(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 473 609**

(51) Int. CI.:

C07D 213/81 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 407/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2007 E 07826720 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 2081903**

(54) Título: **Derivados de 2-aminocarbonil-piridina**

(30) Prioridad:

13.10.2006 WO PCT/IB2006/053773
17.10.2006 WO PCT/IB2006/053817

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.07.2014

(73) Titular/es:

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
GEWERBESTRASSE 16
4123 ALLSCHWIL, CH

(72) Inventor/es:

CAROFF, EVA;
HILPERT, KURT y
MEYER, EMMANUEL

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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 2-aminocarbonil-piridina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de 2–aminocarbonil–piridina y a su uso como antagonistas del receptor $P2Y_{12}$ en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades vasculares periféricas, vasculares viscerales, hepáticas y renales y enfermedades o afecciones cardiovasculares y cerebrovasculares asociadas con la agregación de plaquetas, incluyendo la trombosis en seres humanos y en otros mamíferos.

Antecedentes de la invención

La hemostasis se denomina como equlibrio natural para el mantenimiento de la fluidez de la sangre en el sistema vascular y para la prevención de la pérdida excesiva de sangre posterior a un daño en los vasos sanguíneos mediante la rápida formación de un coágulo de sangre sólida. Después de un daño vascular, tiene lugar la contracción de los vasos y la adhesión de las plaquetas, seguida inmediatamente de la agregación de las plaquetas, la activación de la cascada de coagulación y finalmente también por el sistema fibrinolítico. Las anormalidades del sistema hemostático pueden llevar a un sangramiento excesivo, o a trombosis, constituyendo ambas situaciones una amenaza para la vida.

Durante los últimos años, se han desarrollado una serie de agentes antiplaquetarios, basados en diferentes mecanismos de acción. El agente antiplaquetario más ampliamente empleado es la aspirina, que inhibe la ciclooxigenasa–1 de manera irreversible, afectando de esta manera la ruta del tromboxano. A pesar de que no es eficaz de manera óptima, el tratamiento con aspirina se mantiene como la terapia estándar respecto de la cual los nuevos agentes terapéuticos son comparados y juzgados.

Se comercializan otros fármacos tales como los inhibidores de fosfodiesterasa dipiridamol y cilostazol, así como los antagonistas de la vitamina K (warfarina), pero no presentan todas las características deseables para tales fármacos. También están disponibles en el mercado tres potentes antagonistas del receptor GPIIb/IIIa aplicables por vía intravenosa (abciximab, eptifibatide, y tirofiban) los que bloquean la agregación de las plaquetas. Además hasta ahora algunos antagonistas orales de GPIIb/IIIa (por ejemplo, sibrafiban, xemilofiban u orbofiban) no han pasado con éxito el desarrollo clínico.

El adenosin 5'–difosfato (ADP) es un mediador clave en la activación y agregación de las plaquetas que interfiere con dos receptores ADP, $P2Y_1$ y $P2Y_{12}$.

Se han identificado antagonistas de receptor ADP de plaquetas que presentan una inhibición de la agregación de las plaquetas y una actividad anti–trombocítica. Los antagonistas más efectivos conocidos hasta ahora son las tienopiridinas ticlopidina, clopidogrel y CS–747, que han sido empleadas clínicamente como agentes anti–trombóticos. Se podría demostrar que estos tres fármacos, mediante sus metabolitos reactivos, bloquean de manera irreversible el receptor ADP de subtipo $P2Y_{12}$.

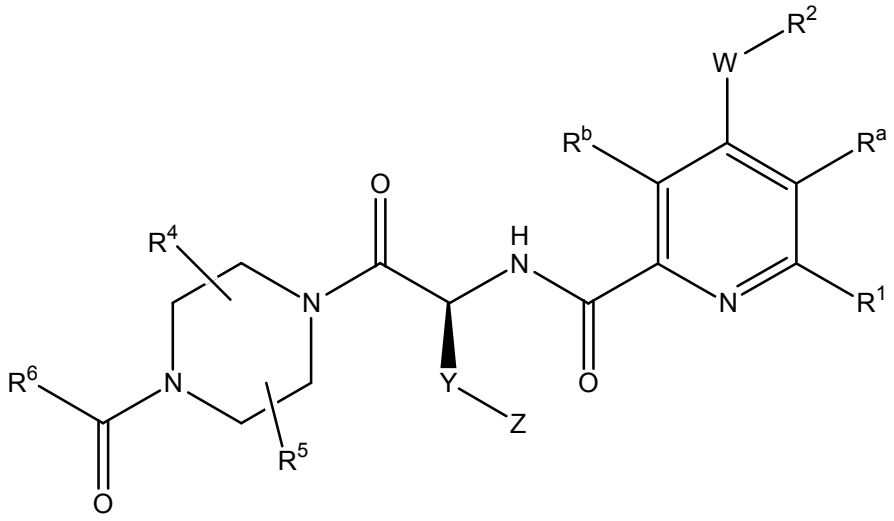
Algunos antagonistas de $P2Y_{12}$ como AR–C69931MX (Cangrelor) o AZD6140 han alcanzado la fase II de estudios clínicos. Estos inhibidores son antagonistas selectivos de receptores de ADP, que inhiben la agregación de plaquetas dependiente de ADP, y que son efectivos *in vivo*.

Los derivados piperazin–carbonilmetilaminocarbonil–naftilo o –quinolilo se han descrito como antagonistas del receptor ADP en los documentos WO 02/098856 y WO 2004/052366. En el documento WO 2006/114774 se han descrito derivados de piperazino-carbonilmetilaminocarbonil-pirimidinilo como antagonistas del receptor $P2Y_{12}$.

El documento US 6.855.715 B1 divulga inhibidores de la serina proteasa, tal como 1-(piridin-3-carbonil-D-fenilglicidinil)-4-(4-fluoro-2-metilsulfonilfenil)piperazina.

Descripción de la invención:

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



I_P

en la que

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

W representa un enlace y R^2 representa hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_7), hidroxialquilo (C_1-C_7),, alcoxi (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_7), cicloalquilo, arilo o heteroarilo; o

W representa –O– o –S– y R^2 representa alquilo (C_1-C_7),, cicloalquilo, arilo o heterociclilo; o W representa –NR^3–, R^2 representa alquilo (C_1-C_7),, hidroxialquilo (C_1-C_7), o alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_7), y R^3 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_7); o

W representa –C≡C– y R^2 representa hidroxialquilo (C_1-C_7) o alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_7); o

W representa –NR^3– y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno seleccionado de manera independiente de –CH_2– y –CHR^x–, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un miembro –CHR^x–, R^x representando hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi(C_1-C_6)metilo o alcoxi (C_1-C_6) ; o también

W representa –NR^3– y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3–triazolilo o 1,2,4–triazolilo, anillo que opcionalmente puede estar sustituido con un grupo metilo;

cada uno de R^4 y R^5 representa de manera independiente hidrógeno o metilo;

R^6 representa alcoxi (C_1-C_6); e

Y representa alquileno (C_1-C_6) o fenilalquileno, y Z representa hidrógeno, –OH, –COOH, ciano, tetrazolilo o –$COOR^7$, R^7 representando alquilo (C_1-C_7);

entendiéndose que:

- El término “arilo” se refiere a un grupo fenilo o naftilo; cualquier grupo arilo puede estar sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_7) y alcoxi (C_1-C_6);

- El término “heteroarilo”, se refiere a un sistema de anillos aromáticos mono–, bi– o tricíclicos que contiene hasta 14 átomos de anilo, en el cual al menos uno de los anillos contiene al menos un heteroátomo seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; de manera adicional, el término “heteroarilo” también puede referirse a grupos 1–oxi–piridinilo. El grupo heteroarilo puede ser no sustituido o puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_7), alcoxi (C_1-C_6), trifluorometilo y trifluorometoxilo.

- el término "cicloalquilo" se refiere a un resto de hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono que pueden estar sustituidos una vez con hidroxi, hidroximetilo, alcoxi (C_1-C_6)metilo o alcoxi (C_1-C_6);.

- El término “heterociclilo”, se refiere a una fracción monocíclica saturada no substituida de 3 a 7 miembros 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 miembros en el anillo sólo contiene un heteroátomo que es un átomo de nitrógeno y (iii) un grupo heterociclilo no contiene dos átomos de azufre. El átomo de azufre de un grupo heterociclilo puede estar en una forma oxidada, *i.e.* como un sulfóxido o sulfonilo.

- El término “fenilalquileno” se refiere a un grupo fenilalquilo (C_1-C_7), divalente no sustituido en el cual el alquilo es tal como se lo ha definido anteriormente, estando dicho grupo divalente unido al resto de la molécula mediante, por una parte, uno de los átomos de carbono del grupo fenilo, y por otra parte, por uno de los átomos de carbono del grupo alquilo.

y a las sales de tales compuestos.

Los compuestos de fórmula I_P pueden contener uno o más centros estereogénicos o de asimetría tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. los compuestos de fórmula I_P pueden por lo tanto estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden ser separadas mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula I_P son antagonistas del receptor $P2Y_{12}$. En consecuencia, pueden ser útiles en terapia (incluyendo la terapia de combinación), en donde pueden ser ampliamente empleados como inhibidores de la activación, agregación y desgranulación de las plaquetas, como promotores de la desagregación de las plaquetas, o como agentes anti–trombóticos.

Los siguientes párrafos proveen definiciones de las diversas fracciones químicas para los compuestos de la invención. Dichas definiciones están destinadas a ser aplicadas de manera uniforme en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones salvo que se especifique de otra manera mediante una definición diferentes que provea una definición más amplia o más restrictiva.

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

- El término “alquilo” (ya sea empleado 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, propilo, *iso*–propilo, butilo, *iso*–butilo, *sec*–butilo, *terc*-butilo, *n*–pentilo, neopentilo, *iso*–pentilo, *n*–hexilo, *iso*–hexilo, *n*–heptilo o *iso*–heptilo), y más preferentemente 1 a 4 átomos de carbono.

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

- El término “alcoxialquilo”, tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo tal como se lo ha definido anteriormente en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo alcoxilo tal como se define anteriormente. Los ejemplos de alcoxialquilo incluyen, pero no están limitados a, metoximetilo y 2–metoxi–1–metil–etilo.

- El término “cicloalquilo”, tal como se emplea en la presente memoria, solo o en cualquier combinación, se refiere a una fracción hidrocarbúrica cíclica saturada que contiene 3 a 7 átomos de carbono que pueden ser substituidos una vez por hidroxilo, hidroximetilo, alcoximetilo (preferentemente metoximetilo o etoximetilo y más preferentemente metoximetilo) o alcoxilo (preferentemente metoxilo o etoxilo y más preferentemente metoxilo). Los ejemplos representativos de cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4–hidroxi–ciclohexilo, 2–hidroxi–ciclohexilo, 2–hidroximetil–ciclopropilo y 2–metoximetil–ciclopropilo.

- El término “arilo” se refiere a un grupo aromático cíclico con uno, dos o tres anillos, que tiene anillos con de 6 a 14 átomos de carbono y preferentemente con de 6 a 10 átomos de carbono, 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 la presente memoria puede estar substituido con uno, dos o más sustituyentes (preferentemente con uno a tres sustituyentes, más preferentemente con uno o dos sustituyentes, y de manera destacable con un sustituyente), cada uno seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo y alcoxilo. Los ejemplos específicos de los 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.

- El término “heteroarilo”, tal como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un sistema de anillos aromáticos mono–, bi– o tricíclico que contiene anillos de hasta anillos 14 átomos en el cual al menos uno de los anillos contiene al menos un heteroátomo seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; de manera adicional, el término “heteroarilo” también puede

referirse a grupos 1–oxi–piridinilo. El grupo heteroarilo puede ser no substituido o puede estar substituido con 1 a 3 sustituyentes (preferentemente 1 a 2 sustituyentes y más preferentemente 1 sustituyente) seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxilo, trifluorometilo y trifluorometoxilo. Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, piridinilo, 1–oxi–4–piridinilo, 1–oxi–3–piridinilo, 1–oxi–2–piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, indolilo, carbazolilo, fenotiazinilo y fenoxazinilo.

- El término “heteroarilo monocíclico”, tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un sistema aromático de anillos que contiene anillos de 5 ó 6 átomos en el anillo de entre los cuales 1 ó 2 pueden ser heteroátomos seleccionados de entre O, N y S. El grupo heteroarilo monocíclico puede ser no substituido o puede estar substituido con 1 a 2 sustituyentes (preferentemente 1 sustituyente) seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxilo, trifluorometilo y trifluorometoxilo. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero no están limitados a, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, piridinilo y pirimidinilo.

- El término “heterociclilo”, tal como se emplea en la presente memoria, solo o en cualquier combinación, se refiere a una fracción monocíclica saturada no substituida de 3 a 7 miembros 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 miembros en el anillo sólo contiene un heteroátomo que es un átomo de nitrógeno y (iii) un grupo heterociclilo no contiene dos átomos de azufre. El átomo de azufre de un grupo heterociclilo puede estar en una forma oxidada, *i.e.* como un sulfóxido o sulfonilo. Los ejemplos representativos heterociclilo incluyen, pero no están limitados a, acetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

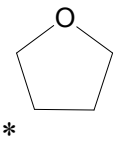
- El término “alcoxilo” (ya sea empleado solo o en combinación) se refiere a un grupo alcoxilo saturado de cadena recta o ramificada que contiene 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, *iso*–propoxilo, butoxilo, *iso*–butoxilo, *sec*–butoxilo, *terc*-butoxilo, *n*–pentoxilo, neopentiloxilo, *iso*–pentiloxilo, *n*–hexiloxilo o *iso*–hexiloxilo), y preferentemente 1 a 4 átomos de carbono.

- El término “alcoxialquilo”, tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo tal como se lo ha definido anteriormente en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo alcoxilo tal como se define anteriormente. Los ejemplos de alcoxialquilo incluyen, pero no están limitados a, metoximetilo y 2–metoxi–1–metil–etilo.

- El término “alquileno”, empleado solo o en combinación, se refiere a un grupo hidrocarbúrico divalente saturado recto o ramificado con uno a seis átomos de carbono y preferentemente uno a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileno incluyen, pero no están limitados a, metileno (–CH_2–), etileno (–CH_2–CH_2–), *n*–propileno (–CH_2–CH_2–CH_2–) e *iso*–propileno (–CH_2–$CH(CH_3)$–).

- El término “fenilalquileno”, tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo fenilalquilo divalente no substituido en el cual el alquilo es tal como se lo ha definido anteriormente, estando dicho grupo divalente unido al resto de la molécula mediante, por una parte, uno de los átomos de carbono del grupo fenilo, y por otra parte, por uno de los átomos de carbono del grupo alquilo.

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



designa el radical tetahidrofuran–3–ilo.

Además, los siguientes párrafos proveen definiciones de diversos otros términos. Dichas definiciones están destinadas a ser aplicadas de manera uniforme en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones salvo que otra definición expresamente presentada provea una definicón más amplia o más restrictiva.

