 y empleando HCl 4 M en dioxano en lugar de HCl 3 M en EA.

30 LC-MS (A):  $t_R = 0,83$  min.;  $[M+H]^+$ : 604,99.

**Ejemplo 39: Éster etílico de ácido 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

39.1. *Ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-4-hidroxi-butírico:*

35 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 4, etapa 4.1, con H-D-Hse-OH en lugar del H-Hse-OH.

LC-MS (A):  $t_R = 0,71$  min.;  $[M+H]^+$ : 254,37.

39.2. *Sal dicitclohexilamina de ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-4-hidroxi-butírico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 4, etapa 4.2, con el intermediario 39.1 en lugar del intermediario 4.1.

40 LC-MS (A):  $t_R = 0,66$  min.;  $[M+H]^+$ : 254,37.

39.3. *Éster metílico de ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-4-hidroxi-butírico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 4, etapa 4.3, con el intermediario 39.2 en lugar del intermediario 4.2.

LC-MS (A):  $t_R = 0,79$  min.;  $[M+H]^+$ : 268,12.

39.4. *Éster metílico de ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-4-bromo-butírico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 4, etapa 4.4, con el intermediario 39.3 en lugar del intermediario 4.3.

LC-MS (A):  $t_R = 0,99$  min.;  $[M+H]^+$ : 330,02.

5 39.5. *Éster metílico de ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-4-(dietoxi-fosforil)-butírico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.1, con el intermediario 39.4 en lugar del Boc-3-yodo-L-Ala-OMe. Sin embargo, el compuesto es purificado mediante cromatografía de columna (EA/MeOH 9/1).

LC-MS (A):  $t_R = 0,91$  min.;  $[M+H]^+$ : 387,93.

10 39.6. *Ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-4-(dietoxi-fosforil)-butírico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.2, con el intermediario 39.5 en lugar del intermediario 1.1.

LC-MS (A):  $t_R = 0,83$  min.;  $[M+H]^+$ : 374,37.

39.7. *Éster etílico de ácido 4-[(R)-2-benciloxicarbonilamino-4-(dietoxi-fosforil)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:*

15 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, con el intermediario 39.6 en lugar del intermediario 1.8 y 1-etoxicarbonilpiperazina en lugar del intermediario 1.4. Sin embargo, el compuesto es purificado dos veces mediante cromatografía de columna (EA/Hept. 0/1 hasta 1/0 seguido por EA/EA/MeOH 9/1 1/0 hasta 0/1).

LC-MS (A):  $t_R = 0,90$  min.;  $[M+H]^+$ : 514,30.

20 39.8. *Éster etílico de ácido 4-[(R)-2-amino-4-(dietoxi-fosforil)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 2, etapa 2.2, con el intermediario 39.7 en lugar del intermediario 2.1.

LC-MS (A):  $t_R = 0,65$  min.;  $[M+H]^+$ : 380,06.

25 39.9. *Éster etílico de ácido 4-((R)-4-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.3, con el intermediario 39.8 reemplazando la 1-etoxicarbonilpiperazina y con el intermediario 1.8 en lugar del intermediario 1.2. Sin embargo, el producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (eluyente: gradiente desde EA hasta EA/MeOH 9/1).

30 LC-MS (A):  $t_R = 1,00$  min.;  $[M+H]^+$ : 661,00.

39.10. *Éster etílico de ácido 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 39.9 en lugar del intermediario 1.9.

35 LC-MS (A):  $t_R = 0,85$  min.;  $[M+H]^+$ : 604,93.

**Ejemplo 40: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

40.1. *Éster butílico de ácido 4-[(R)-2-benciloxicarbonilamino-4-(dietoxi-fosforil)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:*

40 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 39, etapa 39.7, con el intermediario 2.2 reemplazando la 1-etoxicarbonilpiperazina. Sin embargo, el compuesto es purificado mediante cromatografía de columna (eluyente: gradiente desde EA hasta EA/MeOH 95/5).

LC-MS (A):  $t_R = 0,97$  min.;  $[M+H]^+$ : 542,02.

40.2. *Éster butílico de ácido 4-[(R)-2-amino-4-(dietoxi-fosforil)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:*

45 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 2, etapa 2.2, con el intermediario 40.1 en lugar del intermediario 2.1, sin embargo empleando MeOH en lugar de EtOH.

LC-MS (A):  $t_R = 0,73$  min.;  $[M+H]^+$ : 408,04.

40.3. *Éster butílico de ácido 4-((R)-4-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

5 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.3, con el intermediario 40.2 reemplazando la 1-etoxicarbonilpiperazina y el intermediario 1.8 en lugar del intermediario 1.2. Sin embargo, el producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (eluyente: gradiente desde EA hasta EA/MeOH 9/1).

LC-MS (A):  $t_R = 1,07$  min.;  $[M+H]^+$ : 689,03.

10 40.4. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.10, con el intermediario 40.3 en lugar del intermediario 1.9. No se lleva a cabo purificación.

LC-MS (A):  $t_R = 0,94$  min.;  $[M+H]^+$ : 633,25.

15 **Ejemplo 41: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-((1S,2S)-2-metoximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

41.1. *(E)-3-tributilstananil-prop-2-en-1-ol:*

20 A alcohol propargílico puro (1 ml) se agrega hidruro de tributilestano (5,8 ml) seguido por 1,1'-azobis(ciclohexancarboxitrilo) (213 mg). La mezcla se calienta durante 2 horas a 80 °C, se enfría hasta temperatura ambiente y se purifica directamente mediante cromatografía de columna (EA/Hept 4/96 hasta 5/95) para obtener el compuesto deseado (2,98 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6,2$  (m, 2H); 4,15 (m, 2H); 1,55-1,25 (m, 18H); 0,90 (t, 9H).

41.2. *((1R,2S)-2-tributilstananil-ciclopropil)-metanol:*

25 A una solución de DME (1,8 ml) en DCM anhidro (70 ml) enfriado a -13 °C bajo argón se agrega lentamente dietilzinc (18.5 ml), seguido por diyodometano (3 ml) en DCM (20 ml) durante un período de 30 minutos mientras se mantiene la temperatura interna en torno de -12.5 °C. Después de completar la adición, la solución resultante se agita por 30 minutos a -10 °C. Se agrega lentamente una solución de (4R,5R)-2-butyl-N,N,N',N'-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-4,5-dicarboxamida (3.2 g) en DCM (25 ml) para mantener la temperatura interna por debajo de -10 °C, inmediatamente seguida por una solución del intermediario 41.1 en DCM (25 ml) gota a gota (temperatura interna entre -10 °C y -8 °C). Se retira el baño de enfriamiento, y la mezcla de reacción se deja entibiar hasta temperatura ambiente y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se apaga con una solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuosa (10 ml), y una solución acuosa 1 M de HCl (10 ml). La mezcla se diluye con  $\text{H}_2\text{O}$ , la fase orgánica se separa y la fase acuosa es extractada con DCM y  $\text{Et}_2\text{O}$ . Las fases orgánicas combinadas son secadas empleando  $\text{MgSO}_4$  y retiradas mediante evaporación. Mediante cromatografía de columna (Hept/EA 100/0 hasta 95/5) se obtiene el compuesto deseado (3,18 g).

35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3,55$  (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 1,54-1,44 (m, 6H); 1,36-1,24 (m, 6H); 1,14-1,03 (m, 1H); 0,90 (t, 9H); 0,83-0,78 (m, 6H); 0,75-0,69 (m, 1H); 0,55-0,50 (m, 2H); -0,20 - -0,30 (m, 1H).

Rotación óptica (589 nm,  $\text{CHCl}_3$ , 26,6 °C,  $l = 10$  cm., 99,6 mg en 10 ml,  $c = 1,0$ ): rotación óptica específica = +14,74°.

41.3. *Tributil-((1S,2R)-2-metoximetil-ciclopropil)-estannano:*

40 A una solución del intermediario 41.2 (2,94 g) en THF (60 ml) se agrega NaH (977 mg, 60% en aceite mineral) a temperatura ambiente, y la mezcla se agita 30 minutos a temperatura ambiente. Se agrega MeI (2.3 ml) y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluye con  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas son secadas empleando  $\text{MgSO}_4$  y retiradas mediante evaporación. Mediante cromatografía de columna (Hept/EA 100/0 hasta 95:5) se obtiene el compuesto deseado (3,13 g).

45  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3,45$  (dd, 1H); 3,38 (s, 3H); 3,12 (dd, 1H); 1,55-1,47 (m, 6H); 1,37-1,28 (m, 6H); 1,05 (m, 1H); 0,91 (t, 9H); 0,83 (t, 6H); 0,57 (m, 2H); -0,30 (m, 1H).

41.4. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-((1S,2S)-2-metoximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

50 Una mezcla del intermediario 14.1 (80 mg), intermediario 41.3 (54 mg),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (8 mg) en tolueno desgasificado (2 ml) se calienta a 130 °C en un vial sellado hasta que la reacción se completa. La mezcla cruda se filtra empleando

Celite, se retira mediante evaporación y se purifica directamente mediante TLC preparativa (EA/MeOH 9/1) para obtener 55 mg del compuesto deseado impuro.

LC-MS (A):  $t_R = 1,07$  min.;  $[M+H]^+$ : 659,99.

5 **41.5. Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-((1S,2S)-2-metoximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 38, etapa 38.4, con el intermediario 41.4 en lugar del intermediario 38.3. Sin embargo, el compuesto es purificado mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente: H<sub>2</sub>O/MeCN 95/5 hasta 10/90).

LC-MS (A):  $t_R = 0,92$  min.;  $[M+H]^+$ : 603,94.

10 **Ejemplo 42: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-((1S,2S)-2-hidroximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

42.1. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-((1S,2S)-2-hidroximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

15 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 41, etapa 41.4, con el intermediario 41.2 en lugar del intermediario 41.3.

LC-MS (A):  $t_R = 0,99$  min.;  $[M+H]^+$ : 645,98.

42.2. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-((1S,2S)-2-hidroximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

20 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 38, etapa 38.4, con el intermediario 42.1 en lugar del intermediario 38.3. Sin embargo, el compuesto es purificado mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente: H<sub>2</sub>O/MeCN 95/5 hasta 10/90).

LC-MS (A):  $t_R = 0,86$  min.;  $[M+H]^+$ : 589,93.

**Ejemplo 43: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-(2-hidroxi-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

25 43.1. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-(2-hidroxi-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con etanolamina en lugar del intermediario 1.7 y con el intermediario 14.1 en lugar del ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico.

30 LC-MS (A):  $t_R = 0,94$  min.;  $[M+H]^+$ : 635,01.

43.2. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-(2-hidroxi-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

35 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 38, etapa 38.4, con el intermediario 43.1 en lugar del intermediario 38.3. Sin embargo, el compuesto es purificado mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente: gradiente desde H<sub>2</sub>O + TFA al 0,1% hasta MeCN + TFA al 0,1 %).

LC-MS (A):  $t_R = 0,79$  min.;  $[M+H]^+$ : 578,92.

**Ejemplo 44: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

40 44.1. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con 2-(hidroximetil)piperidina en lugar del intermediario 1.7 y con el intermediario 14.1 en lugar del ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico.

LC-MS (A):  $t_R = 1,02$  min.;  $[M+H]^+$ : 689,04.

45 44.2. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 38, etapa 38.4, con el intermediario 44.1 en lugar del intermediario 38.3. Sin embargo, el compuesto es purificado mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente: gradiente desde H<sub>2</sub>O + TFA al 0,1 % hasta MeCN + TFA al 0,1 %).

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,86 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 632,94.

5 **Ejemplo 45: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-(3-metoxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

45.1. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-(3-metoxi-prop-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

10 Mediante una jeringa se hacen ingresar NEt<sub>3</sub> (0,077 ml) y éter de metilpropargilo (0,048 ml) en DMF (2,5 ml) en un frasco que contiene yoduro de cobre (5.1 mg), dicloruro de bis-(trifenilfosfin) paladio(II) (12.5 mg) y el intermediario 14.1 (305 mg) bajo argón. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se retira y el producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH 99/1 hasta 90/10) para obtener el compuesto deseado (311 mg).

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 1,06 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 644,19.

15 45.2. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-(3-metoxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

20 Se decanta níquel Raney en agua, se retira el sobrenadante y se agrega MeOH. El proceso se repite 3 veces y el níquel Raney resultante en MeOH se agrega a una solución del intermediario 45.1 (261 mg) en MeOH (15 ml). La mezcla se agita bajo hidrógeno durante toda la noche, se filtra a través de Celite y la solución se retira mediante evaporación. Mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH 99/1 hasta 90/10) se obtiene el compuesto deseado (105 mg).

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 1,05 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 648,07.

45.3. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-(3-metoxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

25 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 45.2 en lugar del intermediario 1.9. Sin embargo, el producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente: gradiente desde H<sub>2</sub>O + TFA al 0,1 % hasta MeCN + TFA al 0,1 %).

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,90 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 591,94.

30 **Ejemplo 46: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-(3-hidroxi-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

46.1. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-(3-hidroxi-but-1-inil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

35 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 45, etapa 45.1, 3-butin-2-ol reemplazando éter de metilpropargilo.

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,99 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 643,88.

46.2. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-(3-hidroxi-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

40 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 45, etapa 45.2, con el intermediario 46.1 en lugar del intermediario 45.1.

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,99 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 648,09.

46.3. *Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[6-(3-hidroxi-butil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

45 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 46.2 en lugar del intermediario 1.9. Sin embargo, el producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente: gradiente desde H<sub>2</sub>O + TFA al 0,1% hasta MeCN + TFA al 0,1 %).

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,84 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 591,94.

**Ejemplo 47: Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-(3-trifluorometil-fenil)-**



**pirimidin-4-carbonil]-amino)-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:****47.1. Ácido 6-cloro-2-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-carboxílico:**

Este compuesto se prepara en 4 etapas a partir de 3-trifluorometilbenzamidina empleando un Procedimiento análogo a aquel descrito en el documento WO 2006/114774 (ver Ejemplo 1, etapa 1.3, Ejemplo 24, etapas 24.1, 24.2 y 24.3).

LC-MS (A):  $t_R = 1,03$  min.;  $[M+H]^+$ : 302,69.

**47.2. Ácido 6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-carboxílico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermediario 47.1 en lugar del ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico. Sin embargo el compuesto no se purifica.

LC-MS (A):  $t_R = 0,87$  min.;  $[M+H]^+$ : 368,02.

**47.3. Éster butílico de ácido 4-((S)-4-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.3, con el intermediario 47.2 en lugar del intermediario 1.2 y el intermediario 5.2 reemplazando la 1-etoxicarbonilpiperazina. Sin embargo, el producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH 97/3 a 80/20).

LC-MS (A):  $t_R = 1,14$  min.;  $[M+H]^+$ : 756,90.

**47.4. Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 47.3 en lugar del intermediario 1.9. Sin embargo, el producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente: gradiente desde H<sub>2</sub>O + TFA al 0,1 % hasta MeCN + TFA al 0,1 %).

LC-MS (A):  $t_R = 1,00$  min.;  $[M+H]^+$ : 700,93.