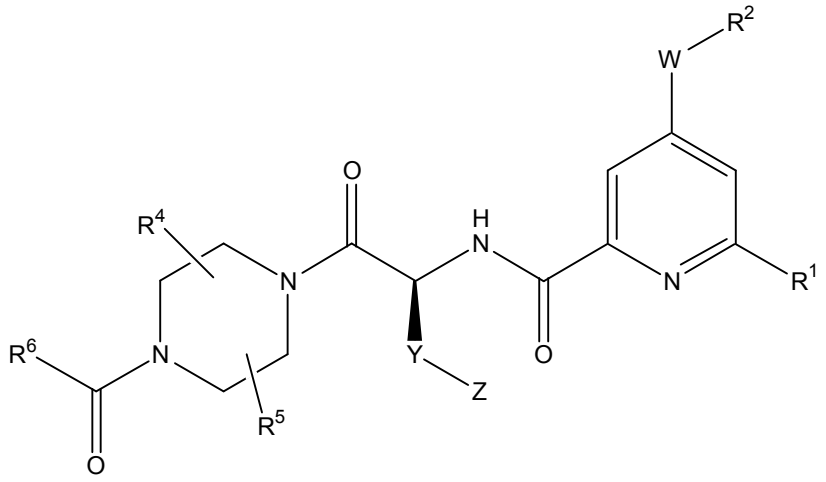
La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales no tóxicas, inorgánicas u orgánicas ácidas y/o básicas de adición. Se puede hacer referencia a “*Salt selection for basic drugs*”, *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201–217.

El término “temperatura ambiente” tal como se emplea en la presente memoria se refiere a una temperatura de 25 °C.

Salvo respecto de las temperaturas, el término “aproximadamente” ubicado antes de un valor numérico “X” se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende de X menos 10% de X hasta X más 10% de X, y

preferentemente a un intervalo que se extiende de X menos 5% de X hasta X más 5% de X. En el caso particular de la temperatura, el término “aproximadamente” (o de manera alternativa el término “en torno de”) ubicado antes de una temperatura “Y” se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende de la temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C, y preferentemente a un intervalo que se extiende de Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C.

Los compuestos de fórmula I_P serán en particular compuestos de fórmula I_{CEP}



I_{CEP}

en la que

R^1 representa un fenilo opcionalmente sustituido una vez con halógeno o metilo;

W representa un enlace y R^2 representa hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_7), hidroxialquilo (C_1-C_7), cicloalquilo, arilo o heteroarilo;

W representa –O– o –S– y R^2 representa alquilo (C_1-C_7), heterociclilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, hidroximetilo y alcoxi (C_1-C_6)metilo, fenilo opcionalmente sustituido una vez con un grupo alcoxi (C_1-C_6); o

W representa –NR^3–, R^2 representa alquilo o hidroxialquilo (C_1-C_7)y R^3 representa hidrógeno; o

W representa –C≡C– y R^2 representa hidroxialquilo (C_1-C_7); o

W representa –NR^3– y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno seleccionado de manera independiente de –CH_2– y –CHR^x–, sin embargo se entiende que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un miembro –CHR^x–, R^x representando hidroxilo o alcoxi (C_1-C_6); o también

W representa –NR^3– y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo pirazol;

uno de ente R^4 y R^5 representa hidrógeno o metilo y el otro representa hidrógeno;

R^6 representa alcoxi (C_1-C_6); e

Y representa alquileno (C_1-C_6)y Z representa –OH, –COOH, tetrazolilo o ciano;

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

R^1 representa un fenilo opcionalmente sustituido una vez cOn un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxilo, trifluorometilo y trifluorometoxilo;

W representa un enlace y R^2 representa hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_7), hidroxialquilo (C_1-C_7),, alcoxi (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_7), cicloalquilo, fenilo o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_7) y alcoxi (C_1-C_6); o

W representa –O– o –S– y R^2 representa alquilo (C_1-C_7),, cicloalquilo, arilo o heterociclilo; o W representa –NR^3–, R^2 representa alquilo (C_1-C_7),, hidroxialquilo (C_1-C_7), o alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_7), y R^3 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_7); o

W representa –C≡C– y R^2 representa hidroxialquilo (C_1-C_7) o alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_7); o

W representa –NR^3– y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno seleccionado de manera independiente de –CH_2– y –CHR^x–, enItendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un miembro –CHR^x–, R^x representando hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi(C_1-C_6)metilo o alcoxi (C_1-C_6) ; o también

W representa –NR^3– y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3–triazolilo o 1,2,4–triazolilo, anillo que opcionalmente puede estar sustituido con un grupo metilo;

R^6 representa alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; e

Y representa alquileno (C_1-C_6) o fenilalquileno, y Z representa –OH, –COOH, ciano o tetrazolilo;

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

- R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxilo, trifluorometilo y trifluorometoxilo;
- W representa un enlace y R^2 representa alquilo (C_1-C_7), hidroxialquilo (C_1-C_7) , alcoxi (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_7), cicloalquilo, heteroarilo monocíclico o fenilo opcionalmente sustituido una vez con un miembro del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_7) y alcoxil (C_1-C_6); o

  W representa –O– o –S– y R^2 representa alquilo (C_1-C_7), cicloalquilo, fenilo o heterociclilo; o

  W representa –NR^3–, R^2 representa alquilo (C_1-C_7) , hidroxialquilo (C_1-C_7), o alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_7) y R^3 representa hidrógeno o alquilo; o

  W representa –C≡C– y R^2 representa hidroxialquilo (C_1-C_7) o alcoxi (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_7) ; o

  W representa –NR^3– y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno seleccionado de manera independiente de –CH_2– y –CHR^x–, sin embargo se entiende que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un miembro –CHR^x–, R^x representando hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi(C_1-C_6)metilo o alcoxil (C_1-C_6); o también

  o también W representa –NR^3– y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3–triazolilo o 1,2,4–triazolilo;
- R^6 representa alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono;
- Y representa alquileno o fenilalquileno, y Z representa –OH, –COOH o tetrazolilo.

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

- R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con halógeno o metilo;
- W representa un enlace y R^2 representa hidroxialquilo (C_1-C_7) , alcoxi (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_7) o cicloalquilo opcionalmente sustituido una vez por un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, hidroximetilo, metoximetilo, metoxilo y etoxilo; o

  W representa –O– o –S– y R^2 representa heterociclilo; o

  W representa –NR^3–, R^2 representa hidroxialquilo (C_1-C_7) o alcoxi (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_7) y R^3 representa hidrógeno; o

  W representa –C≡C– y R^2 representa hidroxialquilo (C_1-C_7) o alcoxi(C_1-C_6) alquilo(C_1-C_6) ; o

  W representa –NR^3– y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno seleccionado de manera independiente de –CH_2– y –CHR^x–, sin embargo se entiende que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un miembro –CHR^x–, R^x representando hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi(C_1-C_6) metilo, metoxilo o etoxilo; o también

  o también W representa –NR^3– y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3–triazolilo o 1,2,4–triazolilo;

- ❖ uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno o metilo y el otro representa hidrógeno;
- ❖ Y representa alquileno o fenilalquileno y Z representa –COOH.

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

- ❖ R^1 representa fenilo;
- ❖ W representa un enlace y R^2 representa hidroxialquilo (C_1-C_7) o cicloalquilo opcionalmente sustituido una vez (y preferentemente sustituido una vez) con hidroxilo, hidroximetilo o metoximetilo; o

  W representa –O– o –S– y R^2 representa heterociclilo (y de manera destacable tetrahidrofuran–3–ilo); o

  W representa –NR^3–, R^2 representa hidroxialquilo (C_1-C_7) y R^3 representa hidrógeno; o

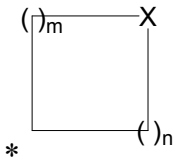
  W representa –C≡C– y R^2 representa hidroxialquilo (C_1-C_7) ; o

  W representa –NR^3– y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, en el cual uno de esos miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico es –CHR^x– y los miembros restantes son cada uno –CH_2–, R^x representando hidroxilo, hidroximetilo, metoximetilo o metoxilo; o también

  o también W representa –NR^3– y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3–triazolilo o 1,2,4–triazolilo (y de manera destacable un anillo pirazol);
- ❖ cada uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno;
- ❖ R^6 representa etoxilo;
- ❖ Y representa alquileno (C_1-C_6) y Z representa –COOH.

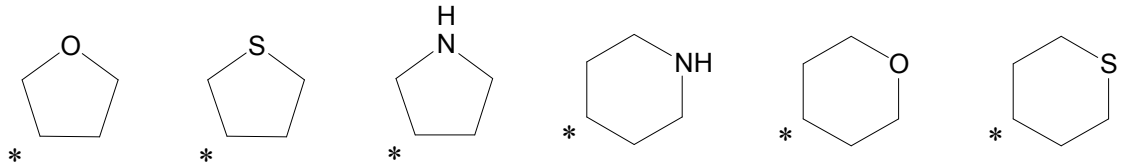
Además, compuestos de fórmula I o I_P en los cuales Y representa alquileno serán en general preferidos respecto de otros compuestos de fórmula I o I_P. Además, compuestos de fórmula I o I_P en los cuales Z representa –OH, –COOH o tetrazolilo serán generalmente preferidos respecto de otros compuestos de fórmula I o I_P.

Cuando W representa –O– o –S– y R^2 representa heterociclilo, R^2 representa preferentemente un grupo de fórmula

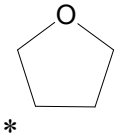


en la que X representa O, S, NH, SO o SO_2 (y en particular O) y ya sea m es 1 y n es 2 ó 3 o m es 2 y n es 2.

En particular, cuando W representa –O– o –S– y R^2 representa heterociclilo, R^2 representará un grupo de una de las siguientes fórmulas:



y de manera destacable el grupo de la siguiente fórmula:



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

De acuerdo con una primera realización principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I_P serán tales que W representa un enlace; tales compuestos serán designados de manera colectiva como “compuestos de

fórmula I_{BP}" en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones. En tal caso, los compuestos de fórmula I_{BP} preferentemente serán tales que:

- R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una o dos veces mediante sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxilo, trifluorometilo y trifluorometoxilo;
- R^2 representa hidrógeno, halógeno, alquilo , hidroxialquilo (C_1-C_7) , alcoxi (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_7) , cicloalquilo, heteroarilo monocíclico o fenilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_7) y alcoxilo (C_1-C_6);
- R^6 representa alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- Y representa alquileno (C_1-C_6) o fenilalquileno y Z representa hidrógeno, –OH, –COOH, tetrazolilo o –$COOR^7$, R^7 representando alquilo (C_1-C_7).

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

- ❖ R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxilo, trifluorometilo y trifluorometoxilo;
- ❖ R^2 representa alquilo (C_1-C_7), hidroxialquilo (C_1-C_7), alcoxi (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_7) , cicloalquilo, heteroarilo monocíclico o fenilo opcionalmente sustituido una vez con un miembro del grupo que consiste en halógeno, alquilo y alcoxilo;
- ❖ uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno o metilo y el otro representa hidrógeno;
- ❖ R^6 representa alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono;
- ❖ Y representa alquileno o fenilalquileno y Z representa –COOH.

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

- ❖ R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y metilo (y de manera destacable fenilo no sustituido);
- ❖ R^2 representa hidroxialquilo (C_1-C_7) , alcoxi (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_7) o cicloalquilo opcionalmente sustituido una vez (y preferentemente sustituido una vez) por un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, hidroximetilo, metoximetilo, metoxilo y etoxilo;
- ❖ cada uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno;
- ❖ R^6 representa etoxilo;
- ❖ Y representa alquileno (C_1-C_6) (preferentemente –CH_2–, –CH_2–CH_2– o –CH_2–CH_2–CH_2– y más preferentemente –CH_2–CH_2–) y Z representa –COOH.

De acuerdo con una segunda realización principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I_P serán tales que W representa –O–; tales compuestos serán designados de manera colectiva como "compuestos de fórmula I_{OP}" en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones. En tal caso, los compuestos de fórmula I_{OP} preferentemente serán tales que:

- R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una o dos veces mediante sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxilo, trifluorometilo y trifluorometoxilo;
- R^2 representa alquilo (C_1-C_7), cicloalquilo, heterociclilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_7) y alcoxilo (C_1-C_6);
- R^6 representa alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- Y representa alquileno (C_1-C_6) o fenilalquileno y Z representa hidrógeno, –OH, –COOH, tetrazolilo o –$COOR^7$, R^7 representando alquilo (C_1-C_7).

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

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

- ❖ R^2 representa cicloalquilo, heterociclilo o fenilo;
- ❖ uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno o metilo y el otro representa hidrógeno;
- ❖ R^6 representa alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono;
- ❖ Y representa alquileno o fenilalquileno y Z representa –COOH.

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

- ❖ R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxilo (y de manera destacable fenilo no sustituido);
- ❖ R^2 representa cicloalquilo (en particular ciclopentilo) o heterociclilo (en particular tetrahidrofuran–3–ilo);
- ❖ cada uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno;
- ❖ R^6 representa etoxilo;
- ❖ Y representa alquileno (preferentemente $–CH_2–$, $–CH_2–CH_2–$ o $–CH_2–CH_2–CH_2–$ y más preferentemente $–CH_2–CH_2–$) y Z representa –COOH.

De acuerdo con una tercera realización principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I_P serán tales que W representa –S–; tales compuestos serán designados de manera colectiva como “compuestos de fórmula I_{SP}” en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones. En tal caso, los compuestos de fórmula I_{SP} preferentemente serán tales que:

- R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una o dos veces mediante sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxilo, trifluorometilo y trifluorometoxilo;
- R^2 representa alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_7) y alcoxilo (C_1-C_6);
- R^6 representa alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- Y representa alquileno (C_1-C_6) o fenilalquileno y Z representa hidrógeno, –OH, –COOH, tetrazolilo o $–COOR^7$, R^7 representando alquilo (C_1-C_7).

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

- ❖ R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxilo, trifluorometilo y trifluorometoxilo;
- ❖ R^2 representa alquilo (C_1-C_7), cicloalquilo, heterociclilo o fenilo;
- ❖ uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno o metilo y el otro representa hidrógeno;
- ❖ R^6 representa alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono;
- ❖ Y representa alquileno (C_1-C_6) o fenilalquileno y Z representa –COOH.

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

- ❖ R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxilo (y de manera destacable fenilo no sustituido);
- ❖ R^2 representa alquilo (C_1-C_7) o fenilo (y de manera destacable alquilo (C_1-C_7));
- ❖ cada uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno;
- ❖ R^6 representa etoxilo;
- ❖ Y representa alquileno (C_1-C_6) (preferentemente $–CH_2–$, $–CH_2–CH_2–$ o $–CH_2–CH_2–CH_2–$ y más preferentemente $–CH_2–CH_2–$) y Z representa –COOH.

De acuerdo con una cuarta realización principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I_P serán tales que W representa $–NR^3–$; tales compuestos serán designados de manera colectiva como "compuestos de fórmula I_{NP}" en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones. En tal caso, los compuestos de fórmula I_{NP} preferentemente serán tales que:

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

- R^2 representa alquilo (C_1-C_7) , hidroxialquilo (C_1-C_7) , o alcoxi (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_7) y R^3 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_7) ; o

  R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno seleccionado de manera independiente de $–CH_2–$ y $–CHR^x–$, sin embargo se entiende que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un miembro $–CHR^x–$, R^x representando hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi (C_1-C_6) metilo o alcoxilo(C_1-C_6) ; o también

  R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3–triazolilo o 1,2,4–triazolilo;

- R^6 representa alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

- Y representa alquileno (C_1-C_6) o fenilalquileno y Z representa hidrógeno, –OH, –COOH, tetrazolilo o $–COOR^7$, R^7 representando alquilo (C_1-C_7).

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

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

- ❖ R^2 representa alquilo (C_1-C_7) o hidroxialquilo (C_1-C_7) y R^3 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_7) ; o

  R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno seleccionado de manera independiente de $–CH_2–$ y $–CHR^x–$, sin embargo se entiende que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un miembro $–CHR^x–$, R^x representando hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi(C_1-C_6) metilo, metoxilo o etoxilo; o también

  R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3–triazolilo o 1,2,4–triazolilo;

- ❖ uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno o metilo y el otro representa hidrógeno;

- ❖ R^6 representa alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono;

- ❖ Y representa alquileno (C_1-C_6) o fenilalquileno y Z representa –COOH.

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

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

- ❖ R^2 representa alquilo (C_1-C_7) o hidroxialquilo (C_1-C_7) y R^3 representa hidrógeno; o

  R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno seleccionado de manera independiente de $–CH_2–$ y $–CHR^x–$, sin embargo se entiende que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un miembro $–CHR^x–$, R^x representando hidroxilo o metoxilo; o también

  R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo pirazol;

- ❖ cada uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno;

- ❖ R^6 representa etoxilo;

- ❖ Y representa alquileno (C_1-C_6) (preferentemente $–CH_2–$, $–CH_2–CH_2–$ o $–CH_2–CH_2–CH_2–$ y más preferentemente $–CH_2–CH_2–$) y Z representa –COOH.

De acuerdo con una variante de dicha cuarta realización principal, los compuestos de fórmula I_{NP} serán tales que el átomo de nitrógeno del radical $–NR^3–$ no es miembro de un anillo, *i.e.* de manera que R^2 representa alquilo (C_1-C_7), hidroxialquilo (C_1-C_7) , o alcoxi (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_7); tales compuestos serán designados de manera colectiva como “compuestos de fórmula I_{NPL}” en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones.

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

- R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxilo, trifluorometilo y trifluorometoxilo;
- R^2 representa alquilo (C_1-C_7) o hidroxialquilo (C_1-C_7) y R^3 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_7) ;
- uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno o metilo y el otro representa hidrógeno;
- R^6 representa alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono;
- Y representa alquileno (C_1-C_6) o fenilalquileno y Z representa –COOH.

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

- R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxilo (y de manera destacable fenilo no sustituido);
- R^2 representa alquilo (C_1-C_7) o hidroxialquilo (C_1-C_7) (y de manera destacable hidroxialquilo (C_1-C_7)) y R^3 representa hidrógeno;
- cada uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno;
- R^6 representa etoxilo;
- Y representa alquileno (C_1-C_6) (preferentemente $–CH_2–$, $–CH_2–CH_2–$ o $–CH_2–CH_2–CH_2–$ y más preferentemente $–CH_2–CH_2–$) y Z representa –COOH.

De acuerdo con otra variante de dicha cuarta realización principal, los compuestos de fórmula I_{NP} serán tales que el átomo de nitrógeno del radical$–NR^3–$ es miembro de un anillo, *i.e.* ya sea de manera que R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno seleccionado de manera independiente de $–CH_2–$ y $–CHR^x–$, sin embargo se entiende que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un miembro $–CHR^x–$, R^x representando hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi (C_1-C_6) metilo o alcoxilo (C_1-C_6) , o tal que R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3–triazolilo o 1,2,4–triazolilo, anillo que opcionalmente puede estar sustituido con un grupo metilo; tales compuestos serán designados de manera colectiva como “compuestos de fórmula I_{NPR}” en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones.

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

- R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxilo, trifluorometilo y trifluorometoxilo;
- R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno seleccionado de manera independiente de $–CH_2–$ y $–CHR^x–$, sin embargo se entiende que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un miembro $–CHR^x–$, R^x representando hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi (C_1-C_6) metilo o alcoxilo (C_1-C_6) o

  R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3–triazolilo o 1,2,4–triazolilo;
- uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno o metilo y el otro representa hidrógeno;
- R^6 representa alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono;
- Y representa alquileno (C_1-C_6) o fenilalquileno y Z representa –COOH.

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

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

- ❖ R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno seleccionado de manera independiente de $–CH_2–$ y $–CHR^x–$, sin embargo se entiende que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un miembro $–CHR^x–$, R^x representando hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi (C_1-C_6) metilo, metoxilo o etoxilo (y in particular hidroxilo o metoxilo); o

  R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3–triazolilo o 1,2,4–triazolilo (y en particular un anillo pirazol);

- ❖ cada uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno;

- ❖ R^6 representa etoxilo;

- ❖ Y representa alquileno (C_1-C_6) (preferentemente $–CH_2–$, $–CH_2–CH_2–$ o $–CH_2–CH_2–CH_2–$ y más preferentemente $–CH_2–CH_2–$) y Z representa –COOH.

De acuerdo con una quinta realización principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I_P serán tales que W representa $–C\equiv C–$; tales compuestos serán designados de manera colectiva como “compuestos de fórmula I_{TP}” en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones. En tal caso, los compuestos de fórmula I_{TP} preferentemente serán tales que:

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

- R^2 representa hidroxialquilo (C_1-C_7) o alcoxi (C_1-C_6) alquilo(C_1-C_7) ;

- R^6 representa alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

- Y representa alquileno (C_1-C_6) o fenilalquileno y Z representa hidrógeno, –OH, –COOH, tetrazolilo o $–COOR^7$, R^7 representando alquilo (C_1-C_7).

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

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

- ❖ R^2 representa hidroxialquilo(C_1-C_7) ;

- ❖ uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno o metilo y el otro representa hidrógeno;

- ❖ R^6 representa alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono;

- ❖ Y representa alquileno o fenilalquileno y Z representa –COOH.

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

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

- ❖ R^2 representa hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono (y de manera destacable 1–hidroxi–1–metil–etil);

- ❖ cada uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno;

- ❖ R^6 representa etoxilo;

- ❖ Y representa alquileno (C_1-C_6) (preferentemente $–CH_2–$, $–CH_2–CH_2–$ o $–CH_2–CH_2–CH_2–$ y más preferentemente $–CH_2–CH_2–$) y Z representa –COOH.

Los siguientes compuestos de fórmula I son especialmente preferidos:

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–cloro–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–ciclopentiloxi–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(1–hidroxi–1–metil–etil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(6–fenil–4–pirazol–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(4–metoxi–fenil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–ciclopropil–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–2–[(4–butil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–4–carboxi–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[6–(2–fluoro–fenil)–4–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[6–(4–fluoro–fenil)–4–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–fenil–6–*o*–tolil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–fenil–6–*p*–tolil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–((*R*)–3–hidroxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–hidroxi–6'–fenil–3,4,5,6–tetrahidro–2*H*–[1,4']bipiridinil–2'–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(6–fenil–4–pirrolidin–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(2–hidroxi–etilamino)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–((*S*)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–isopropilamino–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(2–metoximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(2–hidroximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–3–ciano–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–propionil}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–3–metil–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–3–hidroxi–propionil}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–fenil–6–pirazol–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(3–hidroxi–propil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(3–hidroxi–3–metil–but–1–inil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(3–hidroxi–propil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(3–hidroxi–3–metil–butil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(4–hidroxi–ciclohexil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(6–fenil–4–fenilsulfanil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(2–hidroxi–ciclohexil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(6–fenil–4–tiofen–3–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–furan–3–il–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–isopropilsulfanil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–3–(4–carboxi–fenil)–2–{[4–(2–metoximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–propionil)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–metil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[6–fenil–4–(tetrahidro–furan–3–iloxi)–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*O*–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–cloro–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–ciclopentiloxi–6–fenil–piridin–2 carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–(1–hidroxi–1–metil–etil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–4–pirazol–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–(4–metoxi–fenil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–ciclopropil–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–butil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– 4–{(*S*)–4–*O*–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–[(*R*)–3–hidroxi–pirrolidin–1–il]–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–hidroxi–6'–fenil–3,4,5,6–tetrahidro–2*H*–[1,4']bipiridinil–2'–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–4–pirrolidin–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–(2–hidroxi–etilamino)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–((*S*)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–isopropilamino–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–(2–metoximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–(2–hidroximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–3–metil–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–fenil–6–pirazol–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–(3–hidroxi–propil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–(3–hidroxi–3–metil–but–1–inil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–(3–hidroxi–3–metil–butil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–4–fenilsulfanil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–4–tiofen–3–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–furan–3–il–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–isopropilsulfanil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–3–(4–*terc*-butoxicarbonil–fenil)–2–{[4–(2–metoximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–propionil)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–[(*S*)–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–3–(2*H*–tetrazol–5–il)–propionil]–piperazin–1–carboxílico;

– éster butílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–((*S*)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster butílico del ácido 4–((*S*)–3–hidroxi–2–{[4–((*S*)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–propionil)–piperazin–1–carboxílico;

– éster butílico del ácido 4–((*S*)–2–{[4–((*S*)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–3–metil–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster butílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[5–fluoro–4–((*S*)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

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

Los siguientes compuestos de fórmula I_P son especialmente preferidos:

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–cloro–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–ciclopentiloxi–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(1–hidroxi–1–metil–etil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(6–fenil–4–pirazol–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(4–metoxi–fenil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–ciclopropil–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–2–[(4–butil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–4–carboxi–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[6–(2–fluoro–fenil)–4–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[6–(4–fluoro–fenil)–4–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–fenil–6–*o*–tolil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–fenil–6–*p*–tolil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–((*R*)–3–hidroxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–hidroxi–6'–fenil–3,4,5,6–tetrahidro–2*H*–[1,4']bipiridinil–2'–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(6–fenil–4–pirrolidin–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(2–hidroxi–etilamino)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–((*S*)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–isopropilamino–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(2–metoximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(2–hidroximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–3–ciano–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–propionil}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–3–metil–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–3–hidroxi–propionil}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(3–hidroxi–propil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(3–hidroxi–3–metil–but–1–inil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(3–hidroxi–3–metil–butil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(4–hidroxi–ciclohexil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(6–fenil–4–fenilsulfanil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(2–hidroxi–ciclohexil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(6–fenil–4–tiofen–3–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–furan–3–il–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–isopropilsulfanil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–3–(4–carboxi–fenil)–2–{[4–(2–metoximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–propionil)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–metil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[6–fenil–4–(tetrahidro–furan–3–iloxi)–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*O*–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–cloro–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–ciclopentiloxi–6–fenil–piridin–2 carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–(1–hidroxi–1–metil–etil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–4–pirazol–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–(4–metoxi–fenil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–ciclopropil–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–butil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*O*–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–[(*R*)–3–hidroxi–pirrolidin–1–il]–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–hidroxi–6'–fenil–3,4,5,6–tetrahidro–2*H*–[1,4']bipiridinil–2'–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–4–pirrolidin–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–(2–hidroxi–etilamino)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–((*S*)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–isopropilamino–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–(2–metoximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–(2–hidroximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–3–metil–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–fenil–6–pirazol–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–(3–hidroxi–propil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–(3–hidroxi–3–metil–but–1–inil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–(3–hidroxi–3–metil–butil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–4–fenilsulfanil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–4–tiofen–3–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–furan–3–il–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–isopropilsulfanil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–((*S*)–3–(4–*terc*-butoxicarbonil–fenil)–2–{[4–(2–metoximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–propionil)–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– éster etílico del ácido 4–[(*S*)–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–3–(2*H*–tetrazol–5–il)–propionil]–piperazin–1–carboxílico;

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

Un objeto adicional de la invención son los compuestos de fórmula I_P (o de fórmula I_{CEP}) o sus sales farmacéuticamente aceptables como medicamentos.

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

Por lo tanto la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención (de manera destacable un compuesto de fórmula I_P o I_{CEP}), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable. En particular, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen a menos un compuesto de fórmula I_P (o de fórmula I_{CEP}) y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable

La producción de composiciones farmacéuticas se puede llevar a cabo de una manera que sea familiar a cualquier persona experimentada en la técnica (ver por ejemplo, Remington, *The Science y Practice of Pharmacy*, 21ª edición (2005), Parte 5, "*Pharmaceutical Manufacturing*" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos de fórmula I o I_P descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras substancias de valor farmacéutico, a una forma de administración galénica junto con materiales vehículos sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y si se desea, con ayudantes farmacéuticos.

Otro objeto más de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I o I_P (o de fórmula I_{CE} o I_{CEP}), o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la producción de un medicamento para:

- el tratamiento o la profilaxis de enfermedades incluyendo angina estable, angina inestable, infarto al miocardio, embolia (incluyendo complicaciones de aterosclerosis, notablemente ataque apoplético embólico), trombosis arterial (incluyendo complicaciones de las arterias principales de la aterosclerosis, notablemente ataque

apoplético trombótico), trombosis venosa (de manera destacable trombosis venosa profunda), trombosis secundaria a un daño vascular o a inflamación (incluyendo vasculitis, arteritis y glomerulonefritis), enfermedades oclusoras de las venas, ataques isquémicos transitorios, enfermedades vasculares periféricas, infarto al miocardio con o sin trombolisis, enfermedad mieloproliferativa, trombocitopenia, enfermedad de las células falciformes, enfermedad inflamatoria del intestino, púrpura trombocitopenia trombótica, síndrome hemolítico urémico;

- para la prevención de complicaciones trombóticas de septicemia, síndrome de distrés respiratorio del adulto, síndrome anti–fosfolípido, trombocitopenia inducida por heparina y pre–eclampsia/ eclampsia;

- para la prevención de complicaciones cardiovasculares después de ciertos procedimientos quirúrgicos (de manera destacable angioplastía coronaria similar a revascularisación (PTCA), otras cirugías de injerto vascular, endarterectomía o implantación de stent) o después de un trauma accidental;

- para la prevención del rechazo de injerto de órganos.

Más generalmente, la invención se refiere a el uso de un compuesto de fórmula I_P (o de fórmula I_{CEP}), 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 I_P (o de fórmula I_{CE} o I_{CEP}) par ala producción de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o trastornos vasculares periféricos, viscerales, hepáticos y renal–vasculares, de enfermedades o estados cardiovasculares y cerebrovasculares asociados con la agregación de plaquetas, incluyendo trombosis en humanos y en otros mamíferos.

Entre los usos mencionados anteriormente de los compuestos de fórmula I o I_P (o de fórmula I_{CE} o I_{CEP}) o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la producción de medicamentos, se prefieren los usos para la producción de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis del infarto al miocardio, la trombosis arterial (de manera destacable ataque apoplético trombótico), ataques isquémicos transitorios, enfermedad vascular periférica y angina estable e instable.