**Ejemplo 48: Éster butílico de ácido 4-((S)-4-[bis-(2.2-dimetil-propioniloximetoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

A una solución del compuesto del Ejemplo 5 (100 mg) en DMF anhidro (0,7 ml) se agrega DCMC (95 mg) y pivalato de clorometilo (0,118 ml) bajo argón. La mezcla se agita por 8 horas a 90 °C bajo argón, se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con tolueno. La fase orgánica se lava con agua, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se retira mediante evaporación. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (eluyente: gradiente desde EA hasta EA/MeOH 9/1). Después de secado por congelamiento, el compuesto del título se obtiene como un sólido blanco (53 mg).

LC-MS (A):  $t_R = 1,17$  min.;  $[M+H]^+$ : 861,12.

**Ejemplo 49: Éster butílico de ácido 4-((S)-4-[bis-(isobutiriloximetoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 48, con isobutirato de clorometilo (preparado tal como se describe en *Synth. Commun.* (1995), 25(18), 2739-2749) reemplazando el pivalato de clorometilo.

LC-MS (A):  $t_R = 1,15$  min.;  $[M+H]^+$ : 832,80.

**Ejemplo 50: Éster butílico de ácido 4-((S)-4-[bis-[(2.2-dimetil-propioniloxi)-etoxi]-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

A una solución del compuesto del Ejemplo 5 (50 mg) en NMP anhidro (0,114 ml) se agrega TEA (0,033 ml) y pivalato de 1-cloroetilo (0,063 mL; preparado tal como se describe en *Synth. Commun.* (1995), 25(18), 2739-2749) bajo argón. La mezcla se agita por 8 horas a 60 °C bajo argón, se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con tolueno. La fase orgánica se lava con agua y solución salina, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se retira mediante evaporación. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (Solvente A: Hept, Solvente B: EA, gradiente: 50 a 100% de B/15 CV, 100% de B/5 CV) para proveer el producto del título como una resina incolora (15 mg; mezcla de diastereoisómeros).

LC-MS (A):  $t_R = 1,22$  min.;  $[M+H]^+$ : 889,04.

**Ejemplo 51: Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(2.2-dimetil-propioniloximetoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 50, el compuesto del Ejemplo 2 reemplazando el compuesto del Ejemplo 5 y pivalato de clorometilo en lugar del pivalato de 1-cloroetilo.

5 LC-MS (A):  $t_R = 1,17$  min.;  $[M+H]^+$ : 847,29.

**Ejemplo 52: Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-[1-(2.2-dimetil-propioniloxi)-etoxi]-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

10 A una solución del compuesto del Ejemplo 2 (200 mg) en DMPU anhidro (0,586 ml) se agrega TEA (0,135 ml) y la mezcla se agita durante 10 minutos bajo argón. Se agregan pivalato de 1-cloroetilo (0.516 mL; preparado tal como se describe en *Synth. Commun.* (1995), 25(18), 2739-2749) y luego NaI (59 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agita por 5 horas a 60 °C bajo argón, se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con tolueno. La fase orgánica se lava con agua y solución salina, se seca ( $Na_2SO_4$ ) y se evapora bajo presión reducida. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (eluyente: gradiente desde Hept hasta EA) para proveer el producto del título como un sólido amarillento (71 mg) después de secado mediante congelamiento (mezcla de diastereoisómeros).

15 LC-MS (A):  $t_R = 1,22$  min.;  $[M+H]^+$ : 875,08.

**Ejemplo 53: Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(1-isobutiriloxi-etoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

20 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 52, con isobutirato de 1-cloroetilo (preparado tal como se describe en *Synth. Commun.* (1995), 25(18), 2739-2749) en lugar del pivalato de 1-cloroetilo.

LC-MS (A):  $t_R = 1,18$  min.;  $[M+H]^+$ : 847,01.

**Ejemplo 54: Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(1-propioniloxi-etoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

25 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 52, con propionato de 1-cloroetilo (preparado tal como se describe en *Synth. Commun.* (1995), 25(18), 2739-2749) reemplazando pivalato de 1-cloroetilo.

LC-MS (A):  $t_R = 1,14$  min.;  $[M+H]^+$ : 819,01.

**Ejemplo 55: Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(isobutiriloximetoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 52, con isobutirato de clorometilo en lugar del pivalato de 1-cloroetilo.

LC-MS (A):  $t_R = 1,15$  min.;  $[M+H]^+$ : 818,99.

**Ejemplo 56: Éster butílico de ácido 4-(2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-2-fosfono-acetil)-piperazin-1-carboxílico:****56.1. sal benciloxicarbonilamino-(dimetoxi-fosforil)-acetato de litio:**

Se disuelve triéster metílico de Z- $\alpha$ -fosfonglicina (1,6 g) en EtOH (5 ml) y se trata con una solución de LiOH.H<sub>2</sub>O (408 mg) en MeOH/H<sub>2</sub>O (5 mL / 2 ml). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos y el solvente se retira. El producto crudo (1,5 g) se emplea directamente en la etapa siguiente.

40 LC-MS (A):  $t_R = 0,75$  min.;  $[M+H]^+$ : 318,06.

**56.2. Éster butílico de ácido 4-[2-benciloxicarbonilamino-2-(dimetoxi-fosforil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico:**

45 A una solución del intermediario 56.1 (1.5 g) en DCM (5 ml) se agrega DIPEA (3.4 ml) y HATU (2.2 g). Después de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos, se agrega el intermediario 2.2 (1.1 g). La mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente y se agrega H<sub>2</sub>O. Las fases son separadas, la fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se retira mediante evaporación. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (Hept/EA 2/8) para obtener el compuesto deseado (1.1 g).

LC-MS (A):  $t_R = 0,95$  min.;  $[M+H]^+$ : 486,01.

**56.3. Éster butílico de ácido 4-[2-amino-2-(dimetoxi-fosforil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 2, etapa 2.2, con el intermediario 56.2 en lugar del intermediario 2.1.

LC-MS (A):  $t_R = 0,67$  min.;  $[M+H]^+$ : 352,55.

5 **56.4. Éster butílico de ácido 4-(2-(dimetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-acetil)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 56, etapa 56.2, con el intermediario 56.3 en lugar del intermediario 1.2 y con el intermediario 1.8 en lugar del intermediario 56.1. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (EA/MeOH 1/0 hasta 1/9).

LC-MS (A):  $t_R = 1,06$  min.;  $[M+H]^+$ : 632,98.

10 **56.5. Éster butílico de ácido 4-(2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-2-fosfono-acetil)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.10, con el intermediario 56.4 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente: gradiente desde H<sub>2</sub>O/TFA 100/1 hasta MeCN/TFA 100/1).

15 LC-MS (A):  $t_R = 0,84$  min.;  $[M+H]^+$ : 604,99.

**Ejemplo 57: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-(2-hidroxi-etoxi)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

57.1. Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-(2-hidroxi-etoxi)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

20 Se agrega etilen glicol (92  $\mu$ l) a una suspensión de NaH (60% dispersión en aceite mineral, 65 mg) en DMF (1 ml). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agrega el intermediario 14.1 (200 mg). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agrega DCM y la mezcla se lava con una solución de NH<sub>4</sub>Cl y una solución de NaCl. La fase acuosa se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se retiran mediante evaporación. Mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH 95/5 hasta 90/10) del producto crudo se obtienen 209 mg del producto deseado.

25

LC-MS (A):  $t_R = 0,97$  min.;  $[M+H]^+$ : 635,97.

57.2. Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-(2-hidroxi-etoxi)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 38 etapa 38.4, con el intermediario 57.1 en lugar del intermediario 38.3, sin emplear agua. El producto crudo se purifica mediante LC-MS preparativa (I).

LC-MS (A):  $t_R = 0,83$  min.;  $[M+H]^+$ : 579,83.

**Ejemplo 58: Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-5-fosfono-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:**

35 **58.1. Éster metílico de ácido (S)-2-benciloxycarbonilamino-5-hidroxi-pentanóico:**

A una solución fría (-15 °C) de Z-Glu-OMe (1.5 g) en THF (70 ml) se agrega *n*-metilmorfolina (0.616 ml) seguida de cloroformato de isobutilo (0.731 ml) gota a gota. Después de 30 minutos de agitación a -15 °C, se agrega NaBH<sub>4</sub> (576 mg), seguido de MeOH gota a gota. La mezcla de reacción se agita a -10 °C durante 15 minutos y se apaga con la adición de solución de KHSO<sub>4</sub> 1 M. La mezcla se extrae con EA. La fase orgánica se lava con agua, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se retira mediante evaporación para proveer 1.5 g del producto crudo como un aceite incoloro.

40

LC-MS (A):  $t_R = 0,82$  min.;  $[M+H]^+$ : 282,11.

**58.2. Éster metílico de ácido (S)-2-benciloxycarbonilamino-5-yodo-pentanóico:**

45 A una solución del intermediario 58.1 (1,4 g) en THF (40 ml) se agregan imidazol (545 mg) y trifetilfosfina (1,97 g). La mezcla se enfría hasta 0 °C y se agrega yodo (1.9 g) poco a poco. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se deja entibiar hasta temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agrega una solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> a la mezcla que es diluida aún más con Et<sub>2</sub>O. Las fases son separadas y la fase orgánica se lava con agua, se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se retiran mediante evaporación para obtener 3,5 g del compuesto crudo como un aceite amarillo.

LC-MS (A):  $t_R = 1,04$  min.;  $[M+H]^+$ : 391,87.

58.3. *Éster metílico de ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-5-(dietoxi-fosforil)-pentanoico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.1, con el intermediario 58.2 en lugar del Boc-3-yodo-L-Ala-OMe.

LC-MS (A):  $t_R = 0,92$  min.;  $[M+H]^+$ : 402,02.

5 58.4. *Ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-5-(dietoxi-fosforil)-pentanoico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 56 etapa 56.1, con el intermediario 58.3 en lugar del triéster metílico de Z- $\alpha$ -fosfinoglicina.

LC-MS (A):  $t_R = 0,80$  min.;  $[M+H]^+$ : 388,19.

10 58.5. *Éster butílico de ácido 4-[(S)-2-benciloxicarbonilamino-5-(dietoxi-fosforil)-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.3, con el intermediario 58.4 en lugar del intermediario 1.2 y el intermediario 2.2 reemplazando la 1-etoxicarbonilpiperazina.

LC-MS (A):  $t_R = 0,97$  min.;  $[M+H]^+$ : 555,98.

58.6. *Éster butílico de ácido 4-[(S)-2-amino-5-(dietoxi-fosforil)-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico:*

15 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 2 etapa 2.2, con el intermediario 58.5 en lugar del intermediario 2.1.

LC-MS (A):  $t_R = 0,74$  min.;  $[M+H]^+$ : 422,12.

58.7. *Éster butílico de ácido 4-[(S)-5-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico:*

20 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 56 etapa 56.2, con el intermediario 58.6 en lugar del intermediario 2.2 y el intermediario 1.8 en lugar del intermediario 56.1. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (EA hasta EA/MeOH 9/1).

LC-MS (A):  $t_R = 1,07$  min.;  $[M+H]^+$ : 703,53.

25 58.8. *Éster butílico de ácido 4-[(S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-5-fosfono-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.10, con el intermediario 58.7 en lugar del intermediario 1.9. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (fase reversa, agua/MeCN 1/0 hasta 0/1).

LC-MS (A):  $t_R = 0,95$  min.;  $[M+H]^+$ : 647,05.

30 **Ejemplo 59: Éster etílico de ácido 4-[(S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(4-fosfono-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:**

59.1 *Éster etílico de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-yodo-fenil)-propiónico:*

35 A una solución de Boc-Phe(4-I)-OH (3 g), DMAP (187 mg) y DIPEA (3.94 ml) en EtOH (38 ml) se agrega PyBOP (6 g) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregan EA y agua, la fase orgánica se lava con solución de ácido cítrico al 10%, solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se retira mediante evaporación. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (eluyente A: Hept, eluyente B: EA, 0 a 100% de B) para obtener 3,07 g del producto deseado as polvo blanco.

LC-MS (A):  $t_R = 1,10$  min.;  $[M+H]^+$ : 419,78.

59.2 *Éster etílico de ácido 2-(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-[4-(dietoxi-fosforil)-fenil]-propiónico:*

40 A una solución del intermediario 59.1 (3.07 g) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (254 mg) en MeCN (128 ml) se agrega dietilfosfito (1,4 ml) seguido de NEt<sub>3</sub> (2 ml). La mezcla de reacción se agita durante toda la noche a 70 °C, luego se somete a reflujo durante 20 horas. Se agrega Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (846 mg) y la mezcla se somete a reflujo durante 20 horas. El solvente se retira mediante evaporación. El residuo café oleoso se disuelve en EA y se lava con una solución de ácido cítrico al 10%, solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, agua, solución saturada de NaCl, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y es retirado mediante evaporación. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (eluyente A: Hept, eluyente B: EA, 10 a 100% de B; se obtienen 3 lotes; el lote N°2 se re-purifica: eluyente A: Hept, eluyente B: EA, 40 a 60% de B; el lote N°3 es re-purificado: eluyente A: DCM, eluyente B: DCM/MeOH 20/1, 0 a 100% de B) para obtener 2,79 g del

producto deseado.

LC-MS (A):  $t_R = 0,98$  min.;  $[M+H]^+$ : 430,05.

59.3. *Ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-[4-(dietoxi-fosforil)-fenil]-propiónico:*

5 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.2, con el intermediario 59.2 en lugar del intermediario 1.1.

LC-MS (A):  $t_R = 0,86$  min.;  $[M+H]^+$ : 402,01.

59.4. *Éster etílico de ácido 4-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-[4-(dietoxi-fosforil)-fenil]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

10 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 56 etapa 56.2, con el intermediario 59.3 en lugar del intermediario 56.1, con 1-etoxicarbonilpiperazina en lugar del intermediario 2.2 y empleando DCM/THF 4/1 en lugar de DCM. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (primera purificación: Hept/EA 1/0 a 3/1; seguido por: eluyente A: EA, eluyente B: EA/MeOH 9/1, 0 a 100% de B; segunda purificación: eluyente A: EA, eluyente B: EA/MeOH 40/1, 0 a 100% de B).

LC-MS (A):  $t_R = 0,93$  min.;  $[M+H]^+$ : 542,01.

15 59.5. *Sal clorhidrato de éster etílico de ácido 4-((S)-2-amino-3-[4-(dietoxi-fosforil)-fenil]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.4, con el intermediario 59.4 en lugar del intermediario 1.3.

LC-MS (A):  $t_R = 0,69$  min.;  $[M+H]^+$ : 442,11.

20 59.6. *Éster etílico de ácido 4-((S)-3-[4-(dietoxi-fosforil)-fenil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

25 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 56 etapa 56.2, con el intermediario 59.5 en lugar del intermediario 2.2, con el intermediario 1.8 en lugar del intermediario 56.1 y empleando DCM/THF 4/1 en lugar de DCM. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (EA hasta EA/MeOH 1/1).

LC-MS (A):  $t_R = 1,06$  min.;  $[M+H]^+$ : 722,99.

59.7. *Éster etílico de ácido 4-((S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(4-fosfono-fenil)-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

30 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.10, con el intermediario 59.6 en lugar del intermediario 1.9. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente A: H<sub>2</sub>O + TFA al 1%; eluyente B: MeCN + TFA al 1%; gradiente: 5 a 80% de B).

LC-MS (A):  $t_R = 0,89$  min.;  $[M+H]^+$ : 667,20.