La invención se refiere además a el uso de un compuesto de fórmula I o I_P (o de fórmula I_{CE} o I_{CEP}), o de sales farmacéuticamente aceptables 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 sangre extra–corporal o de máquinas para el tratamiento de la sangre (tales como máquinas para la diálisis renal o máquinas de plasmaféresis).

La invención también se refiere a los procedimientos de tratamiento de tales trastornos, comprendiendo dichos procedimientos las administración a un paciente en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I_P (o de fórmula I_{CEP}) o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Por supuesto, las preferencias indicadas por los compuestos de fórmula I_P se aplican *mutatis mutandis* a los compuestos de fórmula I_{CEP}, de fórmula I_{BP}, de fórmula I_{OP}, de fórmula I_{SP}, de fórmula I_{NP}, de fórmula I_{NPL}, de fórmula I_{NPR}, o de fórmula I_{TP}, así como a las sales y a las sales farmacéuticamente aceptables los compuestos de fórmula I_P, fórmula I_{CEP}, de fórmula I_{BP}, de fórmula I_{OP}, de fórmula I_{SP}, de fórmula I_{NP}, de fórmula I_{NPL}, de fórmula I_{NPR}, o de fórmula I_{TP},Lo mismo se aplica a estos compuestos como medicamentos, a 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 la presente invención.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula I_P (o de fórmula I_{CEP}) pueden prepararse mediante los procesos que se describe a continuación.

Preparación de los compuestos de fórmula I_P

Abreviaturas

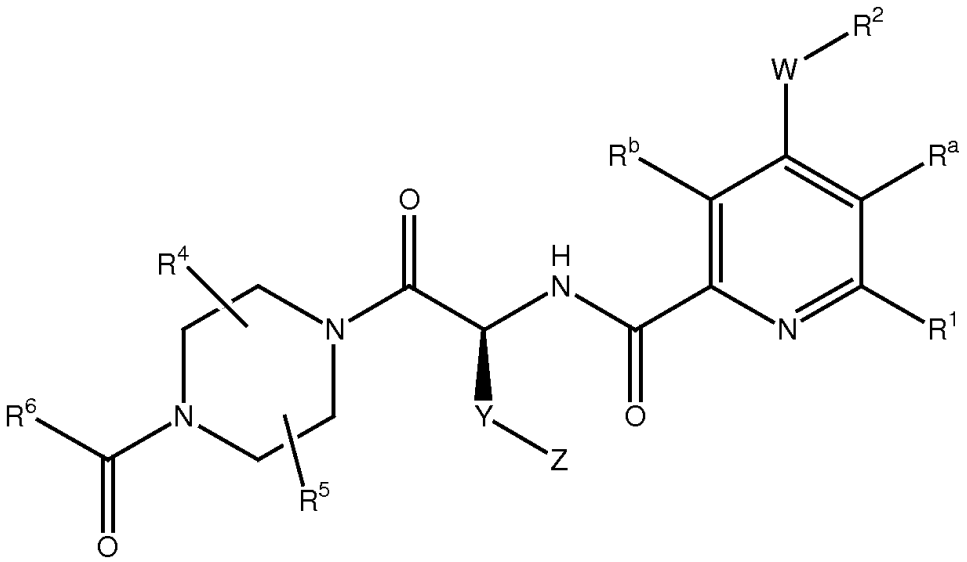
Las siguientes abreviaturas se emplean a través de la memoria descriptiva y de los ejemplos:

anh.	anhidro
Ac	acetil
aq.	acuoso
br.	amplio
BSA	albúmina de suero bovino
CC	cromatografía de columna
conc.	concentrado

DCC	1,3–diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropiletilamina
DME	1,2–dimetoxietano
DMF	*N*,*N*–dimetilformamida
EA	acetato de etilo
EDCI	*N*–(3–dimetilaminopropil)–*N*'–etilcarbodiimida (como sal HCl)
EDTA	ácido etilendiaminetetraacético
Et	etilo
Hept	heptano
Hex	hexano
HOBT	1–hidroxibenzotriazol
HV	alto vacío
MCPBA	ácido *meta*–cloroperbenzoico
Me	metilo
n–BuLi	*n*–butil litio
org.	orgánico
Pd/C	paladio en carbón
Ph	fenil
PyBOP	benzotriazol–1–il–oxi–tris–pirrolidin–fosfonio hexafluorofosfato
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBTU	*O*–benzotriazol–1–il–*N*,*N*,*N'*,*N'*–tetrametiluronio tetrafluoroborato
tBu	*terc*-butilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
TMSCN	cianida de trimetilsililo
RT	temperatura ambiente
t_R	tiempo de retención
Tris	tris–(hidroximetil)aminometano

Rutas generales de preparación

En el contexto de “rutas de preparación generales” que se tratan a continuación, los compuestos de fórmula I se definen del siguiente modo:



I

en el que

R^1 representa un halógeno o un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3–triazolilo o 1,2,4–triazolilo, anillo que puede estar substituido con un grupo metilo, o también R^1 representa fenilo opcionalmente substituido 1 a 3 veces (preferentemente opcionalmente substituido una o dos veces y más preferentemente opcionalmente substituido una vez) mediante substituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxilo, trifluorometilo y trifluorometoxilo;

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

W representa –O– o –S– y R^2 representa alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo; o

W representa $–NR^3–$, R^2 representa alquilo, hidroxialquilo, o alcoxialquilo y R^3 representa hidrógeno o alquilo; o

W representa –C≡C– y R^2 representa hidroxialquilo o alcoxialquilo; o

W representa $–NR^3–$ y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno seleccionado de manera independiente de $–CH_2–$ y $–CHR^x–$, sin embargo se entiende que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un miembro $–CHR^x–$, R^x representando hidroxilo, hidroximetilo, alcoximetilo o alcoxilo; o también

W representa $–NR^3–$ y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3–triazolilo o 1,2,4–triazolilo, anillo que opcionalmente puede estar substituido con un grupo metilo;

R^a representa hidrógeno o flúor y R^b representa hidrógeno, o R^a representa hidrógeno y R^b representa alcoxilo;

cada uno de R^4 y R^5 representa de manera independiente hidrógeno o metilo;

R^6 representa alcoxilo; e

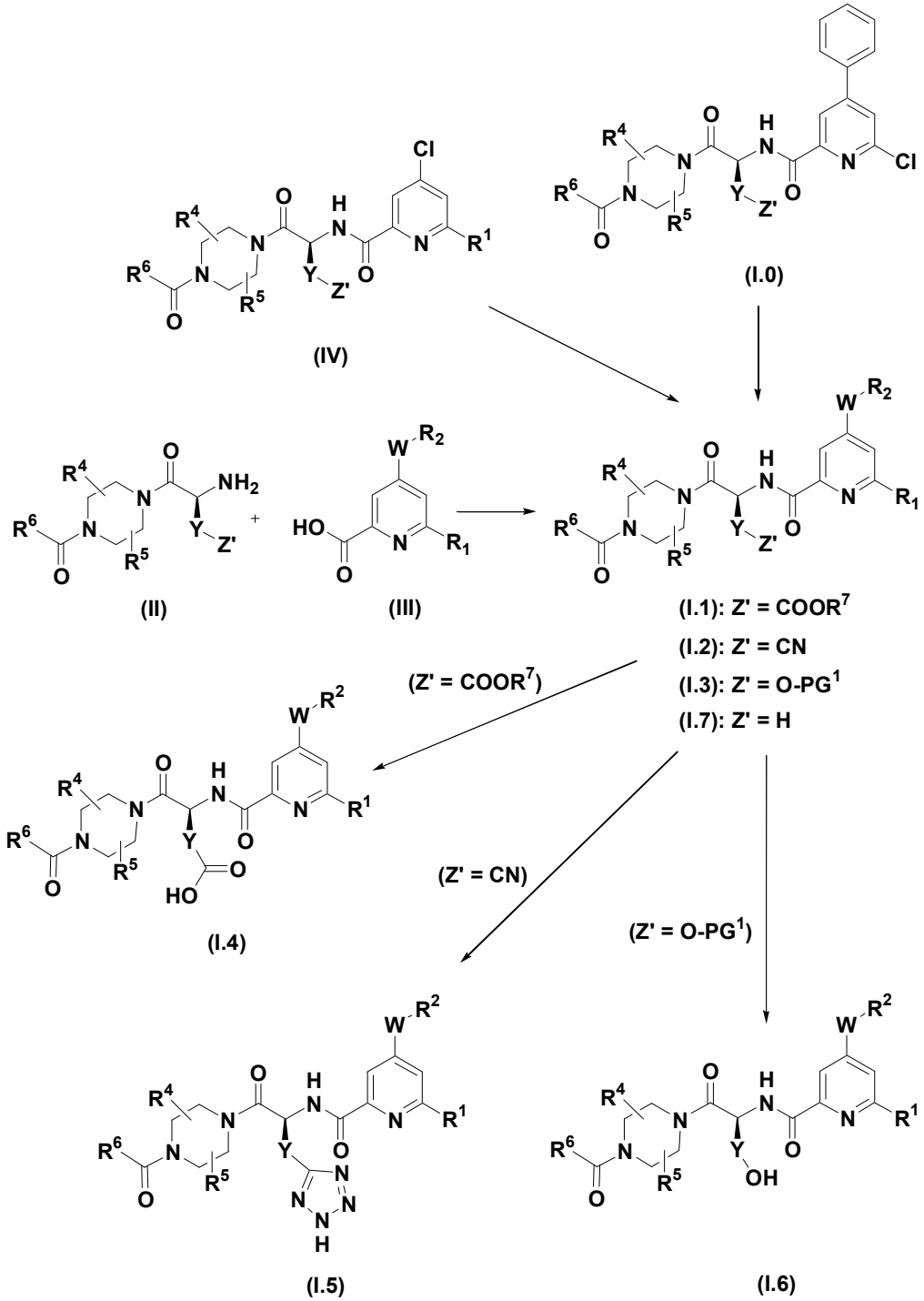
Y representa alquileno o fenilalquileno, y Z representa hidrógeno, –OH, –COOH, ciano, tetrazolilo o $–COOR^7$, R^7 representando alquilo;

entendiéndose que:

- cuando R^1 representa un halógeno, entonces W y R^2 no son tales que W representa un enlace y R^2 representa hidrógeno o halógeno, y
- cuando R^a representa flúor entonces: i) R^1 representa fenilo opcionalmente substituido una vez con flúor, metilo, metoxilo, trifluorometilo o trifluorometoxilo, ii) W no representa –O– o –S–, y iii) si W es un enlace, entonces R^2 no representa hidrógeno.

Preparación de los compuestos de fórmula I en los cuales tanto R^a como R^b son hidrógeno

Los diversos compuestos de fórmula I en los cuales tanto R^a como R^b son hidrógeno pueden prepararse empleando las rutas generales que se resumen en el esquema 1 dado a continuación.



Esquema 1

Los compuestos de fórmula I en los cuales tanto R^a como R^b son hidrógeno y Z representa $COOR^7$ (*i.e.* los compuestos de fórmula I.1 en los cuales W, Y, R^1, R^2, R^4, R^5 y R^6 son tal como se los define en la formula I y Z' representa $COOR^7$), en donde tanto R^a como R^b son hidrógeno y Z representa CN (*i.e.* los compuestos de fórmula I.2 en los cuales W, Y, R^1, R^2, R^4, R^5 y R^6 son tal como se los define en la formula I y Z' representa CN), en donde tanto R^a y R^b son hidrógeno y Z representa O–PG^1, siendo PG^1 un grupo protector adecuado para una función alcohol (*i.e.* los compuestos de fórmula I.3 en donde W, Y, R^1, R^2, R^4, R^5 y R^6 son tal como se los define en la formula I y Z' representa O–PG^1) o en donde tanto R^a y R^b son hidrógeno y Z representa hidrógeno (*i.e.* los

compuestos de fórmula I.7 en los cuales W, Y, R^1, R^2, R^4, R^5 y R^6 son tal como se los define en la formula I y Z' representa hidrógeno) pueden prepararse (Esquema 1) mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula II en el cual R^4, R^5, R^6, Y y Z' tienen los mismos significados que en la formula I.1, I.2, I.3 o I.7 con un compuesto de fórmula III en el cual W, R^1 y R^2 tienen los mismos significados que en la fórmula I.1, I.2, I.3 o I.7, empleando procedimientos estándar de acoplamiento de péptidos tales como HOBT, EDCI, DCC, benzotriazol–1–il–oxi–tris–pirrolidio–fosfonio hexafluorofosfato, benzotriazol–1–il–oxi–tris–(dimetilamino)–fosfonium hexafluorofosfato, 2–(1*H*–benzotriazol–1–il)–1,1,3,3–tetrametilo uronio tetrafluoroborato, opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como TEA, DIPEA o *N*–metilmorfolina y en un solvente adecuado tal como DCM, THF o DMF, preferentemente a una temperatura aproximadamente la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula I.4 pueden entonces obtenerse (Esquema 1) mediante hidrólisis de los compuestos de fórmula I.1 correspondientes en los cuales Z' es $–COOR^7$ (siendo R^7 alquilo) bajo condiciones estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

Los derivados tetrazol de fórmula I.5 pueden prepararse (Esquema 1) mediante la conversión de los derivados ciano correspondientes de fórmula I.2 en los cuales Z' es –CN empleando la metodología bien conocida con azida de sodio, opcionalmente en presencia de dibromuro de zinc.

Los compuestos de fórmula I.6 pueden prepararse (Esquema 1) mediante la desprotección de los correspondientes compuestos de fórmula I.3 en los cuales Z' es $–O–PG^1$ y PG^1 es un grupo protector adecuado para una función alcohol. Los grupos de protección de una función alcohol adecuados y los procedimientos de protección y desprotección son bien conocidos por los expertos en la técnica (ver notablemente "*Protective groups in organic synthesis*", Greene T. W. y Wuts P. G. M., Wiley–Interscience, 1999).

De manera alternativa, los compuestos de fórmula I.1, I.2 o I.3 en los cuales R^1 es sin embargo diferente de halógeno se pueden obtener tal como se describe anteriormente.

Los compuestos de fórmula IV (en los cuales R^1 tienen el mismo significado que en la fórmula I.1, I.2 o I.3 a excepción de que no sea halógeno y los demás símbolos son tal como se define en la fórmula I.1, I.2 o I.3) pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula I.1, I.2 o I.3 en el cual W es $–NR^3–$ mediante reacción de substitución aromática con una amina de fórmula HNR^2R^3, llevándose a cabo la reacción en un aparato de microondas, preferentemente a una temperatura entre 160 °C y 180 °C, en un solvente adecuado tal como THF, MeCN o DMF.

Los intermedios de fórmula IV también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula I.1, I.2 o I.3 en el cual W es –O– mediante reacción de substitución aromática con un alcohol de fórmula HOR^2 en presencia de una base adecuada tal como NaH, llevándose a cabo la reacción en un solvente adecuado tal como THF, MeCN o DMF y preferentemente calentando entre 50 °C y 80 °C.

Los intermedio de fórmula IV también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula I.1, I.2 o I.3 en los cuales W es –S– mediante reacción de substitución aromática con un tiol de fórmula HSR^2 en presencia de una base adecuada tal como NaH, llevándose a cabo la reacción en un solvente adecuado tal como THF, MeCN o DMF y preferentemente aproximadamente la temperatura ambiente.