**Ejemplo 60: Éster butílico de ácido 4-((S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(4-fosfono-fenil)-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

35 60.1. *Éster butílico de ácido 4-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-[4-(dietoxi-fosforil)-fenil]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

40 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 56 etapa 56.2, con el intermediario 59.3 en lugar del intermediario 56.1 y empleando DCM/THF 4/1 en lugar de DCM. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (Primera purificación: eluyente A: EA, eluyente B: EA/MeOH 9/1, 0 a 40% de B; segunda purificación: eluyente A: EA, eluyente B: EA/MeOH 40/1, 0 a 100% de B).

LC-MS (A):  $t_R = 1,00$  min.;  $[M+H]^+$ : 569,98.

60.2. *Sal clorhidrato de Éster butílico de ácido 4-((S)-2-amino-3-[4-(dietoxi-fosforil)-fenil]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

45 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.4, con el intermediario 60.1 en lugar del intermediario 1.3.

LC-MS (A):  $t_R = 0,76$  min.;  $[M+H]^+$ : 470,11.

60.3. *Éster butílico de ácido 4-((S)-3-[4-(Dietoxi-fosforil)-fenil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

5 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 56 etapa 56.2, intermediario 60.2 en lugar del intermediario 2.2, con el intermediario 1.8 en lugar del intermediario 56.1 y empleando DCM/THF 4/1 en lugar de DCM. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (eluyente A: EA, eluyente B: EA/MeOH 25/1, 0 a 100% de B).

LC-MS (A):  $t_R = 1,11$  min.;  $[M+H]^+$ : 751,00.

60.4. *Éster butílico de ácido 4-[(S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(4-fosfono-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

10 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.10, con el intermediario 60.3 en lugar del intermediario 1.9. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente A: H<sub>2</sub>O + TFA al 1%; eluyente B: MeCN + TFA al 1%; gradiente: 5 a 80% de B).

LC-MS (A):  $t_R = 0,95$  min.;  $[M+H]^+$ : 695,35.

15 **Ejemplo 61: Éster etílico de ácido 4-[(S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(4-fosfometil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:**

61.1. *Éster etílico de ácido 4-[(S)-2-amino-3-[4-(dietoxi-fosforilmetil)-fenil]-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

20 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.3, con Fmoc-p(CH<sub>2</sub>-PO<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>)-L-Phe-OH en lugar del intermediario 1.2. El grupo Fmoc se corta durante esta reacción. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (eluyente A: EA/NEt<sub>3</sub> 100/1, eluyente B: EA/MeOH/NEt<sub>3</sub> 50/50/1, 0 a 100% de B, seguido por elución con MeOH) para obtener 448 mg del producto deseado.

LC-MS (A):  $t_R = 0,71$  min.;  $[M+H]^+$ : 456,58.

61.2. *Éster etílico de ácido 4-((S)-3-[4-(dietoxi-fosforilmetil)-fenil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

25 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 56 etapa 56.2, con el intermediario 61.1 en lugar del intermediario 2.2, con el intermediario 1.8 en lugar del intermediario 56.1 y empleando DCM/THF 4/1 en lugar de DCM. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (eluyente A: EA, eluyente B: EA/MeOH 9/1, 0 a 100% de B).

LC-MS (A):  $t_R = 1,06$  min.;  $[M+H]^+$ : 737,24.

30 61.3. *Éster etílico de ácido 4-[(S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(4-fosfometil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.10, con el intermediario 61.2 en lugar del intermediario 1.9. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente A: H<sub>2</sub>O + TFA al 1%; eluyente B: MeCN + TFA al 1%; gradiente: 5 a 90% de B).

LC-MS (A):  $t_R = 0,91$  min.;  $[M+H]^+$ : 681,06.

35 **Ejemplo 62: Éster butílico de ácido 4-[(S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(4-fosfometil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:**

62.1. *Éster butílico de ácido 4-[(S)-2-amino-3-[4-(dietoxi-fosforilmetil)-fenil]-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

40 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.3, con Fmoc-p(CH<sub>2</sub>-PO<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>)-L-Phe-OH en lugar del intermediario 1.2 y el intermediario 2.2 reemplazando la 1-etoxi-carbonilpiperazina. El grupo Fmoc es cortado durante esta reacción. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (eluyente A: EA/NEt<sub>3</sub> 100/1, eluyente B: EA/MeOH/NEt<sub>3</sub> 50/50/1, 0 a 100% de B) para obtener 448 mg del producto deseado.

LC-MS (A):  $t_R = 0,77$  min.;  $[M+H]^+$ : 484,30.

45 62.2. *Éster butílico de ácido 4-((S)-3-[4-(dietoxi-fosforilmetil)-fenil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 56 etapa 56.2, con el intermediario 62.1 en lugar del intermediario 2.2, con el intermediario 1.8 en lugar del intermediario 56.1 y empleando DCM/THF 4/1 en lugar de DCM. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (eluyente A: EA, eluyente B: EA/MeOH 9/1, primera purificación: 0 a 100% de B; segunda purificación: 20 a 100% de B).

LC-MS (A):  $t_R = 1,12$  min.;  $[M+H]^+$ : 765,02.

62.3. *Éster butílico de ácido 4-[(S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(4-fosfonometil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

5 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.10, con el intermediario 62.2 en lugar del intermediario 1.9. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente A: H<sub>2</sub>O + TFA al 1%; eluyente B: MeCN + TFA al 1%; gradiente: 5 a 90% de B).

LC-MS (A):  $t_R = 0,97$  min.;  $[M+H]^+$ : 709,15.

**Ejemplo 63: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-5-fosfopentanoil)-piperazin-1-carboxílico:**

10 63.1. *Éster metílico de ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-5-hidroxi-pentanóico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 58 etapa 58.1, con Z-D-Glu-OMe reemplazando el Z-Glu-OMe.

LC-MS (A):  $t_R = 0,82$  min.;  $[M+H]^+$ : 282,11.

63.2. *Éster metílico de ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-5-yodo-pentanóico:*

15 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 58 etapa 58.2, con el intermediario 63.1 en lugar del intermediario 58.1.

LC-MS (A):  $t_R = 1,04$  min.;  $[M+H]^+$ : 391,84.

63.3. *Éster metílico de ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-5-(dietoxi-fosforil)-pentanóico:*

20 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.1, con el intermediario 63.2 reemplazando Boc-3-yodo-L-Ala-OMe.

LC-MS (A):  $t_R = 0,92$  min.;  $[M+H]^+$ : 402,02.

63.4. *Ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-5-(dietoxi-fosforil)-pentanóico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 56 etapa 56.1, con el intermediario 63.3 en lugar del triéster metílico de Z- $\alpha$ -fosfinoglicina.

25 LC-MS (A):  $t_R = 0,80$  min.;  $[M+H]^+$ : 388,09.

63.5. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-benciloxicarbonilamino-5-(dietoxi-fosforil)-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:*

30 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 56 etapa 56.2, con el intermediario 63.4 en lugar del intermediario 56.1. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (Hept/EA 2/8, luego EA/MeOH 10/1).

LC-MS (A):  $t_R = 0,98$  min.;  $[M+H]^+$ : 556,52.

63.6. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-amino-5-(dietoxi-fosforil)-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 2 etapa 2.2, con el intermediario 63.5 en lugar del intermediario 2.1.

35 LC-MS (A):  $t_R = 0,74$  min.;  $[M+H]^+$ : 422,13.

63.7. *Éster butílico de ácido 4-((R)-5-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:*

40 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 56 etapa 56.2, con el intermediario 63.6 en lugar del intermediario 2.2 y el intermediario 1.8 en lugar del intermediario 56.1. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (EA/MeOH 8/2, luego EA/MeOH 9/1).

LC-MS (A):  $t_R = 1,08$  min.;  $[M+H]^+$ : 703,04.

63.8. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-5-fosfopentanoil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.10, con el

intermediario 63.7 en lugar del intermediario 1.9. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (fase reversa, agua/MeCN 1/0 a 0/1).

LC-MS (A):  $t_R = 0,95$  min.;  $[M+H]^+$ : 647,04.

5 **Ejemplo 64: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(6-isopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

64.1. *Éster butílico de ácido 4-((S)-2-amino-3-[4-(dietoxi-fosforilmetil)-fenil]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

10 Se agrega bromuro de isopropilmagnesio (1 M en THF, 0,164 ml) a una solución naranja del intermediario 14.1 (100 mg) y acetilacetato de hierro(III) (3 mg) en THF anhidro (1,6 ml) bajo argón. Después de agitación a temperatura ambiente durante 48 horas, se agrega bromuro de isopropilmagnesio (1 M en THF, 0,820 ml) y la mezcla se agita aún más durante 35 minutos. Se agrega una solución de HCl 1 M (1 ml) se agrega y se la deja agitar durante 1.5 horas. Se agrega EA, las fases son separadas, la fase orgánica es secada ( $Na_2SO_4$ ) y retirada mediante evaporación. Mediante cromatografía de columna (EA hasta EA/MeOH 100/1; seguido por: Hept/EA 1/0 hasta 0/1; finalmente: DCM a DCM/MeOH 20/1) se obtienen 40 mg del producto deseado.

LC-MS (A):  $t_R = 1,10$  min.;  $[M+H]^+$ : 618,03.

15 64.2. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[(6-isopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.10, con el intermediario 64.1 en lugar del intermediario 1.9. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente A:  $H_2O$  + TFA al 1%; eluyente B: MeCN + TFA al 1%; gradiente: 5 a 80% de B).

20 LC-MS (A):  $t_R = 0,95$  min.;  $[M+H]^+$ : 561,98.

**Ejemplo 65: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-(3-metoximetil-azetidín-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

65.1. *(1-bencidril-acetidín-3-il)-metanol:*

25 Se disuelven ácido 1-bencidrilazetan-3-carboxílico (101 mg) en THF (2 ml) y se agrega hidruro de litio y aluminio (27 mg). La mezcla se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agregan agua, solución de tartrato de sodio y potasio y EA. Las fases son separadas, la fase orgánica es secada ( $Na_2SO_4$ ) y retirada mediante evaporación para obtener 93 mg del producto deseado.

LC-MS (A):  $t_R = 0,67$  min.;  $[M+H]^+$ : 254,16.

65.2. *1-bencidril-3-metoximetil-acetidina:*

30 A una solución enfriada a hielo del intermediario 65.1 (91 mg) en THF (1 ml) se agrega NaH (60% en aceite mineral, 17 mg). La mezcla se deja entibiar hasta temperatura ambiente y se agita por 30 minutos a temperatura ambiente. Se agrega yoduro de metilo (45  $\mu$ l) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agrega solución saturada de  $Na_2CO_3$ , la fase orgánica se lava con solución salina, agua ( $Na_2SO_4$ ) y se retira mediante evaporación para obtener 96 mg del producto deseado.

35 LC-MS (A):  $t_R = 0,78$  min.;  $[M+H]^+$ : 268,16.

65.3. *3-metoximetil-acetidina:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 2 etapa 2.2, una mezcla de MeOH/HCl 1 M 1/0.1 reemplazando EtOH.

$^1H$ -RMN ( $CD_3OD$ ):  $\delta = 4,15$  (br, s, 2H); 3,98 (br, s, 2H); 3,54 (s, 2H); 3,44 (s, 3H); 3,11 (s, 1H).

40 65.4. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-(3-metoximetil-acetidín-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.8, con el intermediario 65.3 en lugar del intermediario 1.7.

LC-MS (A):  $t_R = 1,05$  min.;  $[M+H]^+$ : 675,25.

45 65.5. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-(3-metoximetil-acetidín-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 38 etapa 38.4, con el



intermediario 65.4 en lugar del intermediario 38.3. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente A: H<sub>2</sub>O + TFA al 0,1 %; eluyente B: MeCN + TFA al 0,1 %; gradiente: 5 a 90% de B).

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,90 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 619,65.

5 **Ejemplo 66: Éster etílico de ácido 4-[(R)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil]-piperazin-1-carboxílico:**

66.1. *Éster etílico de ácido 4-[(R)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(dietoxi-fosforil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

10 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.9, con el ácido 6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico (preparado tal como se describe en el documento WO06114774, Ejemplo 1, intermediario 1.7) en lugar del intermediario 1.8.

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 1,09 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 632,72.

66.2. *Éster etílico de ácido 4-[(R)-2-[(6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

15 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 38 etapa 38.4, con el intermediario 66.1 en lugar del intermediario 38.3. El compuesto se purifica mediante LC-MS preparativa (IV).

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,97 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 576,72.

**Ejemplo 67: Éster etílico de ácido 4-[(S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(4-fosfono-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:**

67.1. *Éster etílico de ácido (S)-3-(3-bromo-fenil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico:*

20 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 59 etapa 59.1, con (S)-N-Boc-3-bromofenilalanina en lugar del Boc-Phe(4-I)-OH. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (eluyente A: EA, eluyente B: MeOH, 0 a 20% B).

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 1,09 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 372,20.

67.2. *Éster etílico de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-[3-(dietoxi-fosforil)-fenil]-propiónico:*

25 A una solución de NEt<sub>3</sub> (1.32 ml), dietilfosfito (0.83 ml) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (428 mg) en tolueno (10 ml) se agrega una solución del intermediario 67.1 (741 mg) en tolueno (2 ml). La mezcla de reacción se agita durante toda la noche a 105 °C bajo nitrógeno. Después de enfriamiento, se agrega Et<sub>2</sub>O (60 ml) y la mezcla se filtra y se retira mediante evaporación. El aceite crudo se purifica mediante cromatografía de columna (EA/Hept 1/1 a 2/1) para obtener 898 mg del producto deseado como un aceite amarillo.

30 LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,99 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 430,42.

67.3. *Ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-[3-(dietoxi-fosforil)-fenil]-propiónico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.2, con el intermediario 67.2 en lugar del intermediario 1.1.

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,88 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 402,40.

35 67.4. *Éster etílico de ácido 4-[(S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-[3-(dietoxi-fosforil)-fenil]-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

40 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 56 etapa 56.2, intermediario 67.3 en lugar del intermediario 56.1, con 1-etoxicarbonilpiperazina en lugar del intermediario 2.2 y empleando DCM/THF 4/1 en lugar de DCM. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (primera purificación: eluyente A: EA, eluyente B: EA/MeOH 9/1, 0 a 100% de B; segunda purificación: eluyente A: Hept, eluyente B: EA, 50 a 100% de B). LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,94 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 542,38.

67.5. *Sal clorhidrato de éster etílico de ácido 4-[(S)-2-amino-3-[3-(dietoxi-fosforil)-fenil]-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

45 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.4, con el intermediario 67.4 en lugar del intermediario 1.3.

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,70 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 442,38.

67.6. *Éster etílico de ácido 4-((S)-3-[3-(dietoxi-fosforil)-fenil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

5 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 56 etapa 56.2, intermediario 67.5 en lugar del intermediario 2.2, intermediario 1.8 en lugar del intermediario 56.1 y empleando DCM/THF 4/1 en lugar de DCM. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (eluyente A: EA, eluyente B: EA/MeOH 9/1, 0 a 50% B).

LC-MS (A):  $t_R = 1,06$  min.;  $[M+H]^+$ : 732,82.

67.7. *Éster etílico de ácido 4-[(S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(3-fosfono-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

10 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.10, con el intermediario 67.6 en lugar del intermediario 1.9. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente A: H<sub>2</sub>O + TFA al 1%; eluyente B: MeCN + TFA al 1%; gradiente: 5 a 80% de B).

LC-MS (A):  $t_R = 0,90$  min.;  $[M+H]^+$ : 667,64.

15 **Ejemplo 68: Éster etílico de ácido 4-[2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-2-(4-fosfono-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico:**

68.1. *Ácido rac-(4-bromo-fenil)-terc-butoxicarbonilamino-acético:*

20 A una solución enfriada a hielo de ácido amino-(4-bromo-fenil)-acético (3 g) en dioxano (13 ml) y una solución de NaOH (1 M, 19,6 ml) se agrega di-terc-butil-bicarbonato (3,4 g). La mezcla se deja entibiar hasta temperatura ambiente y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La suspensión blanca se reparte entre DCM y ácido cítrico (10%). La fase acuosa se extrae dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas son secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y retiradas mediante evaporación para obtener 5 g del producto deseado como un sólido blanco.

LC-MS (A):  $t_R = 0,96$  min.;  $[M+H]^+$ : 330,08.

68.2. *Éster etílico de ácido rac-(4-bromo-fenil)-terc-butoxicarbonilamino-acético:*

25 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 59 etapa 59.1, con el intermediario 68.1 reemplazando Boc-Phe(4-I)-OH. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (Hept/EA, 1/0 a 0/1). LC-MS (A):  $t_R = 1,08$  min.;  $[M+H]^+$ : 399,24.

68.3. *Éster etílico de ácido rac-terc-butoxicarbonilamino-[4-(dietoxi-fosforil)-fenil]-acético:*

30 A Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,44 g) desgasificado y dispuesto bajo argón se agregan NEt<sub>3</sub> (8,6 ml) y dietilfosfito (5,3 ml). Se agrega una solución del intermediario 68.2 (4,26 g) en tolueno anhidro (123 ml) y la mezcla se calienta hasta 105 °C durante toda la noche bajo un flujo constante de argón. Después de enfriar, la mezcla de reacción se lava con ácido cítrico (10%), solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se retira mediante evaporación. El aceite crudo se purifica mediante cromatografía de columna (Hept/EA 1/0 a 0/1) para obtener 3,76 g del producto deseado como una resina incolora.

LC-MS (A):  $t_R = 0,99$  min.;  $[M+H]^+$ : 415,84.

35 68.4. *Ácido rac-terc-butoxicarbonilamino-[4-(dietoxi-fosforil)-fenil]-acético:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.2, con el intermediario 68.3 en lugar del intermediario 1.1.

LC-MS (A):  $t_R = 0,87$  min.;  $[M+H]^+$ : 429,18.

40 68.5. *Éster etílico de ácido rac-4-[2-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(dietoxi-fosforil)-fenil]-acetil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 56 etapa 56.2, con 1-etoxicarbonilpiperazina en lugar del intermediario 2.2, con el intermediario 68.4 en lugar del intermediario 56.1 y empleando DCM/THF 4/1 en lugar de DCM. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (eluyente A: EA, eluyente B: EA/MeOH 40/1, 0 hasta 20% B).

45 LC-MS (A):  $t_R = 0,95$  min.;  $[M+H]^+$ : 528,64.

68.6. *Sal clorhidrato de éster etílico de ácido rac-4-[2-amino-2-[4-(dietoxi-fosforil)-fenil]-acetil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.4, con el

intermediario 68.5 en lugar del intermediario 1.3.

LC-MS (A):  $t_R = 0,69$  min.;  $[M+H]^+$ : 428,24.

*68.7. Éster etílico de ácido 4-(2-[4-(dietoxi-fosforil)-fenil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-acetil)-piperazin-1-carboxílico:*

- 5 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 56 etapa 56.2, con el intermediario 68.6 en lugar del intermediario 2.2, con el intermediario 1.8 en lugar del intermediario 56.1 y empleando DCM/THF 4/1 en lugar de DCM. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (eluyente A: EA, eluyente B: EA/MeOH 9/1, 0 a 100% de B).

LC-MS (A):  $t_R = 1,08$  min.;  $[M+H]^+$ : 709,74.

- 10 *68.8. Éster etílico de ácido 4-[2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-2-(4-fosfono-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.10, con el intermediario 68.7 en lugar del intermediario 1.9. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente A: H<sub>2</sub>O; eluyente B: MeCN; gradiente: 5 a 80% de B).

- 15 LC-MS (A):  $t_R = 0,89$  min.;  $[M+H]^+$ : 653,67.

**Ejemplo 69: Éster butílico de ácido 4-[2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-2-(4-fosfono-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico:**

*69.1. Éster butílico de ácido rac-4-(2-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(dietoxi-fosforil)-fenil]-acetil)-piperazin-1-carboxílico:*

- 20 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 56 etapa 56.2, con el intermediario 68.4 en lugar del intermediario 56.1 y empleando DCM/THF 4/1 en lugar de DCM. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (eluyente A: EA, eluyente B: EA/MeOH 40/1, 0 a 100% de B).

LC-MS (A):  $t_R = 1,02$  min.;  $[M+H]^+$ : 556,69.

- 25 *69.2. Sal clorhidrato de éster butílico de ácido rac-4-(2-amino-2-[4-(dietoxi-fosforil)-fenil]-acetil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.4, con el intermediario 69.1 en lugar del intermediario 1.3.

LC-MS (A):  $t_R = 0,76$  min.;  $[M+H]^+$ : 456,08.

- 30 *69.3. Éster butílico de ácido 4-(2-[4-(dietoxi-fosforil)-fenil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-acetil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 56 etapa 56.2, con el intermediario 69.2 en lugar del intermediario 2.2, con el intermediario 1.8 en lugar del intermediario 56.1 y empleando DCM/THF 4/1 en lugar de DCM. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (eluyente A: EA, eluyente B: EA/MeOH 9/1, 0 a 100% de B).

- 35 LC-MS (A):  $t_R = 1,13$  min.;  $[M+H]^+$ : 737,78.

*69.4. Éster butílico de ácido 4-[2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-2-(4-fosfono-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico:*

- 40 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.10, con el intermediario 69.3 en lugar del intermediario 1.9. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente A: H<sub>2</sub>O; eluyente B: MeCN; gradiente: 5 a 80% de B).

LC-MS (A):  $t_R = 0,96$  min.;  $[M+H]^+$ : 681,69.

**Ejemplo 70: Éster etílico de ácido 4-[2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-2-(3-fosfono-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico:**

*70.1. Ácido rac-(3-bromo-fenil)-terc-butoxicarbonilamino-acético:*

- 45 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 68 etapa 68.1, con ácido amino-(3-bromo-fenil)-acético en lugar del ácido amino-(4-bromo-fenil)-acético.

LC-MS (A):  $t_R = 0,96$  min.;  $[M+H]^+$ : 332,26.

70.2. *Éster etílico de ácido rac-(3-bromo-fenil)-terc-butoxicarbonilamino-acético:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 59 etapa 59.1, con el intermediario 70.1 en lugar del Boc-Phe(4-I)-OH. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (Hept/EA, 1/0 a 1/1).

LC-MS (A):  $t_R = 1,08$  min.;  $[M+H]^+$ : 358,27.

70.3. *Éster etílico de ácido rac-terc-butoxicarbonilamino-[3-(dietoxi-fosforil)-fenil]-acético:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 68 etapa 68.3, con el intermediario 70.2 en lugar del intermediario 68.2.

LC-MS (A):  $t_R = 0,99$  min.;  $[M+H]^+$ : 416,00.

70.4. *Ácido rac-terc-butoxicarbonilamino-[3-(dietoxi-fosforil)-fenil]-acético:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.2, con el intermediario 70.3 en lugar del intermediario 1.1.

LC-MS (A):  $t_R = 0,89$  min.;  $[M+H]^+$ : 388,17.

70.5. *Éster etílico de ácido rac-4-[2-terc-butoxicarbonilamino-2-[3-(dietoxi-fosforil)-fenil]-acetil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 56 etapa 56.2, con 1-etoxicarbonilpiperazina en lugar del intermediario 2.2, con el intermediario 70.4 en lugar del intermediario 56.1 y empleando DCM/THF 4/1 en lugar de DCM. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (EA).

LC-MS (A):  $t_R = 0,95$  min.;  $[M+H]^+$ : 528,63.

70.6. *Sal clorhidrato de éster etílico de ácido rac-4-[2-amino-2-[3-(dietoxi-fosforil)-fenil]-acetil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.4, con el intermediario 70.5 en lugar del intermediario 1.3.

LC-MS (A):  $t_R = 0,70$  min.;  $[M+H]^+$ : 428,40.

70.7. *Éster etílico de ácido 4-[2-[3-(dietoxi-fosforil)-fenil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-acetil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 56 etapa 56.2, con el intermediario 70.6 en lugar del intermediario 2.2, con el intermediario 1.8 en lugar del intermediario 56.1 y empleando DCM/THF 4/1 en lugar de DCM. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (eluyente A: EA, eluyente B: EA/MeOH 9/1, 0 a 100% de B).

LC-MS (A):  $t_R = 1,09$  min.;  $[M+H]^+$ : 709,80.

70.8. *Éster etílico de ácido 4-[2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-2-(3-fosfono-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.10, con el intermediario 70.7 en lugar del intermediario 1.9. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente A: H<sub>2</sub>O; eluyente B: MeCN; gradiente: 5 a 80% de B).

LC-MS (A):  $t_R = 0,90$  min.;  $[M+H]^+$ : 653,24.

**Ejemplo 71: Éster butílico de ácido 4-[2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-2-(3-fosfono-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico:**

71.1. *Éster butílico de ácido rac-4-[2-terc-butoxicarbonilamino-2-[3-(dietoxi-fosforil)-fenil]-acetil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 56 etapa 56.2, con el intermediario 69.4 en lugar del intermediario 56.1 y empleando DCM/THF 4/1 en lugar de DCM. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (EA).

LC-MS (A):  $t_R = 1,02$  min.;  $[M+H]^+$ : 556,62.

71.2. *Sal clorhidrato de éster butílico de ácido rac-4-[2-amino-2-[3-(dietoxi-fosforil)-fenil]-acetil]-piperazin-1-carboxílico:*

5 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.4, con el intermediario 71.1 en lugar del intermediario 1.3.

LC-MS (A):  $t_R = 0,77$  min.;  $[M+H]^+$ : 456,51.

71.3. *Éster butílico de ácido 4-(-2-[3-(dietoxi-fosforil)-fenil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-acetil)-piperazin-1-carboxílico:*

10 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 56 etapa 56.2, con el intermediario 71.2 en lugar del intermediario 2.2, con el intermediario 1.8 en lugar del intermediario 56.1 y empleando DCM/THF 4/1 en lugar de DCM. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (Primera cromatografía de columna: eluyente A: EA, eluyente B: EA/MeOH 9/1, 0 a 100% de B; segunda cromatografía de columna: fase reversa, eluyente A: H<sub>2</sub>O; eluyente B: MeCN; gradiente: 5 a 90% de B).

LC-MS (A):  $t_R = 1,15$  min.;  $[M+H]^+$ : 737,78.

15 71.4. *Éster butílico de ácido 4-[2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-2-(3-fosfono-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.10, con el intermediario 71.3 en lugar del intermediario 1.9. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente A: H<sub>2</sub>O; eluyente B: MeCN; gradiente: 5 a 80% de B).

20 LC-MS (A):  $t_R = 0,96$  min.;  $[M+H]^+$ : 681,22.

**Ejemplo 72: Éster butílico de ácido 4-[2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-2-(2-fosfono-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico:**

72.1. *Ácido rac-(2-bromo-fenil)-terc-butoxicarbonilamino-acético:*

25 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 68 etapa 68.1, con ácido amino-(2-bromo-fenil)-acético en lugar del ácido amino-(4-bromo-fenil)-acético.

LC-MS (A):  $t_R = 0,93$  min.;  $[M+H]^+$ : 330,21.

72.2. *Éster etílico de ácido rac-(2-bromo-fenil)-terc-butoxicarbonilamino-acético:*

30 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 59 etapa 59.1, con el intermediario 72.1 reemplazando Boc-Phe(4-1)-OH. El compuesto se purifica dos veces mediante cromatografía de columna (Hept/EA, 1/0 a 0/1).

LC-MS (A):  $t_R = 1,06$  min.;  $[M+H]^+$ : 358,29.

72.3. *Éster etílico de ácido rac-terc-butoxicarbonilamino-[2-(dietoxi-fosforil)-fenil]-acético:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 68 etapa 68.3, con el intermediario 72.2 en lugar del intermediario 68.2.

35 LC-MS (A):  $t_R = 0,98$  min.;  $[M+H]^+$ : 416,00.

72.4. *Ácido rac-terc-butoxicarbonilamino-[2-(dietoxi-fosforil)-fenil]-acético:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.2, con el intermediario 72.3 en lugar del intermediario 1.1.

LC-MS (A):  $t_R = 0,84$  min.;  $[M+H]^+$ : 388,02.

40 72.5. *Éster butílico de ácido rac-4-[2-terc-butoxicarbonilamino-2-[2-(dietoxi-fosforil)-fenil]-acetil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 56 etapa 56.2, con el intermediario 72.4 en lugar del intermediario 56.1 y empleando DCM/THF 4/1 en lugar de DCM. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (Hept/EA, 1/0 a 0/1).

45 LC-MS (A):  $t_R = 1,01$  min.;  $[M+H]^+$ : 556,65.

72.6. *Sal clorhidrato de éster butílico de ácido rac-4-{2-amino-2-[2-(dietoxi-fosforil)-fenil]-acetil}-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.4, con el intermediario 72.5 en lugar del intermediario 1.3.

5 LC-MS (A):  $t_R = 0,80$  min.;  $[M+H]^+$ : 455,21.

72.7. *Éster butílico de ácido 4-(2-[2-(Dietoxi-fosforil)-fenil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-acetil)-piperazin-1-carboxílico:*

10 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 56 etapa 56.2, con el intermediario 72.6 en lugar del intermediario 2.2, con el intermediario 1.8 en lugar del intermediario 56.1 y empleando DCM/THF 4/1 en lugar de DCM. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (eluyente A: EA, eluyente B: EA/MeOH 100/1, 0 a 100% de B).

LC-MS (A):  $t_R = 1,11$  min.;  $[M+H]^+$ : 737,81.

72.8. *Éster butílico de ácido 4-[2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-2-(2-fosfono-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico:*

15 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.10, con el intermediario 72.7 en lugar del intermediario 1.9. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente A: H<sub>2</sub>O; eluyente B: MeCN; gradiente: 5 a 80% de B).

LC-MS (A):  $t_R = 1,00$  min.;  $[M+H]^+$ : 681,22.

20 **Ejemplo 73: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

73.1. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

25 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.8, con 1-metilpiperazina en lugar del intermediario 1.7 y el intermediario 14.1 en lugar del ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico. Sin embargo el compuesto no se purifica.

LC-MS (A):  $t_R = 0,82$  min.;  $[M+H]^+$ : 674,23.

73.2. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

30 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.10, con el intermediario 73.1 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente A: H<sub>2</sub>O; eluyente B: MeCN; gradiente: 5 a 80% de B) seguido de TLC preparativa (EA/MeOH 1/1 luego EA/MeOH 1/2).