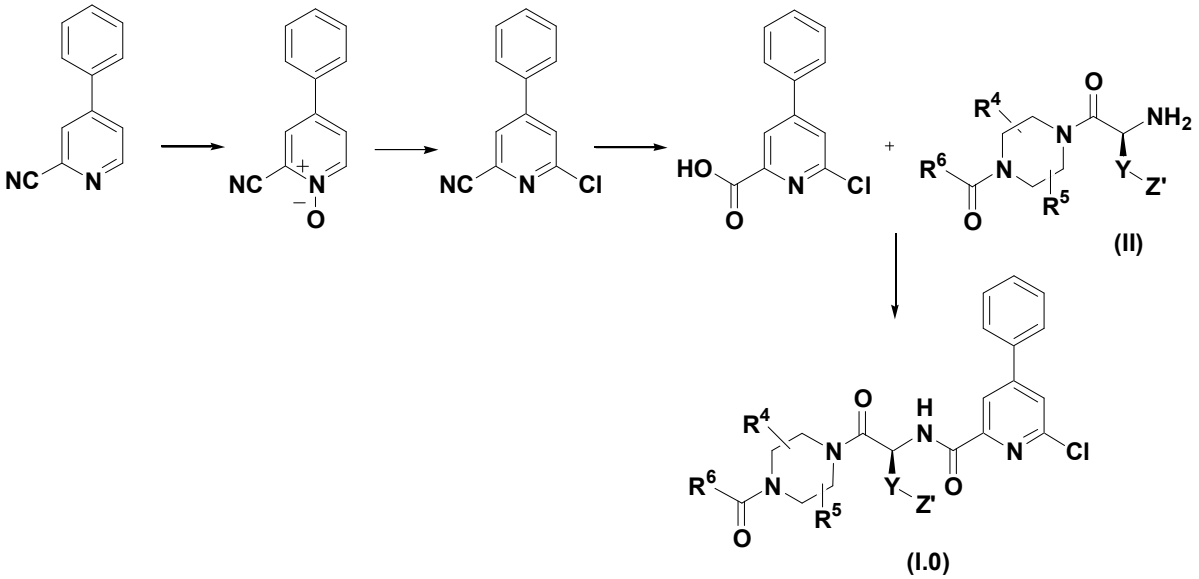
Los intermedios de fórmula IV también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula I.1, I.2 o I.3 en donde W es un enlace, empleando un reactivo de fórmula $R^2–B–(OR)_2$, R siendo hidrógeno o alquilo, empleando condiciones estándar para una reacción de Suzuki, y preferentemente un ácido borónico o un derivado éster en presencia de una base adecuada tal como Na_2CO_3 o K_2CO_3 acuosos en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como tetrakis(trifenilfosfin) paladio o tris–(dibencilidenaceton)–dipaladio, opcionalmente en presencia de un ligando tal como PPh_3, en un solvente adecuado tal como DME, EtOH o tolueno, y preferentemente calentando entre 90 °C y 110 °C.

Los intermedios de fórmula IV también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula I.1, I.2 o I.3 en donde W es un enlace, empleando un reactivo de fórmula $R^2–Sn–(Bu)_3$, empleando condiciones estándar para una reacción de Stille, y preferentemente un derivado de tetrahidruro de estaño (*stannane*) en presencia de un catalizador adecuado de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfin)paladio, en un solvente adecuado tal como tolueno, y preferentemente calentando entre 110 °C y 130 °C.

Los intermedios de fórmula IV también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula I.1, I.2 o I.3 en los cuales W es $–C≡C–$, empleando un reactivo de fórmula $R^2–C≡CH$, empleando condiciones estándar para una reacción de Sonogashira, y preferentemente un derivado de alquino en presencia de una base adecuada tal como NEt_3, en presencia de un catalizador adecuado de paladio tal como bis–(trifenilfosfin) paladio(II)–dicloruro, en presencia de un catalizador adecuado de cobre tal como CuI, en un solvente adecuado tal como DMF, y a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula I.1, I.2 o I.3 en los cuales W es $–C≡C–$ pueden ser reducidos en presencia de un catalizador adecuado tal como níquel Raney, en un solvente adecuado tal como MeOH, a una temperatura preferentemente aproximadamente la temperatura ambiente y bajo hidrógeno para permitir la preparación de compuestos particulares de fórmula I.1, I.2 o I.3 en los cuales W es un enlace.

En el caso particular en el cual W representa un enlace y R^2 es fenilo, los compuestos de fórmula I.1, I.2 o I.3 pueden obtenerse mediante la conversión del compuesto de fórmula I.0 empleando los mismos procedimientos que aquellos descritos anteriormente para los compuestos de fórmula IV.

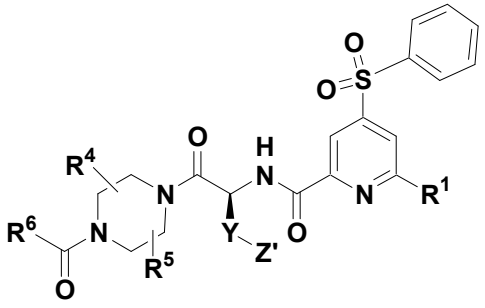
Los compuestos de fórmula I.0 pueden obtenerse según se resume en el esquema 1*a* dado a continuación.



Esquema 1*a*

4–fenil–piridin–2–carbonitrilo es fácilmente accesible empleando un procedimiento de la literatura (*J. Org. Chem.* (1992), 57, 6020–6025). Se lo puede oxidar empleando condiciones estándar para la oxidación de una piridina, empleando agentes estándar de oxidación tales como MCPBA, en un solvente adecuado tal como DCM, y a una temperatura entre la temperatura ambiente y 40 °C. El derivado óxido de obtenido de esta manera puede entonces ser clorinado empleando condiciones estándar (por ejemplo, fosforil cloruro a reflujo). El grupo ciano puede ser además hidrolizado empleando condiciones estándar (por ejemplo, ácido clorhídrico concentrado a reflujo). El derivado cloropiridina puede ser acoplado a los compuestos de fórmula II tal como se define anteriormente, empleando los mismos procedimientos de acoplamiento estándar que aquellos descritos anteriormente para la reacción de acoplamiento que involucra los compuestos de fórmulas II y III, produciendo los compuestos de fórmula (I.0).

En casos particulares, el intermedio de fórmula IV puede ser reemplazado por un intermedio de fórmula V



V

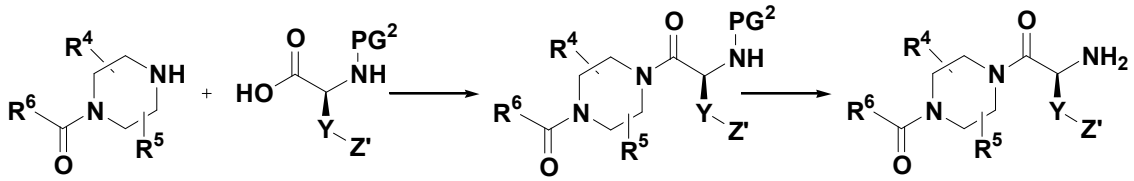
que porta un fenilsulfonilo en lugar de un cloro como grupo saliente.

Preparación de diversos intermedios de síntesis

Preparación de los compuestos de fórmula II

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse (Esquema 2) mediante el acoplamiento de los derivados piperazina de fórmula VI en los cuales R^4, R^5 y R^6 tienen los mismos significados que en la fórmula II con los compuestos de fórmula VII en los cuales Y y Z' tienen los mismos significados que en la fórmula II y PG^2 es un grupo protector adecuado para una función amina, empleando los mismos procedimientos estándar de acoplamiento de péptido que aquellos descritos anteriormente para el la reacción de acoplamiento que involucra los compuestos de

fórmulas II y III. Los intermedios resultantes de fórmula VIII pueden ser desprotegidos empleando procedimientos estándar (ver por ejemplo, "*Protective groups in organic synthesis*", Greene T. W. y Wuts P. G. M., Wiley–Interscience, 1999) para producir los compuestos de fórmula II.

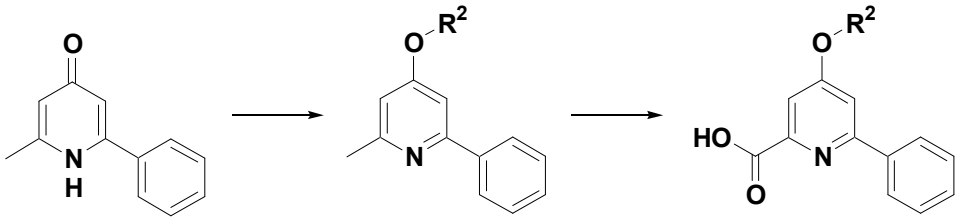


(VI) (VII) (VIII) (II)

Esquema 2

Preparación de los compuestos de fórmula III

Los derivados carboxipiridina de fórmula III en los cuales W representa un átomo de oxígeno y R^1 es fenilo pueden prepararse según se resume en el Esquema 3 dado a continuación.

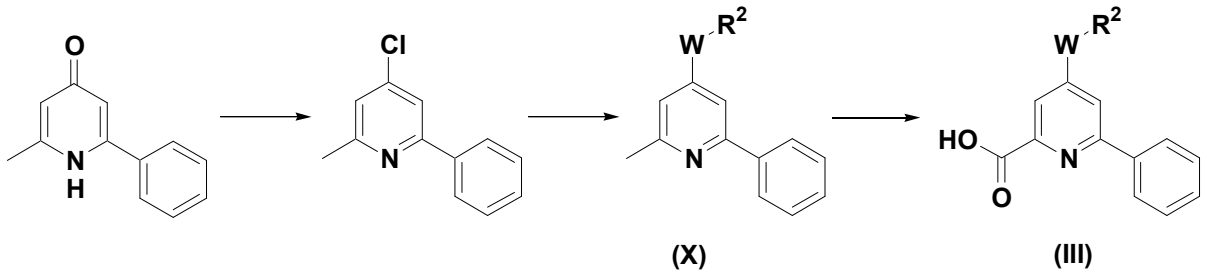


(IX) (III)

Esquema 3

La materia prima 2–metil–6–fenil–1*H*–piridin–4–ona es fácilmente accesible empleando un procedimiento de la literatura (*J. Med. Chem.* (2004), 47, 4277–4285). Se la puede alquilar empleando un reactivo de fórmula R^2–Hal (en donde Hal es Cl, Br o I), en presencia de una base adecuada tal como Na_2CO_3, K_2CO_3 o Cs_2CO_3, en un solvente adecuado tal como MeCN, THF o DMF, y a una temperatura preferentemente entre temperatura ambiente y 70 °C. El intermedio de fórmula IX así obtenido pueden entonces ser oxidado empleando procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica, preferentemente mediante su reflujo en piridina en presencia de SeO_2.

De manera alternativa, los derivados carboxipiridina de fórmula III en donde W representa un enlace y R^2 representa arilo, heteroarilo o pirazol pueden prepararse según se resumen en el Esquema 3*a* dado a continuación.



(X) (III)

Esquema 3*a*

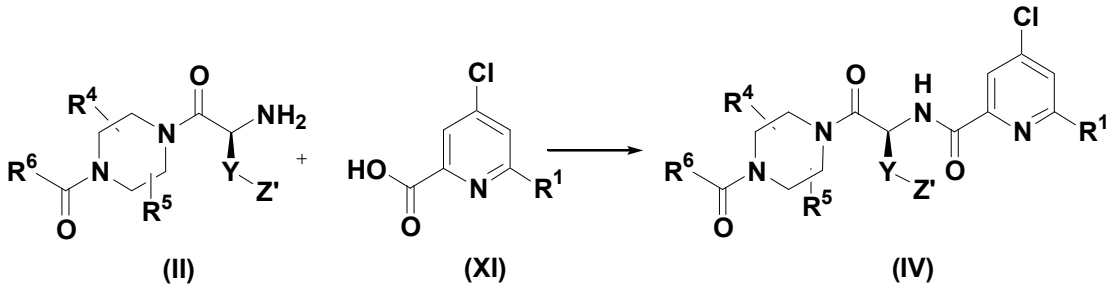
De acuerdo con esta ruta alternativa, 2–metil–6–fenil–1*H*–piridin–4–ona es clorinada para producir 4–cloro–2–metil–6–fenil–piridina empleando condiciones estándar (por ejemplo, fosforil cloruro a reflujo). 4–cloro–2–metil–6–fenil–piridina pueden entonces ser substituida (substitución aromática nucleofílica) mediante pirazol en presencia de una base tal como NaH, en un solvente adecuado tal como THF o DMF y calentando a una temperatura preferentemente entre 80 °C y 120 °C. El compuesto resultante de fórmula X pueden entonces ser oxidado hasta un compuesto de fórmula III empleando los mismos procedimientos que aquellos descritos anteriormente para la reacción de oxidación de los compuestos de fórmula IX.

De manera alternativa, 4–cloro–2–metil–6–fenil–piridina también pueden ser convertida en un compuesto de fórmula X en donde W es un enlace empleando un reactivo de fórmula R^2–B–$(OR)_2$, R siendo hidrógeno o alquilo, empleando las mismas condiciones estándar para una reacción de Suzuki que aquellas descritas anteriormente para la reacción de Suzuki que involucra los compuestos de fórmula IV.

Además, 4–cloro–2–metil–6–fenil–piridina también puede ser convertida en ácido 4–cloro–6–fenil–piridin–2–carboxílico empleando los mismos procedimientos que aquellos descritos anteriormente para la reacción de oxidación de los compuestos de fórmula IX. el ácido 4–cloro–6–fenil–piridin–2–carboxílico pueden entonces ser convertido en un compuesto de fórmula III en donde W es $–NR^3–$, empleando una amina de fórmula HNR^2R^3, empleando las mismas condiciones que aquellas descritas anteriormente para la substitución aromática nucleofílica de los compuestos de fórmula IV.

Preparación de los compuestos de fórmula IV

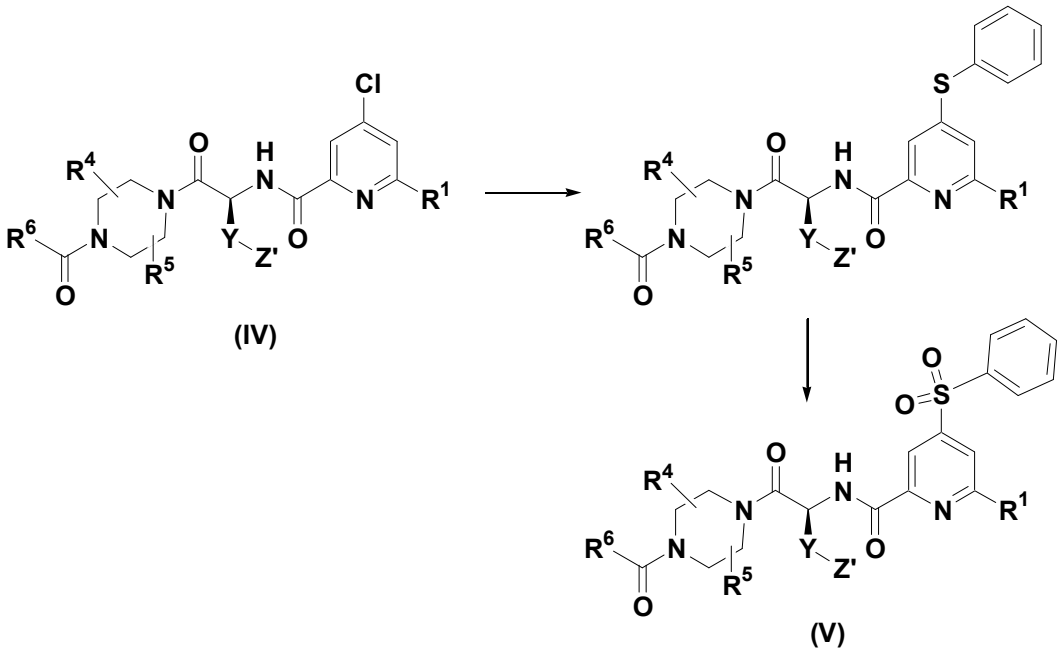
Los compuestos de fórmula IV pueden obtenerse (Esquema 4) mediante el acoplamiento de los compuestos de fórmula II con los derivados cloropiridina de fórmula XI en los cuales R^1 tiene el mismo significado que en la fórmula IV, empleando los mismos procedimientos estándar de acoplamiento que aquellos descritos anteriormente para la reacción de acoplamiento que involucra los compuestos de fórmulas II y III, y preferentemente empleando PyBOP.



Esquema 4

Preparación de los compuestos de fórmula V

Los compuestos de fórmula V pueden prepararse según se resumen en el Esquema 5 a continuación.

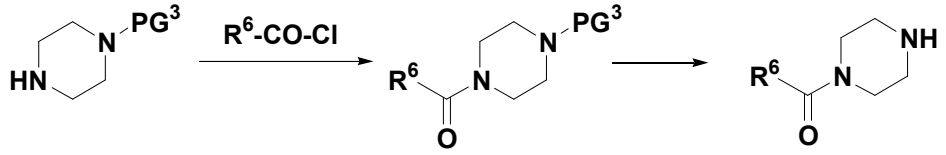


Esquema 5

De acuerdo con lo anterior, el intermedio tiol requerido (que es un compuesto de fórmula I en donde W es –S– y R^2 es fenilo) puede ser obtenido a partir del compuesto de fórmula IV empleando el método descrito anteriormente para la preparación de los compuestos de fórmula I.1, I.2 o I.3 en donde W es –S– y entonces ser oxidado hasta el compuesto de fórmula V empleando agentes de oxidación estándar tales como MCPBA, en un solvente adecuado tal como DCM, y a una temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente.

Preparación de los compuestos de fórmula VI

Se deben distinguir tres situaciones para la preparación de los compuestos de fórmula VI, a sabes los casos en los cuales R^4 y R^5 son ambos hidrógeno (Esquema 5), los casos en los cuales uno de entre R^4 y R^5 es hidrógeno mientras el otro es metilo (Esquema 5*a*) y eventualmente los casos en los cuales R^4 y R^5 son ambos metilo.

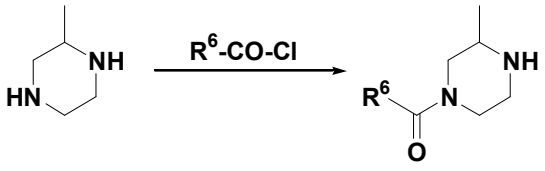


(XII) **(XIII)** **(VI)**

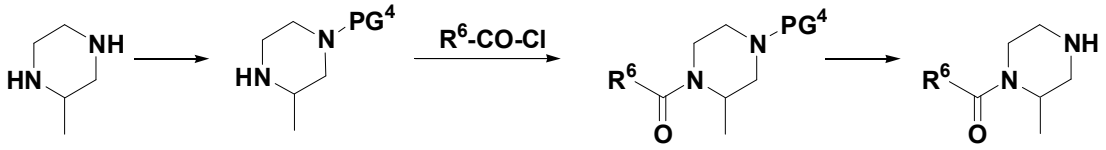
Esquema 6

Los compuestos de fórmula VI en los cuales R^4 y R^5 son ambos hidrógeno pueden prepararse (Esquema 6) mediante la reacción del derivado piperazina de fórmula XII (en donde PG^3 es un grupo protector adecuado para una función amina) con el ácido clorhídrico de fórmula R^6–CO–Cl (en donde R^6 tiene el mismo significado que en la fórmula VI) en presencia de una base adecuada tal como NEt_3, DIPEA, *N*–metilmorpholine, en un solvente adecuado tal como DCM, THF o DMF, a una temperatura preferentemente aproximadamente la temperatura ambiente. Los intermedios de fórmula XIV son convertidos en los compuestos de fórmula VIII mediante la salida o corte del grupo protector PG^3 empleando condiciones estándar para la desprotección de aminas, y preferentemente Pd/C en un solvente adecuado tal como MeOH, EtOH, THF o EA, o TFA o ácido clorhídrico en un solvente adecuado tal como DCM, Et_2O, dioxano o EA.

Los dos casos en los cuales uno de entre R^4 y R^5 es hidrógeno mientras que el otro es metilo son tratados en el Esquema 6*a* a continuación.



(VI.1)



(XIV) **(XV)** **(VI.2)**

Esquema 6*a*

Los compuestos de fórmula VI.1 pueden prepararse (parte superior del Esquema 6*a*) mediante acoplamiento directo con un derivado cloro de fórmula R^6–CO–Cl. Para obtener los compuestos de fórmula VI.2 (parte inferior del Esquema 6*a*), se debe llevar a cabo en primer lugar una protección con un grupo protector de amina PG^4. El intermedio de fórmula XIV así obtenido es entonces acoplado con el ácido clorhídrico de fórmula R^6–CO–Cl y el producto del acoplamiento de fórmula XV es entonces desprotegido tal como se describe anteriormente para los compuestos de fórmula XIII.

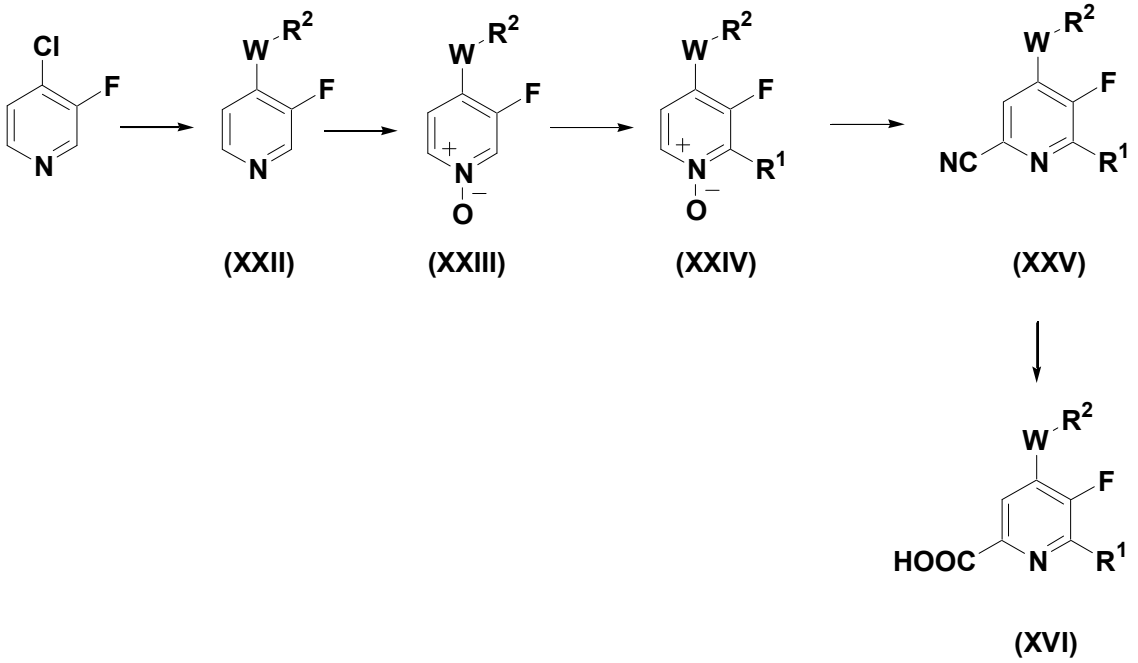
Para el caso particular en el cual R^4 y R^5 son ambos metilo, la piperazina disubstituida puede ser acoplada al ácido clorhídrico de fórmula R^6–CO–Cl de acuerdo con un procedimiento descrito por Bishop M. J., *et al.* en *J. Med. Chem.* (2003), 623–633, produciendo el derivado piperazina correspondiente de fórmula VI.

Preparación de compuestos de fórmula VII

Si no se los encuentra disponibles en el comercio, estos compuestos pueden prepararse de acuerdo con procedimientos estándar por los expertos en la técnica a partir de compuestos disponibles en el comercio.

Preparación de compuestos de fórmula XVI

Los compuestos de fórmula XVI pueden obtenerse según se resumen en el Esquema 7 dado a continuación.



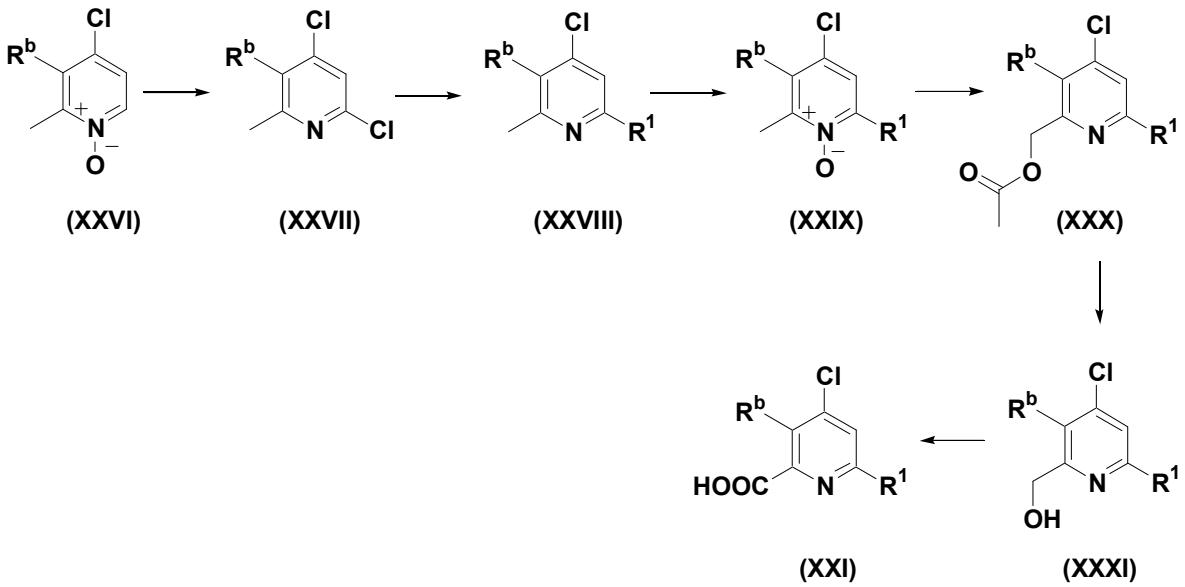
Esquema 7

4–cloro–3–fluoropiridina puede ser convertida (Esquema 7) en un compuesto de fórmula XXII en donde W es $–NR^3–$, empleando una amina de fórmula HNR^2R^3, empleando las mismas condiciones que aquellas descritas anteriormente para la substitución aromática nucleofílica de los compuestos de fórmula IV. De manera alternativa, 4–cloro–3–fluoropiridina también pueden ser convertida en un compuesto de fórmula XXII en donde W es un enlace empleando un reactivo de fórmula $R^2–B–(OR)_2$, siendo R hidrógeno o alquilo y R^2 siendo arilo, empleando las mismas condiciones estándar para una reacción de Suzuki que aquellas descritas anteriormente para los compuestos de fórmula IV. Además, 4–cloro–3–fluoropiridina también pueden ser convertido en un compuesto de fórmula XXII en donde W es un enlace, empleando un reactivo de fórmula $R^2–Sn–(Bu)_3$, R^2 siendo alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o cicloalquilo, empleando las mismas condiciones estándar para una reacción de Stille que aquellas descritas anteriormente para los compuestos de fórmula IV. Aún más, 4–cloro–3–fluoropiridina también puede ser convertida en un compuesto de fórmula XXII en donde W es –C≡C–, empleando un reactivo de fórmula $R^2–C≡CH$, empleando las mismas condiciones estándar para una reacción de Sonogashira tal como aquellas descritas anteriormente para los compuestos de fórmula IV.

El intermedio de fórmula XXII puede ser oxidado empleando condiciones estándar para la oxidación de una piridina que aquellas descritas anteriormente para 4–cloro–3–fluoropiridina. El derivado piridina oxidada de fórmula XXIII así obtenida puede ser convertida en un compuesto de fórmula XXIV empleando $Br–R^1$, empleando las mismas condiciones estándar que aquellas descritas anteriormente para los compuestos de fórmula XVIII. El compuesto de fórmula XXIV puede entonces ser convertido en un compuesto de fórmula XXV empleando las mismas condiciones estándar para la introducción de un grupo ciano que aquellas descritas anteriormente para los compuestos de fórmula XXX, empleando sin embargo cloruro de dimetilcarbamoilo en lugar de cloruro de acetilo. El compuesto de fórmula XVI pueden entonces ser obtenido empleando condiciones estándar para la hidrólisis de un grupo ciano (por ejemplo, ácido clorhídrico concentrado a reflujo).

Preparación de los compuestos de fórmula XXI

Los compuestos de fórmula XXI pueden obtenerse según se resumen en el Esquema 8 dado a continuación.

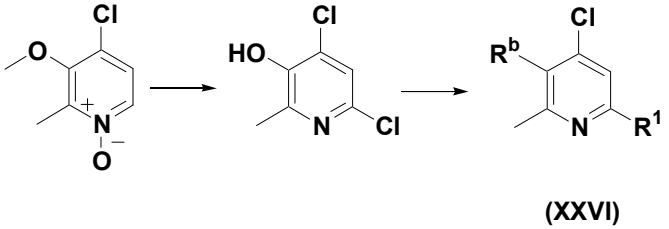


Esquema 8

Los compuestos de fórmula XXVI pueden ser convertidos en compuestos de fórmula XXVII mediante su reflujo en $POCl_3$. Los compuestos de fórmula XXVIII pueden obtenerse empleando las mismas condiciones que aquellas descritas anteriormente para la reacción de Suzuki de los compuestos de fórmula IV, empleando un reactivo de fórmula R^1–B–$(OH)_2$. Los compuestos de fórmula XXIX pueden entonces ser preparados empleando las mismas condiciones estándar que aquellas descritas anteriormente para la reacción de oxidación de piridina de 4–fenil–piridin–2–carbonitrilo. Los compuestos de fórmula XXX pueden entonces ser obtenidos mediante calentamiento en anhídrido acético, preferentemente a 120 °C. La hidrólisis de los compuestos de fórmula XXX puede ser conseguida empleando condiciones estándar para una reacción de corte de éster (por ejemplo, NaOH en $MeOH/H_2O$). Los intermedios de fórmula XXXI así obtenidos pueden entonces ser oxidados en los ácido de fórmula XXI empleando agentes de oxidación estándar tales como $KMnO_4$, preferentemente en presencia de una base tal como NaOH, en un solvente adecuado tal como dioxano.