LC-MS (A):  $t_R = 0,70$  min.;  $[M+H]^+$ : 618,16.

35 **Ejemplo 74: Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-morfolin-4-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

74.1. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-morfolin-4-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

40 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.8, con morfolina en lugar del intermediario 1.7 y el intermediario 14.1 en lugar del ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico. Sin embargo el compuesto no se purifica.

LC-MS (A):  $t_R = 1,00$  min.;  $[M+H]^+$ : 661,24.

74.2. *Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-morfolin-4-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

45 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1 etapa 1.10, con el intermediario 74.1 en lugar del intermediario 1.9. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (fase reversa; eluyente A: H<sub>2</sub>O; eluyente B: MeCN; gradiente: 5 a 80% de B).

LC-MS (A):  $t_R = 0,84$  min.;  $[M+H]^+$ : 605,14.

**Ejemplo 75: diamida de ácido N,N'-bis-(etoxicarbonilmetil)-3-((S)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-4-oxo-4-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-butil-fosfónico:**

Una mezcla del intermediario 5.4 (47 mg), clorhidrato de éster etílico de glicina (62 mg), TEA (0,124 ml) en piridina anhidra (0,250 ml) se calienta a 60 °C durante 5 min. A la mezcla anterior se agrega una solución amarilla recientemente preparada de disulfuro de 2,2-dipiridilo (115 mg) y trifenilfosfina (136 mg) en piridina anhidra (0.250 ml). La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante toda la noche, se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra. El residuo se reparte entre DCM y NaHCO<sub>3</sub> saturado. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evapora bajo presión reducida. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (Solvente A: DCM, Solvente B: DCM:MeOH (10:1), gradiente: 0 a 100 de %B/12 CV, 100% de B/3 CV) para proveer 19 mg del producto del título como un liofilizado amarillento después de secado por congelamiento.

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 1.03 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 802.86.

**Ejemplo 76: Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(bis-acetoximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 52, con acetato de bromometilo en lugar del pivalato de 1-cloroetilo.

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 1,05 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 763,66

**Ejemplo 77: Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(bis-propioniloximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 52, con propionato de clorometilo (preparado tal como se describe en *Synth. Commun.* (1995), 25(18), 2739-2749) en lugar del pivalato de 1-cloroetilo.

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 1,06 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 791.31

**Ejemplo 78: Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(bis-butiriloximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 52, con butirato de clorometilo en lugar del pivalato 1-cloroetilo.

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 1,14 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 819,04

**Ejemplo 79: Diamida de ácido N,N'-bis-(etoxicarbonilmetil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 75, con el intermediario 2.6 en lugar del intermediario 5.4.

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 1,02 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 788,97.

**Ejemplo 80: Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-etoxicarboniletil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 75, con el intermediario 2.6 en lugar del intermediario 5.4 y con clorhidrato de éster etílico de L-alanina en lugar del clorhidrato de etil éster de glicina.

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 1,06 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 816.99.

**Ejemplo 81: Diamida de ácido N,N'-bis-(metoxicarbonilmetil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 75, con el intermediario 2.6 en lugar del intermediario 5.4 y con clorhidrato de éster metílico de glicina en lugar del clorhidrato de éster etílico de glicina.

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 0,98 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 760,92.

**Ejemplo 82: diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-metoxicarbonil-2-metil-propil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 75, con el intermediario 2.6

en lugar del intermediario 5.4 y clorhidrato de éster metílico de valina en lugar del clorhidrato de éster etílico de glicina.

LC-MS (A):  $t_R = 1,11$  min.;  $[M+H]^+$ : 845,02.

5 **Ejemplo 83: Diamida de ácido N,N'-bis-(*terc*-butiloxicarbonilmetil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 75, con el intermediario 2.6 en lugar del intermediario 5.4 y clorhidrato de éster *terc*-butílico de glicina en lugar del clorhidrato de éster etílico de glicina.

LC-MS (A):  $t_R = 1,12$  min.;  $[M+H]^+$ : 845,01.

10 **Ejemplo 84: Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-metoxicarbonilpropil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 75, con el intermediario 2.6 en lugar del intermediario 5.4 y con clorhidrato de éster metílico de ácido 2-aminobutírico en lugar del clorhidrato de éster etílico de glicina.

15 LC-MS (A):  $t_R = 1,07$  min.;  $[M+H]^+$ : 817,05.

**Ejemplo 85: Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-metoxicarbonil-2.2-dimetil-propil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico:**

20 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 75, con el intermediario 2.6 en lugar del intermediario 5.4 y clorhidrato de éster metílico de *terc*-leucina en lugar del clorhidrato de éster etílico de glicina.

LC-MS (A):  $t_R = 1,15$  min.;  $[M+H]^+$ : 873,09.

**Ejemplo 86: Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-*terc*-butiloxicarbonil-etil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico:**

25 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 75, con el intermediario 2.6 en lugar del intermediario 5.4 y con clorhidrato de éster *terc*-butílico de alanina en lugar del clorhidrato de éster etílico de glicina.

LC-MS (A):  $t_R = 1,16$  min.;  $[M+H]^+$ : 873,11.

30 **Ejemplo 87: Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-metoxicarbonil-2-fenil-etil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 75, con el intermediario 2.6 en lugar del intermediario 5.4 y clorhidrato de éster metílico de fenilalanina en lugar del clorhidrato de éster etílico de glicina.

35 LC-MS (A):  $t_R = 1,15$  min.;  $[M+H]^+$ : 941,02.

**Ejemplo 88: Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-metoxicarbonil-1-fenil-metil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico:**

40 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 75, con el intermediario 2.6 en lugar del intermediario 5.4 y clorhidrato de éster metílico de fenilglicina en lugar del clorhidrato de éster etílico de glicina.

LC-MS (A):  $t_R = 1,12$  min.;  $[M+H]^+$ : 913,08.

**Ejemplo 89: Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-metoxicarbonil-etil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico:**

45 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 75, con el intermediario 2.6 en lugar del intermediario 5.4 y clorhidrato de éster metílico de alanina en lugar del clorhidrato de éster etílico de glicina.

LC-MS (A):  $t_R = 1,02$  min.;  $[M+H]^+$ : 789,76.



**Ejemplo 90: Diamida de ácido N,N'-bis-(propiloxicarbonil-metil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 75, con el intermediario 2.6 en lugar del intermediario 5.4 y clorhidrato de propil éster de glicina en lugar del clorhidrato de éster etílico de glicina.

5 LC-MS (C):  $t_R = 0,97$  min.;  $[M+H]^+$ : 817,21.

**Ejemplo 91: Diamida de ácido N,N'-bis-(isopropiloxicarbonil-metil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 75, con el intermediario 2.6 en lugar del intermediario 5.4 y con clorhidrato de isopropil éster de glicina en lugar del clorhidrato de éster etílico de glicina.

10

LC-MS (C):  $t_R = 0,97$  min.;  $[M+H]^+$ : 817,17.

**Ejemplo 92: Diamida de ácido N,N'-bis-(2-etoxicarbonil-prop-2-il)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 75, con el intermediario 2.6 en lugar del intermediario 5.4 y clorhidrato de éster etílico de ácido  $\alpha$ -amino isobutírico en lugar del clorhidrato de éster etílico de glicina.

15

LC-MS (C):  $t_R = 1,49$  min.;  $[M+H]^+$ : 845,21

**Ejemplo 93: Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(metoxicarboniloxi-metoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico**

A una solución del intermediario 2.6 (126 mg) en DMPU anhidro (0,37 ml) se agrega TEA (0,085 ml) y la solución se agita por 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregan Nal (37 mg) y carbonato de clorometil metilo (0,46 ml) preparado tal como se describe en el documento WO2004092189). La mezcla se agita por 18 horas a 40 °C bajo argón. Se agregan cantidades adicionales de carbonato de clorometil metilo (0.23 ml), TEA (0.085 ml) y Nal (31 mg). La mezcla se agita aún más durante 4 horas a 40 °C, se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con tolueno. La fase orgánica se lava con agua y solución salina, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se retira mediante evaporación. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (Solvente A: Hept, Solvente B: EA, gradiente: 0 a 50% de B/8 CV, 50 a 100% de B/16 CV, 100% de B/24 CV) para proveer el producto del título como un polvo blanco después de secado por congelamiento (60 mg).

20

25

LC-MS (A):  $t_R = 1,07$  min.;  $[M+H]^+$ : 795,69.

**Ejemplo 94: Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(etoxicarboniloximetoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 93, con carbonato de clorometil etilo (preparado tal como se describe en el documento WO2004092189) reemplazando carbonato de clorometil metilo.

35

LC-MS (A):  $t_R = 1,11$  min.;  $[M+H]^+$ : 822,97.

**Ejemplo 95: Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(isopropoxicarboniloxi-metoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 93, con carbonato de clorometil isopropilo (preparado tal como se describe en el documento WO2004092189) reemplazando carbonato de clorometil metilo.

40

LC-MS (A):  $t_R = 1,15$  min.;  $[M+H]^+$ : 850,98.

**Ejemplo 96: Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(terc-butoxicarboniloxi-metoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 93, con carbonato de clorometil terc-butilo (preparado tal como se describe en el documento WO2004092189) en lugar del carbonato de clorometil metilo.

45

LC-MS (A):  $t_R = 1,18$  min.;  $[M+H]^+$ : 879,02.

**Ejemplo 97: Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(1-etiloxicarboniloxi-etoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 93, con carbonato de 1-cloroetil etilo en lugar del carbonato de clorometil metilo y se aísla como una mezcla de diastereoisómeros.

5 LC-MS (A):  $t_R = 1,14$  min.;  $[M+H]^+$ : 850,98.

**Ejemplo 98: Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(1-isopropiloxicarboniloxi-etoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 93, con carbonato de 1-cloroetil isopropilo en lugar del carbonato de clorometil metilo y se aísla como una mezcla de diastereoisómeros.

10 LC-MS (A):  $t_R = 1,18$  min.;  $[M+H]^+$ : 879,01.

**Ejemplo 99: Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(1-ciclohexiloxicarboniloxi-etoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 93, con carbonato de 1-cloroetil ciclohexilo reemplazando el carbonato de clorometil metilo y se aísla como una mezcla de diastereoisómeros.

15

LC-MS (A):  $t_R = 1,25$  min.;  $[M+H]^+$ : 959,27

**Ejemplo 100: Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(difenoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico**

A una solución del intermediario 2.6 (100 mg), PhOH (152 mg) y PyBOP (841 mg) en DMF anhidro (0,3 ml) se agrega DIPEA (0,22 ml) y la solución se agita por 18 horas a 45 °C bajo argón. Se agrega una cantidad adicional de PyBOP (420 mg) y DIPEA (0,22 ml) y la mezcla se agita aún mas durante 48 horas a 45 °C. Se retira el DMF mediante evaporación y el residuo se dispone en EA. La fase orgánica se lava con solución acuosa al 10% de ácido cítrico, NaHCO<sub>3</sub> saturado y solución salina, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se retira mediante evaporación. El producto crudo se purifica dos veces mediante cromatografía de columna (1. Solvente A: Hept, Solvente B: EA, gradiente: 10 a 100% de B/12 CV, 100% de B/5 CV luego 2. Solvente A: DCM, Solvente B: EA, gradiente: 10 a 100% de B/12 CV, 100% de B/5 CV) para proveer el producto del título como una espuma castaño claro (49 mg).

25

LC-MS (A):  $t_R = 1,11$  min.;  $[M+H]^+$ : 771,29.

**Ejemplo 101: Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico**

A una solución del intermediario 2.6 (100 mg), 4-hidroximetil-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona (0,14 ml; preparada tal como se describe en *Synthetic Communications* (1984), 22(9), 1277-1282) y PyBOP (421 mg) en DMF anhidro (0,32 ml) se agrega DIPEA (0,22 ml) y la solución se agita por 18 horas a 45 °C bajo argón. La mezcla se diluye con DCM, se lava con solución acuosa al 10% de ácido cítrico, NaHCO<sub>3</sub> saturado y solución salina, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se retira mediante evaporación. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (Solvente A: EA, Solvente B: EA:MeOH (8:2), gradiente: 10 a 100% de B/15 CV, 100% de B/2 CV; luego fase reversa, Solvente A: H<sub>2</sub>O, Solvente B: MeCN, gradiente: 5 a 95% de B/15 CV, 95% de B/2 CV) para proveer el producto del título como un polvo blanco después de secado por congelamiento (45 mg).

30

35

LC-MS (A):  $t_R = 1,07$  min.;  $[M+H]^+$ : 842,93.

**Ejemplo 102: Éster butílico de ácido 4-[(R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(2-oxo-4H-2λ<sup>5</sup>-benzo[1,3,2]dioxafosfinin-2-il)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:**

A una solución del intermediario 2.6 (50 mg), alcohol 2-hidroxibencílico (40 mg) y PyBOP (336 mg) en DMF anhidro (0,2 ml) se agrega DIPEA (0,11 ml) y la solución se agita por 2 horas a 45 °C bajo argón. La mezcla se diluye con DCM, se lava con solución salina, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se retira mediante evaporación. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (Solvente A: Hept, Solvente B: EA, solvente C: EA:MeOH (9:1), gradiente A/B: 50 a 100% de B/5 CV, 100% de B/5 CV luego gradiente B/C: 0 a 100% de B/10 CV; seguido de fase reversa, Solvente A: H<sub>2</sub>O, Solvente B: MeCN, gradiente: 5 a 95% de B/15 CV, 95% de B/5 CV) para proveer el producto del título como un polvo blanco después de secado por congelamiento (4 mg; mezcla de diastereoisómeros).

45

LC-MS (A):  $t_R = 1,07$  min.;  $[M+H]^+$ : 706,89.

**Ejemplo 103: Éster butílico de ácido 4-[(R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(2-oxo-1.4-dihidro-2H-2λ<sup>5</sup>-benzo[d][1,3,2]oxazafosfinin-2-il)-propionil]-piperazin-1-**

50

**carboxílico**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 102, con alcohol 2-aminobencílico reemplazando el alcohol 2-hidroxibencílico y se aísla como una mezcla de diastereoisómeros.

LC-MS (A):  $t_R = 1,03/1,04$  min.;  $[M+H]^+$ : 705,97.

5 **Ejemplo 104: Éster butílico de ácido 4-[(R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(8-metil-2-oxo-1.4-dihidro-2H-2λ<sup>5</sup>-benzo[d][1,3,2]oxazafosfinin-2-il)-propionil]-piperazin-1-carboxílico**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 102, empleando alcohol 2-aminobencílico en lugar del alcohol 2-hidroxibencílico y se aísla como una mezcla de diastereoisómeros.

10 LC-MS (A):  $t_R = 1,05/1,07$  min.;  $[M+H]^+$ : 720,04.

**Ejemplo 105: Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(3-oxo-1.3-dihidro-isobenzofuran-1-iloxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico**

15 A una solución del intermediario 2.6 (100 mg) en NMP anhidro (0.48 ml) se agrega TEA (0,067 ml) y la solución se agita por 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregan Nal (29 mg) y 3-bromoftalida (344 mg). La mezcla se agita por 3 horas a 65 °C bajo argón, se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con tolueno. La fase orgánica se lava con agua y solución salina, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se retira mediante evaporación. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (Solvente A: Hept, Solvente B: EA, gradiente: 50 a 100% de B/34 CV, 100% de B/16 CV; luego fase reversa, Solvente A: H<sub>2</sub>O, Solvente B: MeCN, gradiente: 5 a 95% de B/12 CV, 95% de B/2 CV) para proveer el producto del título como polvo blanco después de secado por congelamiento (16 mg; mezcla de diastereoisómeros).