Preparación de los compuestos de fórmula XXVI

Los compuestos de fórmula XXVI pueden obtenerse según se resumen en el Esquema 9 dado a continuación.



Esquema 9

4–cloro–3–metoxi–2–metilpiridina *N*–oxido puede ser convertido en 4–cloro–3–hidroxi–2–metilpiridina *N*–oxido mediante el uso de reactivos estándar para la reacción de demetilación tal como BBr_3, en un solvente adecuado tal como DCM, a una temperatura adecuada entre 0 °C y la temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula XXVI pueden entonces ser obtenidos empleando las mismas condiciones estándar una reacción de alquilación que aquellas descritas anteriormente para los compuestos de fórmula III en los cuales W representa un átomo de oxígeno, empleando un reactivo de fórmula R'^b–Hal (en donde Hal es Cl, Br o I), R'^b siendo un grupo alquilo tal como $OR'^b = R^b$.

En los siguientes ejemplos se describen realizaciones particulares de la invención, las que sirven para ilustrar la invención en más detalle sin limitar su alcance en ninguna forma.

Ejemplos

Procedimientos de caracterización empleados

Los tiempos de retención CL-EM se han obtenido empleando las siguientes condiciones de elución:

A) CL-EM (A):

Se emplea una columna X–terra® (MS C18 5 μm, 4,6 x 50mm). Los dos solventes de elución son los siguientes: Solvente A = agua + ácido fórmico al 0,06%; Solvente B = acetonitrilo + 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 eluyente en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en la tabla a continuación (empleándose un gradiente lineal entre dos puntos consecutivos):

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

B) CL-EM (B):

Se emplea una columna Zorbax® (Agilent SB acuoso 5 μm, 4,6 x 50mm). Los dos solventes de elución son los siguientes: Solvente A = agua + 0,04% TFA; Solvente B = acetonitrilo. 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 (empleándose un gradiente lineal entre dos puntos consecutivos):

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

Procedimientos de CL-EM preparativa empleados:

La purificación mediante CL-EM preparativa se lleva a cabo empleando las condiciones descritas a continuación.

Se emplea una columna Zorbax® (PrepHT SB.Aq 5mm, 21,2 x 50mm).). Los dos solventes de elución son los siguientes: Solvente A = agua + ácido fórmico al 0,2%; Solvente B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0,2%. La tasa de flujo del eluyente es de 95 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 (empleándose un gradiente lineal entre dos puntos consecutivos):

I) CL-EM preparativa (I):

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

II) CL-EM preparativa (II):

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

III) CL-EM preparativa (III):

t (min)	0	0,6	3,3	3,9	4,5	5,1	5,2	6

Solvente A (%)	68,5	68,5	42	42	0	0	68,5	68,5
Solvente B (%)	31,5	31,5	58	58	100	100	31,5	31,5

IV) CL-EM preparativa (IV):

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

V) CL-EM preparativa (V):

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

Ejemplo 1: éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(4–cloro–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

1.1. (Z)–4–fenilamino–pent–3–en–2–ona:

Una solución de 2,4–pentadiona (7,2 ml), anilina (7,65 ml) y una cantidad catalítica de ácido para–toluensulfónico monohidrato (665 mg) en tolueno (70 ml) se somete a reflujo durante 8 horas en un balón de fondo redondo equipado con un aparato Dean Stark y un condensador. La solución se concentra a sequedad y el producto crudo se purifica mediante CC (Hept/EA 8:2, luego 7:3) para producir 6,74 g del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,88 min; $[M+H]^+$: 176,3.

1.2. 2–metil–6–fenil–4(1H)–piridinona:

A una solución de 2,2,6,6–tetrametilpiperidina (18,2 ml) en THF (160 ml) a –78 °C se agrega n–BuLi gota a gota (43 ml, solución 2,5 M en Hex). Después de la adición, la mezcla de reacción se agita durante 30 min a –78 °C. A esta solución se agrega el intermedio 1.1 (6,17 g) en THF (20 ml) a –78 °C. Después de la adición, se mantiene la agitación durante 30 min. Una solución de benzonitrilo (4,67 ml) en THF (20 ml) a –78 °C se agrega gota a gota. Después de la adición, la mezcla se entibia lentamente hasta –50 °C y se agita durante 20 min. La solución se vierte en HCl acuoso al 10% (200 ml), se agita durante 45 min a temperatura ambiente y se neutraliza con NaOH acuoso hasta pH 9–10. La fase orgánica se separa, la fase acuosa se extracta dos veces con EA y las fases orgánicas combinadas se secan empleando $MgSO_4$. Mediante CC (Hept/EA 1:1, luego DCM/MeOH 95:5, luego DCM/MeOH 8:2) obteniéndose 1,96 g del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,62 min; $[M+H]^+$: 186,2.

1.3. 4–cloro–2–metil–6–fenil–piridina:

El intermedio 1.2 (1,68 g) se suspende en $POCl_3$ (12 ml) y se calienta a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se vierte cuidadosamente en agua fría a hielo y se extracta con DCM. LA fase acuosa se neutraliza con Na_2CO_3 y se lava con EA. Las fases orgánicas combinadas se secan empleando Na_2SO_4 y se retiran mediante evaporación para producir 1,75 g del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,81 min; $[M+H]^+$: 204,2.

1.4. ácido 4–cloro–6–fenil–piridin–2–carboxílico:

Una solución del intermedio 1.3 (950 mg) y SeO_2 (776 mg) en dioxano (20 ml) se calienta a reflujo durante 5 días. La mezcla de reacción se filtra empleando Celite y evaporada. El producto crudo se disuelve en EtOH/H_2O (1:1, 140 ml), y NaOH (1,73 g) seguido de la adición de $AgNO_3$ (2,30 g). La mezcla de reacción se agita durante 2 h a temperatura ambiente, y luego se acidifica con HCl acuoso (1 N). Después de filtración a través de Celite, el solvente orgánico se retira en *vacuo*. La fase acuosa se extracta con EA, se seca empleando $MgSO_4$ y se retira mediante evaporación. El compuesto deseado (0,88 g) se emplea sin mayor purificación.

CL-EM (B): t_R = 0,89 min; $[M+H]^+$: 234,2.

1.5. Éster etílico del ácido 4–((S)–2–benciloxicarbonilamino–4–terc-butoxicarbonil–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

A una solución de Z–(L)Glu(OtBu)–OH (5 g) en DCM/THF (1:1, 42 ml) se agregan, a temperatura ambiente, HOBT (2,5 g) y EDCI (3,1 g). Después de 15 min de agitación a temperatura ambiente, se agrega 1–etoxicarbonilpiperazina (2,6 g) y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregan 150 ml de EA y 60 ml de una solución de $NaHCO_3$ a la mezcla de reacción y las fases se separan. La fase orgánica se lava con una solución acuosa de $NaHSO_4$ (1 M) y con solución salina, se seca empleando Na_2SO_4 y se retira mediante evaporación. después de secado a alto vacío, se obtienen 7 g del compuesto deseado.

CL-EM (A): t_R = 1,12 min; $[M+H]^+$: 478,12.

1.6. Éster etílico del ácido 4–((S)–2–amino–4–terc-butoxicarbonil–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

El intermedio 1.5 (7 g) se hidrogena en EtOH (17 ml) con Pd/C (10%, 350 mg) durante 24 h. La mezcla se filtra a través de Celite y se evapora. Mediante secado a alto vacío se obtienen 5,3 g del compuesto deseado.

CL-EM (A): t_R = 0,66 min; $[M+H]^+$: 344,06.

1.7 Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–O–terc-butoxicarbonil–2–[(4–cloro–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

A una solución del intermedio 1.4 (900 mg) en DCM (30 ml) se agrega PyBOP (2,2 g), y la mezcla de reacción se agita durante 10 min a temperatura ambiente. Se agregan el intermedio 1.6 (1,32 g), y DIPEA (0,79 ml) y la mezcla se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava dos veces con Na_2CO_3 acuoso (2 N) y una vez con solución salina. Las fases orgánicas combinadas se extractan con DCM, las fases orgánicas se secan empleando Na_2SO_4 y se retiran mediante evaporación. La purificación mediante CC (EA/Hept 1:1) provee 1,2 g del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 1,07 min; $[M+H]^+$: 559,3.

1.8. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(4–cloro–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

A una solución del intermedio 1.7 (500 mg) en DCM (10 ml) se agrega TFA (1,72 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 2 h a temperatura ambiente y el solvente se retira mediante evaporación. Mediante CC (DCM/MeOH 95/5 a 90/10) se obtiene 420 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,93 min; $[M+H]^+$: 503,5.

Ejemplo 2: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(6–cloro–4–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

2.1. 2–ciano–4–fenilpiridina:

A una solución de N–óxido de 4–fenilpiridina (5 g) en DCM (50 ml) se agrega, a temperatura ambiente, TMSCN (4 ml), y la solución se agita durante 5 min a temperatura ambiente. Luego se agrega cloruro de dimetilcarbamoilo (2,8 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 48 h. A la mezcla de reacción se agrega una solución de K_2CO_3 acuoso al 10% (50 ml) y se mantiene la agitación durante 10 min. Se separan las fases y la fase acuosa se extracta dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan empleando $MgSO_4$ y se retiran mediante evaporación. Mediante filtración a través de un taco de SiO_2 (Hept/EA 8:2) se obtienen 4,98 g del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,91 min; $[M+H]^+$: 181,2.

2.2. 1–oxi–4–fenil–piridin–2–carbonitrilo:

MCPBA (4,88 g) se agrega a una solución del intermedio 2.1 (3,40 g) en DCM (80 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita 30 min a temperatura ambiente, luego se calienta a 40–45 °C durante toda la noche. Se agrega otra porción de MCPBA (1,63 g), y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 6 h y nuevamente durante 48 h a temperatura ambiente. La reacción se detiene a 0 °C con $NaHSO_3$ acuoso al 40%, y la mezcla se filtra. EL sólido se lava con solución acuosa saturada de Na_2CO_3, H_2O, y DCM. El licor madre se trata con Na_2CO_3 acuoso saturado, se filtra, y el sólido se lava con H_2O. El compuesto deseado (3,76 g) se emplea sin mayor purificación en la etapa siguiente.

CL-EM (B): t_R = 0,77 min; $[M+H]^+$: 238,3.

2.3. 6–cloro–4–fenil–piridin–2–carbonitrilo:

Al intermedio 2.2 (3,76 g) se agrega, a temperatura ambiente, $POCl_3$ (50 ml) de una vez, y la suspensión se agita a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se transfiere cuidadosamente en H_2O para detener la reacción. La fase acuosa se extracta con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan empleando $MgSO_4$ y se retiran mediante evaporación para producir 3,08 g del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 1,00 min; $[M+H+CH_3CN]^+$: 256,3.

2.4. Acido 6–cloro–4–fenil–piridin–2–carboxílico:

El intermedio 2.3 (1,45 g) en HCl concentrado (50 ml) se calienta a reflujo durante 150 min. La mezcla de reacción se agrega a una solución concentrada de NaOH y el pH se ajusta a 4–5. La fase acuosa se extracta con EA, se acidifica con HCl concentrado y se extracta nuevamente con EA. Las fases orgánicas combinadas se secan empleando $MgSO_4$ y se retiran mediante evaporación para producir 1,56 g del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,85 min; $[M+H]^+$: 234,3.

2.5. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(6–cloro–4–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

A una solución del intermedio 2.4 (1,24 g) en DCM (20 ml), se agrega DIPEA (1,82 ml), luego PyBOP (3,32 g). La mezcla se agita durante 15 min a temperatura ambiente, luego se agrega el intermedio 1.6 (2,01 g) en DCM (10 ml), y la mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente. El solvente orgánico se retira mediante evaporación, el residuo se redisuelve en EA. La fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, con solución acuosa saturada de NH_4Cl, se seca empleando $MgSO_4$ y se retiran mediante evaporación. Mediante CC (Hept/EA 8:2, luego 7:3) se obtienen 1,73 g del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 1,07 min; $[M+H]^+$: 559,4.

2.6. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(6–cloro–4–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermedio 2.5 reemplazando al intermedio 1.7.

CL-EM (B): t_R = 0,93 min; $[M+H]^+$: 503,4.

Ejemplo 3: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(4–ciclopentiloxi–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

3.1. 4–ciclopentiloxi–2–metil–6–fenil–piridina:

A una solución del intermedio 1.2 (400 mg) en DMF (15 ml) se agrega Cs_2CO_3 (1,76 g), seguido de ciclopentilbromuro (0,58 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calienta a 50 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con H_2O y se extracta dos veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan empleando $MgSO_4$, y se retiran mediante evaporación para producir 0,43 g del sólido deseado.

CL-EM (B): t_R = 1,11 min.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$): 7,9 (d, 2H); 7,35–7,46 (m, 3H); 7,0 (d, 1H); 6,6 (d, 1H); 4,86 (m, 1H); 2,6 (s, 3 H); 1,6–2,0 (m, 8H).

3.2. Acido 4–ciclopentiloxi–6–fenil–piridin–2–carboxílico:

A una solución del intermedio 3.1 (400 mg) en piridina (10 ml) se agrega SeO_2 (210 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante toda la noche, posteriormente se la filtra empleando, y se agrega NaOH acuoso (1 M) al filtrado para alcanzar un pH = 9–10. La fase acuosa se acidifica con (2 M) y se extracta con EA. Las fases orgánicas combinadas se secan empleando $MgSO_4$ y se retiran mediante evaporación para producir 430 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,85 min; $[M+H]^+$: 284,0.

3.3. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(4–ciclopentiloxi–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

A una solución del intermedio 3.2 (450 mg) en DCM (5 ml) se agrega HOBT (322 mg) seguido de EDCI (365 mg) a temperatura ambiente. Después de 15 min de agitación, se agrega el intermedio 1.6 (545 mg) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se lava con solución acuosa saturada de NH_4Cl y con solución salina. La fase orgánica se seca empleando $MgSO_4$ y se retira mediante evaporación. Mediante CC (Hept/EA 1/1 a 3/7) se obtienen 600 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 1,14 min; $[M+H]^+$: 609,4.

3.4. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(4–ciclopentiloxi–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermedio 3.3 reemplazando al intermedio 1.7.

CL-EM (B): t_R = 0,98 min; $[M+H]^+$: 553,4.

Ejemplo 4: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–(1–hidroxi–1–metil–etil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

4.1. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[4–(1–etoxi–vinyl)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Al intermedio 1.7 (400 mg) y (1–etoxivinil)–tributilestanano (0,36 ml) se agrega tolueno (10 ml) y la solución se agita a temperatura ambiente bajo argón durante 5 min. Luego se agrega $Pd(PPh_3)_4$ (84 mg) y se mantiene la agitación por 3 h a reflujo. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite y se retira mediante evaporación. Mediante CC (Hept/EA 1:1) se obtienen 420 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 1,11 min; $[M+H]^+$: 595,5.