20 de diastereoisómeros).

LC-MS (A):  $t_R = 1,13$  min.;  $[M+H]^+$ : 883,02.

**Ejemplo 106: Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(etoxicarbonil-metoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico**

25 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 105, con bromoacetato de etilo reemplazando la 3-bromoftalida.

LC-MS (A):  $t_R = 1,08$  min.;  $[M+H]^+$ : 791,04

**Ejemplo 107: Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-((S)-1-etoxicarbonil-etoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico**

30 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 101, con Éster etílico de ácido L-láctico reemplazando la 4-hidroximetil-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona.

LC-MS (A):  $t_R = 1,11$  min.;  $[M+H]^+$ : 819,33.

**Ejemplo 108: Diamida de ácido n-[(S)-1-etoxicarbonil-etil]-O-fenil-(2R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico:**

35 *108.1: Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(hidroxi-feniloxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico*

40 A una solución del compuesto del Ejemplo 100 (518 mg) en EtOH (0,4 ml) se agrega a una solución de NaOH 1 M (0,3 ml) y la mezcla se agita por 18 horas a temperatura ambiente. El EtOH se retira mediante evaporación y el residuo acuoso se diluye con agua y se extrae dos veces con Et<sub>2</sub>O. La fase acuosa se acidifica hasta pH 2 con una solución de HCl 1 M y es extraída tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas son secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y retiradas mediante evaporación. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (fase reversa, Solvente A: H<sub>2</sub>O, Solvente B: MeCN, gradiente: 5 a 95% de B/20 CV, 95% de B/5 CV) para proveer el producto del título como un polvo blanco después de secado por congelamiento (64 mg; mezcla de diastereoisómeros).

LC-MS (A):  $t_R = 0,91$  min.;  $[M+H]^+$ : 695,40.

45 *108.2. Diamida de ácido n-[(S)-1-etoxicarbonil-etil]-O-fenil-(2R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico:*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 75, intermediario 108.1 en lugar del intermediario 5.4 y con clorhidrato de éster etílico de L-alanina (3 equivalentes) en lugar del clorhidrato de éster etílico de glicina (6 equivalentes) y se aísla como una mezcla de diastereoisómeros.

LC-MS (A):  $t_R = 1,12$  min.;  $[M+H]^+$ : 794,46.

**Ejemplo 109: Éster butílico de ácido 4-[(R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(2-oxo-2λ<sup>5</sup>-[1,3,2]dioxafosfinan-2-il)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 101, con 1,3-propandiol (4 equivalentes) reemplazando la 4-hidroximetil-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona (10 equivalentes).

5 LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 1,00 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 659,82.

**Ejemplo 110: Éster butílico de ácido 4-[(R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(8-metil-2-oxo-4H-2λ<sup>5</sup>-benzo[1,3,2]dioxafosfinin-2-il)-propionil]-piperazin-1-carboxílico***110.1: Éster metílico de ácido 2-hidroxi-3-metil-benzóico*

10 A una solución de ácido 2-hidroxi-3-metil-benzóico (10 g) en MeOH anhidro (80 ml) se agrega H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10,8 ml) gota a gota. La mezcla se somete a reflujo durante 24 horas y se reparte entre DCM y agua. La fase orgánica se separa, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se retira mediante evaporación. El producto crudo se purifica mediante extracción en fase sólida para proveer el producto del título como un líquido amarillento (9,8 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 11,03 (s, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 6,80 (dd, 1H), 3,96 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H).

*15 110.2: 2-hidroximetil-6-metil-fenol*

20 A una solución del intermediario 110.1 (1 g) en THF anhidro (5.6 ml) se agrega gota a gota a 0 °C a una solución 2 M de LiAlH<sub>4</sub> en THF (5,6 ml). La mezcla se agita por 2 horas a 0 °C y se apaga secuencialmente a 0 °C mediante la adición de agua-hielo (0,34 ml), una solución 1 M de NaOH (0,34 ml) y agua-hielo (1,1 ml). La suspensión se agita durante 10 minutos, se filtra a través de un taco de celite y el filtrado se concentra a vacío. El producto crudo es purificado mediante cromatografía de columna (Solvente A: Hept, Solvente B: EA, gradiente: 0 a 100% de B/20 CV, 100% de B/2 CV) para proveer el producto del título como un aceite incoloro (292 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,40 (s, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 6,79 (dd, 1 H), 4,87 (d, 2 H), 2,28 (s, 3 H).

*110.3. Éster butílico de ácido 4-[(R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(8-metil-2-oxo-4H-2λ<sup>5</sup>-benzo[1,3,2]dioxafosfinin-2-il)-propionil]-piperazin-1-carboxílico*

25 Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 102, con el intermediario 110.2 reemplazando 2-hidroxibencil alcohol y se aísla como una mezcla de diastereoisómeros.

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 1,09 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 721,79.

**Ejemplo 111: Éster butílico de ácido 4-[(R)-3-(8-isopropil-2-oxo-4H-2λ<sup>5</sup>-benzo[1,3,2]dioxafosfinin-2-il)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico***30 111.1: Éster metílico de ácido 2-hidroxi-3-isopropil-benzóico*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 110, etapa 110.1, con ácido 2-hidroxi-3-isopropil-benzóico en lugar del ácido 2-hidroxi-3-metil-benzóico.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 11,14 (s, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 6,87 (dd, 1H), 3,97 (s, 3 H), 3,41 (m, 1H), 1,27 (d, 6 H).

*35 111.2: 2-hidroximetil-6-isopropil-fenol*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 110, etapa 110.2, con el intermediario 111.1 en lugar del intermediario 110.1.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,50 (s, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 6,88 (m, 2 H), 4,89 (d, 2 H), 3,37 (m, 1 H), 1,28 (d, 6 H).

*40 111.3. Éster butílico de ácido 4-[(R)-3-(8-isopropil-2-oxo-4H-2λ<sup>5</sup>-benzo[1,3,2]dioxafosfinin-2-il)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 102, con el intermediario 111.2 en lugar del alcohol 2-hidroxibencílico y se aísla como una mezcla de diastereoisómeros.

LC-MS (A): t<sub>R</sub> = 1,13 min.; [M+H]<sup>+</sup>: 749,78.

**Ejemplo 112: Éster butílico de ácido 4-[(R)-3-(8-metoxi-2-oxo-1.4-dihidro-2H-2λ<sup>5</sup>-benzo[d][1,3,2]oxazafosfinin-2-il)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico**

112.1: *Éster metílico de ácido 2-amino-3-metoxi-benzóico*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 110, etapa 110.1, con ácido 2-amino-3-metoxi-benzóico en lugar del ácido 2-hidroxi-3-metil-benzóico. LC-MS (A):  $t_R = 0.92$  min.;  $[M+H]^+$ : 182,48.

5 112.2: *(2-amino-3-metoxi-fenil)-metanol*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 110, etapa 110.2, con el intermediario 112.1 en lugar del intermediario 110.1.

LC-MS (A):  $t_R = 0,36$  min.;  $[M+H]^+$ : 154,16.

10 112.3. *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(8-metoxi-2-oxo-1.4-dihidro-2H-2λ<sup>5</sup>-benzo[d][1,3,2]oxazafosfinin-2-il)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 102, con el intermediario 112.2 en lugar del alcohol 2-hidroxibencílico y se aísla como una mezcla de diastereoisómeros. LC-MS (A):  $t_R = 1,04/1,07$  min.;  $[M+H]^+$ : 736,41.

15 **Ejemplo 113: Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[(5-*terc*-butil-2-oxo-[1.3]dioxol-4-ilmetoxi)-hidroxi-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 101, con 4-hidroximetil-5-*terc*-butil-[1,3]dioxol-2-ona (preparada tal como se describe en *Tetrahedron Letters* (2002), 43, 1161-1164) reemplazando la 4-hidroximetil-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona. Sólo se aísla el monoéster como una mezcla de diastereoisómeros.

LC-MS (A):  $t_R = 0,98$  min.;  $[M+H]^+$ : 773,92.

20 **Ejemplo 114: Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(bis-benciloxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 101, con alcohol bencílico reemplazando la 4-hidroximetil-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona.

LC-MS (A):  $t_R = 1,15$  min.;  $[M+H]^+$ : 799,22.

25 **Ejemplo 115: Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(acetoximetoxi-hidroxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico**30 115.1: *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(benciloxi-hidroxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 75, con el intermediario 2.6 en lugar del intermediario 5.4 y bencil alcohol (3 equivalentes) en lugar del clorhidrato de éster etílico de glicina (6 equivalentes) y se aísla como una mezcla de diastereoisómeros.

LC-MS (A):  $t_R = 0,97$  min.;  $[M+H]^+$ : 709,45.

35 115.2: *Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(acetoximetoxi-hidroxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico*

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 52, con bromometil acetato en lugar del pivalato 1-cloroetilo, con el intermediario 115.1 en lugar del intermediario 2.6 y la mezcla se agita a 45 °C y se aísla como una mezcla de diastereoisómeros.

LC-MS (A):  $t_R = 0,89$  min.;  $[M+H]^+$ : 691,19

40 **Ejemplo 116: Éster etílico de ácido 4-((S)-3-[bis-(acetoxi-metoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 52, con el intermediario 3.6 en lugar del intermediario 2.6 y bromometil acetato en lugar del pivalato 1-cloroetilo.

LC-MS (A):  $t_R = 0,99$  min.;  $[M+H]^+$ : 735,62

45 **Ejemplo 117: Éster etílico de ácido 4-((S)-3-[bis-(butiriloxi-metoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 52, con el intermediario 3.6 en lugar del intermediario 2.6 y clorometil butirato en lugar del pivalato 1-cloroetilo.

LC-MS (A):  $t_R = 1,10$  min.;  $[M+H]^+$ : 791,64

5 **Ejemplo 118: Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-etoxicarboniletil)-2-((S)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-etoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 75, con el intermediario 3.6 en lugar del intermediario 5.4 y clorhidrato de éster etílico de L-alanina en lugar del clorhidrato de éster etílico de glicina.

LC-MS (A):  $t_R = 1,02$  min.;  $[M+H]^+$ : 789,84.

10 **Ejemplo 119: Éster etílico de ácido 4-((S)-3-[bis-(etoxicarboniloxi-metoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 93, con el intermediario 3.6 en lugar del intermediario 2.6 y carbonato de clorometil etilo en lugar del carbonato de clorometil de metilo.

LC-MS (A):  $t_R = 1,06$  min.;  $[M+H]^+$ : 795,68.

15 **Ejemplo 120: Éster etílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(acetoxi-metoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 52, con el intermediario 1.10 en lugar del intermediario 2.6 y bromometil acetato en lugar del pivalato 1-cloroetilo.

LC-MS (A):  $t_R = 1,00$  min.;  $[M+H]^+$ : 735,64

20 **Ejemplo 121: Éster etílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(butiriloxi-metoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 52, con el intermediario 1.10 en lugar del intermediario 2.6 y clorometil butirato en lugar del pivalato 1-cloroetilo.

LC-MS (A):  $t_R = 1,10$  min.;  $[M+H]^+$ : 791,59

25 **Ejemplo 122: Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-etoxicarboniletil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-etoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 75, con el intermediario 1.10 en lugar del intermediario 5.4 y clorhidrato de éster etílico de L-alanina en lugar del clorhidrato de éster etílico de glicina.

30 LC-MS (A):  $t_R = 1,01$  min.;  $[M+H]^+$ : 789,92

**Ejemplo 123: Éster etílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(etoxicarboniloxi-metoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 93, con el intermediario 1.10 en lugar del intermediario 2.6 y carbonato de clorometil etilo en lugar del carbonato de clorometil metilo.

35 LC-MS (A):  $t_R = 1,06$  min.;  $[M+H]^+$ : 795,68

**Ejemplo 124: Éster etílico de ácido 4-((S)-3-[4-(bis-(butiriloxi-metoxi)-fosforil)-fenil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 52, con el intermediario 59.7 en lugar del intermediario 2.6 y clorometil butirato en lugar del pivalato 1-cloroetilo.

40 LC-MS (A):  $t_R = 1,14$  min.;  $[M+H]^+$ : 867,40

**Ejemplo 125: Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-etoxicarboniletil)-4-[2-((S)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-etoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil]-fenil-fosfónico:**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 75, intermediario 59.7 en lugar del intermediario 5.4 y clorhidrato de éster etílico de L-alanina en lugar del clorhidrato de éster etílico de glicina. LC-MS (A):  $t_R = 1,04$  min.;  $[M+H]^+$ : 865,36

45

**Ejemplo 126: Éster etílico de ácido 4-((S)-3-[4-(bis-(etoxicarboniloxi-metoxi)-fosforil)-fenil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico**

Este compuesto es preparado empleando un Procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 93, con el intermediario 59.7 en lugar del intermediario 2.6 y con carbonato de clorometil etilo reemplazando carbonato de clorometil metilo.

5 LC-MS (A):  $t_R = 1,06$  min.;  $[M+H]^+$ : 871,47

Ensayos biológicos

Ensayo de enlace del receptor P2Y<sub>12</sub>

## Procedimiento

10 Se cultivan células de ovario de hámster chino (CHO) con expresión recombinante de receptor P2Y<sub>12</sub> humano en placas de cultivo de células de 24 pocillos. Las células se lavan tres veces con amortiguador de enlace (50 mM de Tris pH 7.4, 100 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, 0.5 % de BSA). Las células se incuban entonces con 0,5 ml por pocillo de amortiguador de enlace 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 compuestos de ensayo. Después de incubación a temperatura ambiente durante 2 horas, las células son lavadas tres veces con amortiguador de enlace.

15 Luego las células son solubilizadas mediante la adición de 0.5 ml de amortiguador de enlace (SDS, NaOH, EDTA). El contenido de cada pocillo es entonces transferido a viales de un contador beta y se agregan 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 relativa a la inhibición máxima posible demostrada mediante la adición de un exceso de 2-metil-S-ADP frío.

20 Resultados obtenidos para los compuestos de fórmula I

Empleando el procedimiento descrito anteriormente para el ensayo de enlace del receptor P2Y<sub>12</sub>, se miden valores IC<sub>50</sub> en el rango desde 1.3 nM a 888 nM, con un valor de media aritmética de aproximadamente 37 nM (valor de media geométrica de aproximadamente 10 nM), para los compuesto Ejemplo que corresponden a la fórmula I (R<sup>5</sup> = R<sup>8</sup> = OH), es decir los compuestos de los Ejemplos 1 a 47 y 56 a 74.

25 Por ejemplo, los siguientes resultados pueden ser obtenidos para los compuestos Ejemplo de fórmula I (R<sup>5</sup> = R<sup>8</sup> = OH) empleando el procedimiento descrito anteriormente para el ensayo de enlace del receptor P2Y<sub>12</sub>:

Ejemplo N°	IC <sub>50</sub> en el ensayo de enlace del receptor P2Y <sub>12</sub> (nM)
7	3,2
12	5,9
16	4,5
21	78
34	13
35	14
37	78
38	61
45	5,5
56	162
61	7,5
63	69
67	13
71	4,5
73	3,0

Se espera que los compuestos de fórmula I, en los cuales al menos uno de los sustituyentes R<sup>5</sup> o R<sup>8</sup> no es hidroxilo

- 5 sean desdoblados bajo condiciones fisiológicas de los respectivos compuestos de fórmula I, en los cuales R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno representado por hidroxilo (ver más adelante). Para estos compuestos (ejemplos 48–55 y 75–126), el procedimiento descrito anteriormente para el ensayo de enlace del receptor P2Y<sub>12</sub> resulta en valores IC<sub>50</sub> en el rango desde 2,1 nM a 4601 nM, con un valor para la media aritmética de aproximadamente 270 nM (valor para la media geométrica de aproximadamente 47 nM). Los valores IC<sub>50</sub> de compuestos seleccionados se presentan en la siguiente tabla:

Ejemplo N°	IC <sub>50</sub> en el ensayo de enlace del receptor P2Y <sub>12</sub> (nM)
48	49
75	308
78	7
87	11
88	22
89	162
92	42
93	3,5
95	34
101	3,2
103	3,1
107	153
109	208
110	2,8
115	5,0
120	7,0
124	36

#### Farmacocinética en ratas

##### 10 Principio

A la vista de su estructura, los compuestos de fórmula I, en los cuales al menos uno de los sustituyentes R<sup>5</sup> o R<sup>8</sup> no es representado por hidroxilo, se espera que sean rápidamente convertidos en sus derivados ácido correspondientes de fórmula I (R<sup>5</sup> = R<sup>8</sup> = OH) cuando sean sometidos a condiciones fisiológicas. Los siguientes ensayos farmacocinéticos en ratas están diseñados para mostrar esta conversión.

##### 15 Procedimiento (ensayo 1)

Las ratas fueron obtenidas de RCC Ltd, *Biotechnology and Animal Breeding Division*, Füllinsdorf, Suiza, y son empleadas en los experimentos farmacocinéticos después de un período de aclimatación de al menos 7 días. Todos los animales son alojados bajo condiciones de acuerdo con las pautas de la NIH y tal como es aprobado por la oficina veterinaria cantonal (licencia N° 169). Dos días antes de una dosificación intravenosa, las ratas son anestesiadas con isoflurano. Se implanta un catéter en la vena yugular bajo condiciones asépticas para permitir un muestreo múltiple de sangre. Después de la recuperación de anestesia general, los animales son alojados de manera individual bajo condiciones estándar de laboratorio en jaulas Makrolon tipo 3 con tapas de malla de alambre



y lecho estándar de madera suave.

- 5 El compuesto de fórmula I ( $R^5$  y/o  $R^8 \neq OH$ ) a ser ensayado es administrado de manera intravenosa a dos ratas Wistar macho (pesos corporales de 200 a 220 g) como una solución traslúcida de 1 mg/mL en agua con PEG400 (7.5%), PG (7.5%) y Cremophor-EL® (5%). Las ratas reciben una dosis de 1 mg/kg. 20 minutos después de la administración intravenosa, se toma una muestra de sangre desde las dos ratas, y se cuantifica la concentración del compuesto correspondiente de fórmula I ( $R^5 = R^8 = OH$ ) mediante LC-MS-MS.

Resultados obtenidos para un compuesto de fórmula I

Los siguientes resultados se obtienen en ratas luego de la administración del compuesto del Ejemplo 48 de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente:

10

Rata	Rata N° 1	Rata N° 2
Concentración del compuesto del Ejemplo 5 encontrada 20 minutos después de la administración intravenosa (ng/mL)	69,9	60,7

Estos resultados muestra que el compuesto del Ejemplo 48, cuando es administrado en ratas, es rápidamente convertido *in vivo* en el compuesto del Ejemplo 5 (el compuesto correspondiente de fórmula I con  $R^5 = R^8 = OH$ ).

Procedimiento (ensayo 2)

- 15 El compuesto de fórmula I ( $R^5$  y/o  $R^8 \neq OH$ ) a ser ensayado es administrado de manera oral a tres ratas Wistar macho (pesos corporales de 200 a 220 g) como una solución traslúcida de 2 mg/mL en agua con PEG400 (7.5%), PG (7.5%) y Cremophor-EL® (5%). Las ratas reciben una dosis de 5 mL/kg. 5 horas después de la administración oral, se toma una muestra sanguínea de manera sublingual bajo anestesia con isoflurano desde las tres ratas, y se cuantifica la concentración del compuesto correspondiente de fórmula I ( $R^5 = R^8 = OH$ ) mediante LC-MS-MS.

- 20 Resultados obtenidos para los compuestos de fórmula I

Los siguientes resultados se obtienen en ratas luego de la administración oral del compuesto respectivo de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente:

Compuesto de fórmula I ( $R^5$ y/o $R^8 \neq OH$ ) administrado	Compuesto de fórmula I ( $R^5 = R^8 = OH$ ) medido	Concentración del compuesto medida 5 horas después de la administración oral en rata (ng/ml)
Ejemplo 48	Ejemplo 5	12
Ejemplo 78	Ejemplo 2	351
Ejemplo 88	Ejemplo 2	53
Ejemplo 93	Ejemplo 2	322
Ejemplo 101	Ejemplo 2	29
Ejemplo 109	Ejemplo 2	6
Ejemplo 122	Ejemplo 1	24

- 25 Estos resultados muestran que los compuestos ensayados, cuando son administrados en ratas, son convertidos *in vivo* en los compuestos correspondientes de fórmula I con  $R^5 = R^8 = OH$ .

**Ensayo de transmisión de luz para agregación de plaquetas**

Procedimiento

*Preparación de plasma rico en plaquetas (PRP)*

- 30 Después de conseguir consentimiento informado, se obtiene sangre mediante punción de la vena desde voluntarios sanos empleando un inhibidor trombina como anticoagulante. Se retira plasma rico en plaquetas (PRP) después de centrifugación a 20 °C durante 10 minutos a 200 g y se lo deja equilibrar a 37 °C. Parte de la sangre se centrifuga

durante 10 minutos a 5000 g para obtener un plasma pobre en plaquetas (PPP).

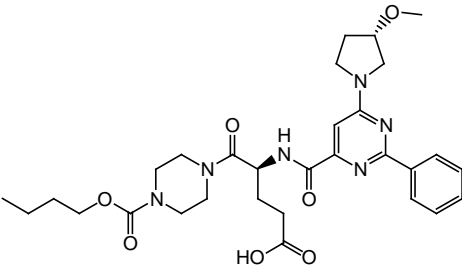
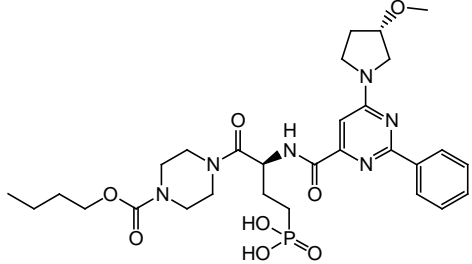
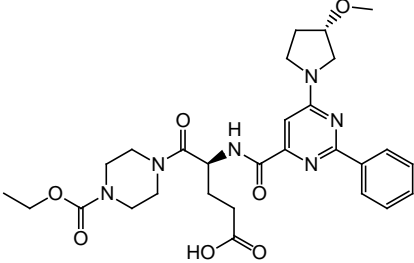
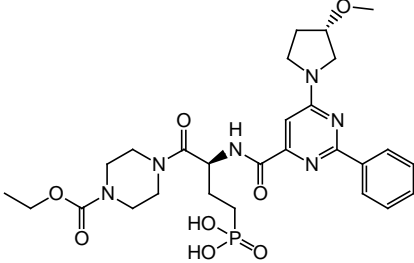
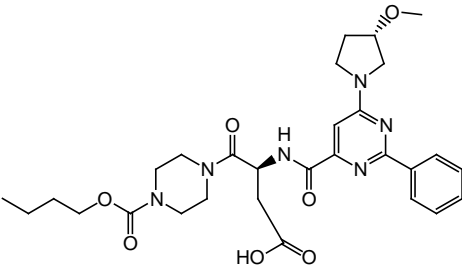
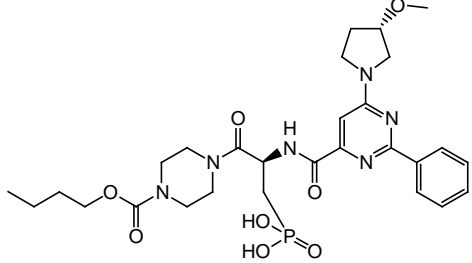
*Agregación de plaquetas inducida ADP*

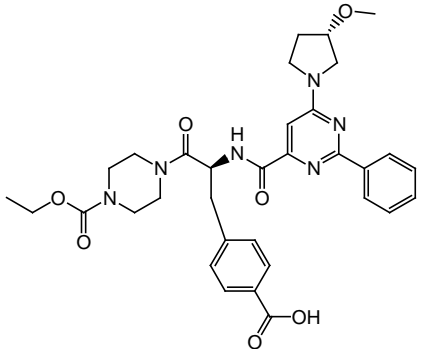
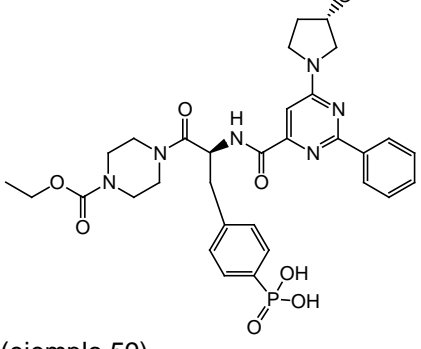
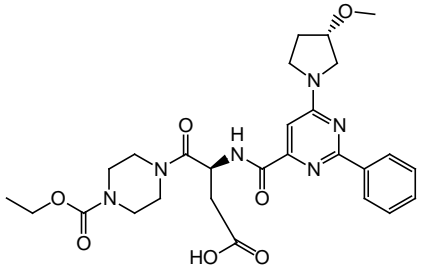
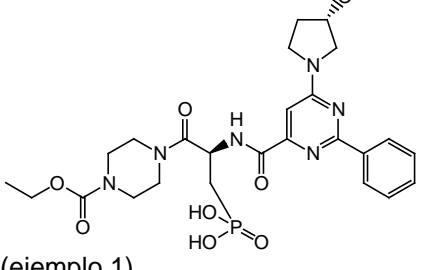
5 La agregación de plaquetas con transmisión de luz se lleva a cabo de acuerdo con el Procedimiento de Born & Cross (G.V.R. Born y M.J. Cross, *J. Physiol.* (1963), 168, 178–195) empleando un lumino–agregómetro Chronolog con agitación (1000 rpm) a 37 °C. Se dispone PRP en la cubeta y se permite que se equilibre 37 °C por dos minutos. En una primera fase, se determina la concentración ADP para proveer una extensión óptima de la agregación para el PRP de cada donante. En una segunda fase, se incuba el PRP con inhibidores durante 2 minutos a 37 °C antes de la adición del agonista ADP a una concentración final de 1–5 µM. El cambio en la transmisión de la luz, que indica el transcurso de la agregación, se observa durante 5 minutos. La extensión de la agregación de las plaquetas se calcula de manera relativa a la absorbancia de luz de PRP (sin agregación) y PPP (agregación completa).

10

Resultados comparativos de los ensayos

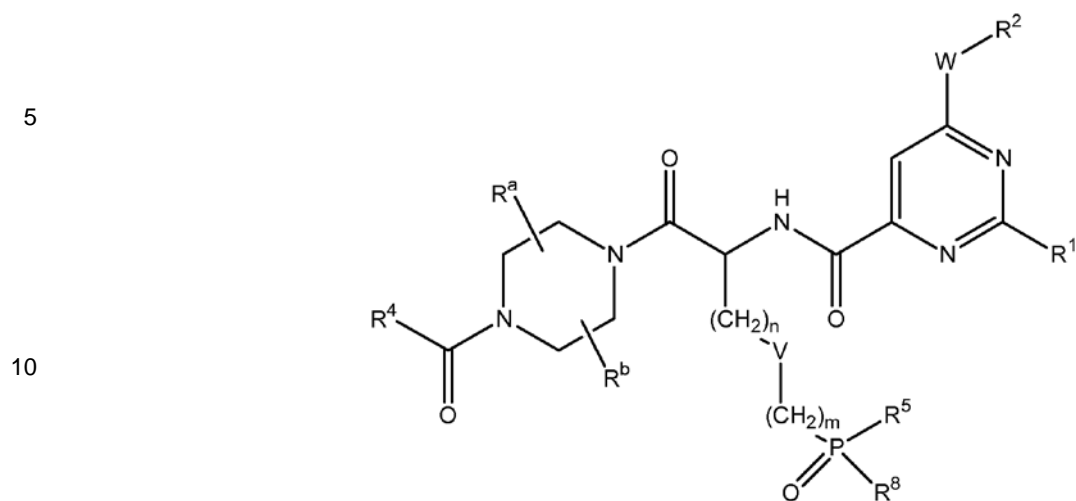
Los siguientes resultados se han obtenido empleando el ensayo liviano de transmisión de luz de agregación de plaquetas tal como se describe anteriormente:

Compuestos que corresponden con la Fórmula general I del documento WO 2006/114774]	Cl <sub>50</sub> (nM)	Compuesto de fórmula I (Ejemplo N°)	Cl <sub>50</sub> (nM)
	21	 <p>(ejemplo 5)</p>	1
 <p>(sal de formiato)</p>	32	 <p>(ejemplo 4)</p>	21
	91	 <p>(ejemplo 2)</p>	8

	<p>226</p>	 <p>(ejemplo 59)</p>	<p>4</p>
	<p>138</p>	 <p>(ejemplo 1)</p>	<p>10</p>

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



Fórmula I

15

en la que

20  $R^1$  representa fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido 1 a 3 veces (preferentemente no sustituido o sustituido una o dos veces, más preferentemente no sustituido o sustituido una vez y más preferentemente no sustituido) con sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;

W representa un enlace, y  $R^2$  representa alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo; o

W representa -O- y  $R^2$  representa alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo o heterociclilo; o

W representa  $-NR^3-$ ,  $R^2$  representa alquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo y  $R^3$  representa hidrógeno o alquilo; o

25 W representa  $-NR^3-$  y  $R^2$  y  $R^3$  forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el que los elementos necesarios para completar el anillo heterocíclico están cada uno seleccionados de manera independiente de entre  $-CH_2-$ ,  $CHR^x-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$  y  $-NR^y-$ , se entiende, sin embargo, que el anillo heterocíclico no contiene más que un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en  $-CHR^x-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$  y  $-NR^y-$ ,  $R^x$  representa hidroxilo, hidroximetilo, alcoximetilo o alcoxilo y  $R^y$  representando hidrógeno o alquilo;

30 o W representa  $-NR^3-$  y  $R^2$  y  $R^3$  forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo, anillo que puede estar sustituido con un grupo alquilo (especialmente por un grupo metilo);

$R^a$  representa hidrógeno o metilo;

35  $R^b$  representa hidrógeno o metilo;

$R^4$  representa alcoxilo;

n representa 0, 1, 2 ó 3, V representa un enlace, y m representa 0; o

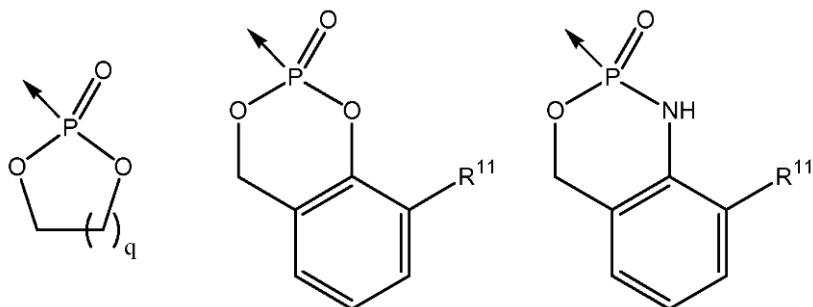
n representa 0 ó 1, V representa fenilo, y m representa 0; o

n representa 1, V representa fenilo, y m representa 1;

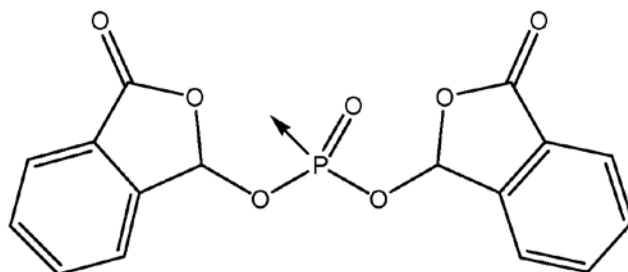
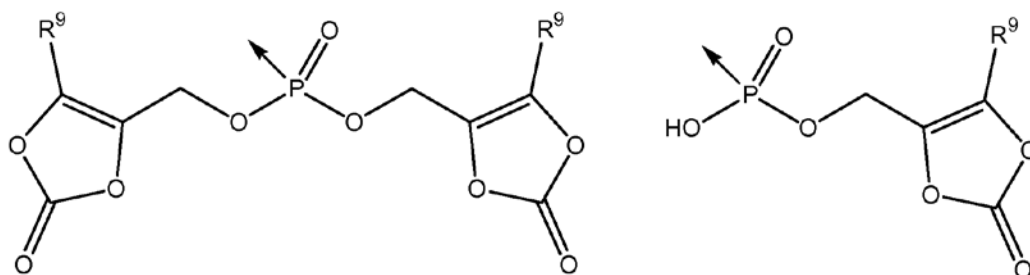
40  $R^5$  y  $R^8$  son idénticos y representan cada uno hidroxilo, feniloxilo no sustituido, benciloxilo no sustituido, un grupo  $-O-(CHR^6)-O-C(=O)-R^7$ , un grupo  $-O-(CHR^6)-O-C(=O)-O-R^7$ , un grupo  $-O-(CHR^6)-C(=O)-O-R^9$ , un grupo  $-NH-(CHR^{10})-C(=O)-O-R^9$  o un grupo  $-NH-C(CH_3)_2-C(=O)-O-R^9$ ; o

$P(O)R^5R^8$  representa un grupo seleccionado de entre las siguientes estructuras

$R^5$  representa hidroxilo o feniloxilo no sustituido, y  $R^8$  representa un grupo  $-O-(CH_2)_n-O-C(=O)-R^9$  o un grupo  $-NH-CH(CH_3)-C(=O)-O-R^9$ ; o



5



en las que las flechas marcan el punto de unión a la parte restante de los compuestos de fórmula I;

10 q representa 1 ó 2;

$R^6$  representa hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_3$ );

$R^7$  representa alquilo ( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) no sustituido;

$R^9$  representa alquilo ( $C_1-C_4$ );

$R^{10}$  representa hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ), fenilo no sustituido o bencilo no sustituido;

15  $R^{11}$  representa hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o alcoxilo ( $C_1-C_4$ );

o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que V representa un enlace

o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

20 3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que V representa fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cuando V representa un enlace, entonces m representa 0 y n representa 1, 2 ó 3; o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.
5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sup>1</sup> representa fenilo no sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.
- 5 6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que W representa un enlace; o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.
7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que W representa –O–; o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.
- 10 8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que W representa –NR<sup>3</sup>–, R<sup>2</sup> representa alquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, cicloalquilo, fenilo o fenilalquilo y R<sup>3</sup> representa hidrógeno o alquilo; o en el que W representa –NR<sup>3</sup>– y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 elementos en el que los elementos necesarios para completar el anillo heterocíclico están cada uno seleccionados de manera independiente de entre –CH<sub>2</sub>–, –CHR<sup>x</sup>–, –O– y –NR<sup>y</sup>–, se entiende, sin embargo, que el anillo heterocíclico no contiene más que un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en –CHR<sup>x</sup>–, –O– y –NR<sup>y</sup>–, R<sup>x</sup> representa hidroxilo, hidroximetilo, alcoximetilo o alcoxilo y R<sup>y</sup> representando alquilo o en el cual W representa –NR<sup>3</sup>– y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, conjuntamente con el nitrógeno que los porta, un anillo pirazolilo que puede estar no sustituido o sustituido por un grupo alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.
- 15 9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R<sup>4</sup> representa alcoxilo (C<sub>2</sub>–C<sub>4</sub>); o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.
- 20 10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son idénticos y representan hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.
11. Compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que está seleccionado entre el grupo que consiste en:
- 25 Éster etílico de ácido 4–((R)–2–{[6–((S)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–2–fenil–pirimidin–4–carbonil]–amino}–3–fosfono–propionil)–piperazin–1–carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4–((R)–2–{[6–((S)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–2–fenil–pirimidin–4–carbonil]–amino}–3–fosfono–propionil)–piperazin–1–carboxílico;
- 30 Éster etílico de ácido 4–((S)–2–{[6–((S)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–2–fenil–pirimidin–4–carbonil]–amino}–3–fosfono–propionil)–piperazin–1–carboxílico;
- Éster etílico de ácido 4–((S)–2–{[6–((S)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–2–fenil–pirimidin–4–carbonil]–amino}–4–fosfono–butiril)–piperazin–1–carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4–((S)–2–{[6–((S)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–2–fenil–pirimidin–4–carbonil]–amino}–4–fosfono–butiril)–piperazin–1–carboxílico;
- 35 Éster butílico de ácido 4–((S)–2–{[6–((S)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–2–fenil–pirimidin–4–carbonil]–amino}–3–fosfono–propionil)–piperazin–1–carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4–{(S)–2–[(2–fenil–6–pirazol–1–il–pirimidin–4–carbonil)–amino]–4–fosfono–butiril}–piperazin–1–carboxílico;
- 40 Éster butílico de ácido 4–((S)–2–{[6–(4–metil–pirazol–1–il)–2–fenil–pirimidin–4–carbonil]–amino}–4–fosfono–butiril)–piperazin–1–carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4–[(S)–2–{(2–fenil–6–[(S)–(tetrahidro–furan–3–il)oxil]–pirimidin–4–carbonil)–amino}–4–fosfono–butiril]–piperazin–1–carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4–{(S)–2–[(2–fenil–6–pirrolidin–1–il–pirimidin–4–carbonil)–amino]–4–fosfono–butiril}–piperazin–1–carboxílico;
- 45 Éster butílico de ácido 4–{(S)–2–[(6–isopropilamino–2–fenil–pirimidin–4–carbonil)–amino]–4–fosfono–butiril}–piperazin–1–carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4–{(S)–2–[(6–morfolin–4–il–2–fenil–pirimidin–4–carbonil)–amino]–4–fosfono–butiril}–piperazin–1–carboxílico;
- 50 Éster butílico de ácido 4–((S)–2–{[6–(4–metil–piperazin–1–il)–2–fenil–pirimidin–4–carbonil]–amino}–4–fosfono–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[(6-metilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[(6-dimetilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[(6-etilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[(6-isopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 Éster butílico de ácido 4-((*S*)-2-[[2-(4-fluoro-fenil)-6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*S*)-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-*p*-tolil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*S*)-2-[[2-(2-fluoro-fenil)-6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 Éster butílico de ácido 4-((*S*)-2-[[2-(3-fluoro-fenil)-6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[(6-metoxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[(6-metil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[(6-ciclopropilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[(2-fenil-6-fenilamino-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[(6-bencilamino-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-[(*R*)-2-((2-fenil-6-[(*R*)-(tetrahidro-furan-3-il)amino]-pirimidin-4-carbonil)-amino)-3-fosfono-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- 30 Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-[(*R*)-2-((6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino)-3-fosfono-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-(2-etoxicarbonil-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-(2-carboxi-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[(2.6-difenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[(2-fenil-6-tiofen-3-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-(4-metoxi-fenil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[(6-butil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-[(*R*)-2-((2-fenil-6-[(*S*)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-pirimidin-4-carbonil)-amino)-3-

- fosfono-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster etílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-2-metil-piperazin-1-carboxílico;
- 5 Éster etílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-((1*S*,2*S*)-2-metoximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-((1*S*,2*S*)-2-hidroximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-(2-hidroxi-etilamino)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-(3-metoxi-propil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-(3-hidroxi-butiril)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 Éster butílico de ácido 4-((*S*)-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*S*)-4-[*bis*-(2.2-dimetil-propioniloximetoxi)-fosforil]-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 Éster butílico de ácido 4-((*S*)-4-(*bis*-isobutiriloximetoxi-fosforil)-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*S*)-4-[*bis*-(2.2-dimetil-propioniloxi)-etoxi]-fosforil)-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-3-[*bis*-(2.2-dimetil-propioniloximetoxi)-fosforil]-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 Éster butílico de ácido 4-((*R*)-3-[*bis*-(1-(2.2-dimetil-propioniloxi)-etoxi)-fosforil]-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-3-[*bis*-(1-isobutiriloxi)-etoxi]-fosforil)-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 Éster butílico de ácido 4-((*R*)-3-[*bis*-(1-propioniloxi)-etoxi]-fosforil)-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-3-(*bis*-isobutiriloximetoxi-fosforil)-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-(2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-2-fosfono-acetil)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.
12. Compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que está seleccionado entre el grupo que consiste en:
- Éster butílico de ácido 4-((*R*)-2-[[6-(2-hidroxi-etoxi)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 Éster butílico de ácido 4-((*S*)-2-[[6-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-5-fosfono-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico;



- Éster etílico de ácido 4-[(S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(4-fosfono-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-[(S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(4-fosfono-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- 5 Éster etílico de ácido 4-[(S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(4-fosfonometil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-[(S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(4-fosfonometil-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- 10 Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-5-fosfono-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-isopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-(3-metoximetil-azetidín-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 Éster etílico de ácido 4-((R)-2-[[6-ciclopentiloxi-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster etílico de ácido 4-[(S)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(4-fosfono-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- 20 Éster etílico de ácido 4-[2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-2-(4-fosfono-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-[2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-2-(4-fosfono-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster etílico de ácido 4-[2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-2-(3-fosfono-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico;
- 25 Éster butílico de ácido 4-[2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-2-(3-fosfono-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-[2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-2-(2-fosfono-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico;
- 30 Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-2-[[6-morfolin-4-il-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Diamida de ácido N,N'-bis-(etoxicarbonilmetil)-3-((S)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-4-oxo-4-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-butil-fosfónico;
- 35 Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(bis-acetoximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(bis-propioniloximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(bis-butiriloximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Diamida de ácido N,N'-bis-(etoxicarbonilmetil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-etoxicarboniletil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- 45 Diamida de ácido N,N'-bis-(metoxicarbonilmetil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-metoxicarbonil-2-metil-propil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-

- pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- Diamida de ácido N,N'-bis-(*terc*-butiloxicarbonilmetil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- 5 Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-metoxicarbonilpropil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-metoxicarbonil-2,2-dimetil-propil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-*terc*-butiloxicarboniletil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- 10 Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-metoxicarbonil-2-fenil-etil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-metoxicarbonilfenilmetil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- 15 Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-metoxicarboniletil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- Diamida de ácido N,N'-bis-(propiloxicarbonilmetil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- Diamida de ácido N,N'-bis-(isopropiloxicarbonilmetil)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- 20 Diamida de ácido N,N'-bis-(2-etoxicarbonil-prop-2-il)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(bis-metoxicarboniloximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(bis-etoxicarboniloximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(bis-isopropoxicarboniloximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(bis-*terc*-butoxicarboniloximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(1-etiloxicarboniloxi-etoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(1-isopropiloxicarboniloxi-etoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(1-ciclohexiloxicarboniloxi-etoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(difenoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 Éster butílico de ácido 4-[(R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-(2-oxo-4H-2λ<sup>5</sup>-benzo[1,3,2]dioxafosfinin-2-il)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-[(R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-2λ<sup>5</sup>-benzo[d][1,3,2]oxazafosfinin-2-il)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- 45 Éster butílico de ácido 4-[(R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-(8-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-2λ<sup>5</sup>-benzo[d][1,3,2]oxazafosfinin-2-il)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-(3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-iloxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(bis-etoxicarbonilmetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[bis-((S)-1-etoxicarbonil-etoxi)-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 Diamida de ácido *n*-[(S)-1-etoxicarbonil-etil]-O-fenil-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- Éster butílico de ácido 4-[(R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(2-oxo-2λ<sup>5</sup>-[1,3,2]dioxafosfinan-2-il)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- 10 Éster butílico de ácido 4-[(R)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-(8-metil-2-oxo-4H-2λ<sup>5</sup>-benzo[1,3,2]dioxafosfinin-2-il)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(8-isopropil-2-oxo-4H-2λ<sup>5</sup>-benzo[1,3,2]dioxafosfinin-2-il)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(8-metoxi-2-oxo-1,4-dihidro-2H-2λ<sup>5</sup>-benzo[d][1,3,2]oxazafosfinin-2-il)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 Éster butílico de ácido 4-((R)-3-[(5-*terc*-butil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxi)-hidroxi-fosforil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(bis-benciloxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 Éster butílico de ácido 4-((R)-3-(acetoximetoxi-hidroxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster etílico de ácido 4-((S)-3-(bis-acetoximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster etílico de ácido 4-((S)-3-(bis-butiriloximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-etoxicarboniletíl)-2-((S)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-etoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- Éster etílico de ácido 4-((S)-3-(bis-etoxicarboniloximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 Éster etílico de ácido 4-((R)-3-(bis-acetoximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster etílico de ácido 4-((R)-3-(bis-butiriloximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-etoxicarboniletíl)-2-((R)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-etoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico;
- 35 Éster etílico de ácido 4-((R)-3-(bis-etoxicarboniloximetoxi-fosforil)-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster etílico de ácido 4-((S)-3-[4-(bis-butiriloximetoxi-fosforil)-fenil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 Diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-etoxicarboniletíl)-4-[2-((S)-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-etoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil]-fenil-fosfónico; y
- Éster etílico de ácido 4-((S)-3-[4-(bis-etoxicarboniloximetoxi-fosforil)-fenil]-2-[[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.
13. Como un medicamento, un compuesto de fórmula I de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 14. Una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula I definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores, diluyentes o

excipientes farmacéuticamente aceptables.

15. Uso de un compuesto de fórmula I definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos vasculares oclusivos.

- 5 16. Compuesto de fórmula I definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es útil para el tratamiento de trastornos vasculares oclusivos.