4.2. Éster etílico del ácido 4–{(S)–2–[(4–acetyl–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–4–terc-butoxicarbonil–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

A una solución del intermedio 4.1 (420 mg) en acetona (4 ml) se agrega HCl acuoso (1 M, 0,92 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 h. El solvente se retira mediante evaporación y el residuo se redisuelve en solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extracta con EA, las fases orgánicas combinadas se secan empleando $MgSO_4$ y se retiran mediante evaporación. El compuesto crudo deseado (380 mg) se emplea sin mayor purificación en la etapa siguiente.

CL-EM (B): t_R = 1,03 min; $[M+H]^+$: 567,5.

4.3. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[4–(1–hidroxi–1–metil–etil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

A una solución del intermedio 4.2 (380 mg) en Et_2O (5 ml) a –20 °C se agrega MeMgBr (0,45 ml, como una solución 3 M en Et_2O) gota a gota y la mezcla de reacción se entibia hasta temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se detiene con solución acuosa saturada de NH_4Cl, y la fase acuosa se extracta con EA. Las fases orgánicas combinadas se secan empleando $MgSO_4$ y se retiran mediante evaporación. Mediante CC (Hept/EA 1:1) se obtienen 165 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,99 min; $[M+H]^+$: 583,52.

4.4. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–(1–hidroxi–1–metil–etil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermedio 2.5 reemplazando al intermedio 1.7. De manera adicional, el compuesto se purifica mediante CL-EM preparativa (IV).

CL-EM (B): t_R = 0,84 min; $[M+H]^+$: 527,4.

Ejemplo 5: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

5.1. 2–metil–4,6–difenil–piridina:

A una suspensión del intermedio 1.3 (2,1 g) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,33 g) en DME (15 ml) se agrega K_2CO_3 acuoso (10,3 ml, 2 M) seguido de una suspensión de ácido fenilborónico (1,64 g) en EtOH (1 ml). La mezcla se calienta a 90 °C durante 2 h, se filtra a través de Celite y el solvente se retira mediante evaporación. Mediante CC (Hept/EA 95:5) se obtienen 0,12 g del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,80 min; $[M+H]^+$: 246,0.

5.2. Acido 4,6–difenil–piridin–2–carboxílico:

Al intermedio 5.1 (120 mg) en piridina (5 ml) se agrega SeO_2 (120 mg) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 48 h. Se agrega H_2O, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite, y se

lava Celite con EA. La fase orgánica se separa, se seca empleando $MgSO_4$ y se evapora a sequedad. Mediante CC (EA/Hept 7:3 a EA/MeOH 95:5) se obtienen 25 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,96 min; $[M+H]^+$: 276,2.

5.3. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 3, etapa 3.3, con el intermedio 5.2 reemplazando al intermedio 3.2.

CL-EM (B): t_R = 1,10 min; $[M+H]^+$: 601,3.

5.4. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

A una solución del intermedio 5.3 (54 mg) en DCM (2 ml) se agrega TFA (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La evaporación del solvente y la purificación CL-EM preparativa (IV) proveen 15 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,97 min; $[M+H]^+$: 545,2.

Ejemplo 6: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(6–fenil–4–pirazol–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

6.1. 2–metil–6–fenil–4–pirazol–1–il–piridina:

A una solución de pirazol (290 mg) en DMF anhidro (5 ml) se agrega a temperatura ambiente NaH (186 mg, 55% en aceite mineral). Después de agitar durante 5 min a temperatura ambiente, se agrega el intermedio 1.3 (174 mg) y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche a 120 °C. Se agrega NH_4Cl acuoso, seguido de H_2O, y la fase acuosa se extracta con EA. Las fases orgánicas combinadas se secan empleando $MgSO_4$ y se retiran mediante evaporación. Mediante CC (Hept/EA 1:1) se obtienen 195 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,68 min; $[M+H]^+$: 236,1.

6.2. Acido 6–fenil–4–pirazol–1–il–piridin–2–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 5, etapa 5.2, con el intermedio 6.1 reemplazando al intermedio 5.1.

CL-EM (B): t_R = 0,87 min; $[M+H]^+$: 266,0.

6.3. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–4–pirazol–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

A una solución del intermedio 6.2 (54 mg) en DMF (1 ml) se agrega a temperatura ambiente TBTU (85 mg) seguido de DIPEA (0,1 ml) y del intermedio 1.6 (140 mg). Después de agitación durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se retira mediante evaporación y se purifica directamente mediante CC (Hept/EA) 1:1 para producir 60 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 1,06 min; $[M+H]^+$: 591,5.

6.4. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(6–fenil–4–pirazol–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermedio 2.5 reemplazando al intermedio 1.7.

CL-EM (B): t_R = 0,89 min; $[M+H]^+$: 535,2.

Ejemplo 7: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–(4–metoxi–fenil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

7.1. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[4–(4–metoxi–fenil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Una mezcla del intermedio 1.7 (100 mg), ácido 4–metoxifenilborónico (33 mg), $Pd(PPh_3)_4$ (6 mg), K_2CO_3 acuoso (0,18 ml, 2 M) en DME se calienta a 90 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite y el solvente se retira mediante evaporación. Mediante CC (Hept/EA 85/15) se producen 51 mg del compuesto deseado

junto con algo del sub–producto deshalogenado (20%). La mezcla se emplea sin mayor purificación en la etapa siguiente.

CL-EM (B): t_R = 1,10 min; $[M+H]^+$: 631,6.

7.2. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–(4–metoxi–fenil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 5, etapa 5.4, con intermedio 7.1 reemplazando al intermedio 5.3.

CL-EM (B): t_R = 0,98 min; $[M+H]^+$: 575,4.

Ejemplo 8: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–ciclopropil–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

8.1. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[4–ciclopropil–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 7, etapa 7.1, empleando ácido ciclopropilborónico para reemplazar el ácido 4–metoxifenilborónico.

CL-EM (B): t_R = 1,07 min; $[M+H]^+$: 565,5.

8.2. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–ciclopropil–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 5, etapa 5.4, con el intermedio 8.1 reemplazando al intermedio 5.3. Sin embargo, el compuesto se purifica mediante CL-EM preparativa (III).

CL-EM (B): t_R = 0,93 min; $[M+H]^+$: 509,4.

Ejemplo 9: Éster etílico del ácido 4–{(S)–2–[(4–butil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–4–carboxi–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

9.1. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(4–butil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 7, etapa 7.1, empleando ácido butilborónico para reemplazar el ácido 4–metoxifenilborónico.

CL-EM (B): t_R = 1,13 min; $[M+H]^+$: 581,5.

9.2. Éster etílico del ácido 4–{(S)–2–[(4–butil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–4–carboxi–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 5, etapa 5.4, con el intermedio 9.1 reemplazando al intermedio 5.3.

CL-EM (B): t_R = 0,99 min; $[M+H]^+$: 525,5.

Ejemplo 10: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[6–(2–fluoro–fenil)–4–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Una mezcla del intermedio 2.6 (50 mg), ácido 2–fluorofenilborónico (70 mg), $Pd(PPh_3)_4$ (6 mg), K_2CO_3 acuoso (0,1 ml, 2 M) en DME (2 ml) se calienta bajo argón en un vial sellado a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite y el solvente se retira mediante evaporación. Mediante CL-EM preparativa (IV) se obtienen 26 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,99 min; $[M+H]^+$: 563,4.

Ejemplo 11: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[6–(4–fluoro–fenil)–4–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 10, empleando ácido 4–fluorofenilborónico para reemplazar el ácido 2–fluorofenilborónico.

CL-EM (B): t_R = 1,00 min; $[M+H]^+$: 563,4.

Ejemplo 12: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(4–fenil–6–o–tolil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 10, empleando ácido o–tolilborónico para reemplazar el ácido 2–fluorofenilborónico. Sin embargo, se purifica mediante CL-EM preparativa (V).

CL-EM (B): t_R = 1,00 min; $[M+H]^+$: 559,4.

Ejemplo 13: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(4–fenil–6–p–tolil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 10, empleando ácido p–tolilborónico para reemplazar el ácido 2–fluorofenilborónico. Sin embargo, se purifica mediante CL-EM preparativa (V).

CL-EM (B): t_R = 1,01 min; $[M+H]^+$: 559,4.

Ejemplo 14: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–((R)–3–hidroxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

14.1. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–O–terc-butoxicarbonil–2–[(4–[(R)–3–hidroxi–pirrolidin–1–il]–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Una mezcla del intermedio 1.7 (100 mg) y (R)–3–pirrolidinol (62 mg) en THF se calienta bajo irradiación de microondas a 160 °C hasta que se completa la reacción. El solvente se retira mediante evaporación y el producto crudo se somete directamente a CC (Hept/EA 1:1) para proveer 60 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,81 min; $[M+H]^+$: 609,7.

14.2. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–((R)–3–hidroxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermedio 14.1 reemplazando al intermedio 1.7.

CL-EM (B): t_R = 0,69 min; $[M+H]^+$: 554,4.

Ejemplo 15: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(4–hidroxi–6'–fenil–3,4,5,6–tetrahidro–2H–[1,4']bipiridinil–2'–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

15.1. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(4–hidroxi–6'–fenil–3,4,5,6–tetrahidro–2H–[1,4']bipiridinil–2'–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 14, etapa 14.1, empleando 4–hidroxipiperidina para reemplazar (R)–3–pirrolidinol.

CL-EM (B): t_R = 0,83 min; $[M+H]^+$: 624,5.

15.2. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(4–hidroxi–6'–fenil–3,4,5,6–tetrahidro–2H–[1,4']bipiridinil–2'–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermedio 15.1 reemplazando al intermedio 1.7.

CL-EM (B): t_R = 0,76 min; $[M+H]^+$: 568,4.

Ejemplo 16: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(6–fenil–4–pirrolidin–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

16.1. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–4–pirrolidin–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 14, etapa 14.1, empleando pirrolidina para reemplazar (R)–3–pirrolidinol.

CL-EM (B): t_R = 0,89 min; $[M+H]^+$: 594,5.

16.2. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(6–fenil–4–pirrolidin–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermedio 16.1 reemplazando al intermedio 1.7.

CL-EM (B): t_R = 0,74 min; $[M+H]^+$: 538,4.

Ejemplo 17: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–(2–hidroxi–etilamino)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

17.1. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[4–(2–hidroxi–etilamino)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 14, etapa 14.1, empleando etanolamina para reemplazar (R)–3–pirrolidinol y la mezcla de reacción siendo calentada a 180 °C bajo radiación de microondas durante 12 h adicionales.

CL-EM (B): t_R = 0,89 min; $[M+H]^+$: 584,5.

17.2. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–(2–hidroxi–etilamino)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermedio 16.1 reemplazando al intermedio 1.7. De manera adicional, el compuesto se purifica de manera adicional mediante precipitación y filtración desde.

CL-EM (B): t_R = 0,67 min; $[M+H]^+$: 528,5.

Ejemplo 18: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–((S)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

18.1. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[4–((S)–3–hidroxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 14, etapa 14.1, empleando (S)–3–pirrolidinol para reemplazar (R)–3–pirrolidinol.

CL-EM (B): t_R = 0,81 min; $[M+H]^+$: 610,5.

18.2. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[4–((S)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

A una solución del intermedio 18.1 (80 mg) en THF (1 ml) se agrega NaH (24 mg, 55% en aceite mineral) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 10 min a temperatura ambiente, luego se agrega MeI (0,01 ml). Se mantiene la agitación durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se diluye con DCM y se lava con H_2O. La fase orgánica se seca empleando $MgSO_4$ y se retira mediante evaporación. La purificación mediante CL-EM preparativa (IV) produce 25 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,88 min; $[M+H]^+$: 624,6.

18.3. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–((S)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermedio 18.2 reemplazando al intermedio 1.7. Sin embargo, el compuesto se purifica mediante CL-EM preparativa (II).

CL-EM (B): t_R = 0,75 min; $[M+H]^+$: 568,5.

Ejemplo 19: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(4–isopropilamino–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

19.1. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(4–isopropilamino–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Una mezcla del intermedio 1.7 (100 mg), isopropilamina (0,018 ml), acetato(2'–di–t–butilfosfin–1,1'–bifenil–2–il)paladio (0,8 mg), KOH (15 mg) en tolueno (2 ml) se calienta a 90 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite y el solvente se retira mediante evaporación. Mediante CC (Hept/EA 7:3) se obtienen 58 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,87 min; $[M+H]^+$: 582,5.

19.2. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(4–isopropilamino–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermedio 19.1 reemplazando al intermedio 1.7. Sin embargo, el compuesto se purifica mediante CL-EM preparativa (IV).

CL-EM (B): t_R = 0,76 min; $[M+H]^+$: 526,4.

Ejemplo 20 Éster etílico del ácido 20: 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–(2–metoximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

20.1. (E)–3–tributilestananil–prop–2–en–1–ol:

A alcohol propargílico (1 ml) se agrega hidruro de tributilestaño (5,8 ml) seguido de 1,1'–azobis(ciclohexancarbonitrilo) (213 mg). La mezcla se calienta durante 2 h a 80 °C, se enfría hasta temperatura ambiente y se purifica directamente mediante CC (EA/Hept 4/96 a 5/95) para obtener 2,98 g del compuesto deseado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$): 6,2 (m, 2H); 4,15 (m, 2H); 1,55–1,25 (m, 18H); 0,90 (t, 9H).

20.2. Trans–(2–tributilestananil–ciclopropil)–metanol:

A una solución agitada de dietilzinc (3,32 ml, 1 M en hexano) en DCM anhidro (5 ml) t 0 °C se agrega diiodometano (538 ml). La mezcla se agita a 0 °C durante 10 min y una solución del intermedio 20.1 (514 mg) en DCM (10 ml) se agrega lentamente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h, se enfría lentamente a 0 °C y se detiene la reacción con una solución acuosa saturada de NH_4Cl solución. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extracta con EA. Las fases orgánicas combinadas se secan empleando Na_2SO_4 y se retiran mediante evaporación. Mediante CC (EA/Hept 5/95) se obtienen 434 mg del compuesto deseado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$): 3,52–3,60 (m, 1H); 3,37–3,43 (m, 1H); 1,55–1,25 (m, 13H); 1,10 (m, 1H); 0,90 (t, 9H); 0,75 (m, 1H); 0,51–0,57 (m, 2H); –0,35 – –0,28 (m, 1H).

20.3. Trans–tributil–(2–metoximetil–ciclopropil)–estanano:

A una solución del intermedio 20.2 (600 mg) en THF (20 ml) se agrega NaH (104 mg, 60% en aceite mineral) a temperatura ambiente, y la mezcla se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se agrega MeI (0,5 ml) a 0 °C y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se detiene con MeOH y se somete a evaporación. El producto crudo se diluye con H_2O y se extracta con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan empleando $MgSO_4$ y se retiran mediante evaporación. Mediante CC (Hept/EA 95:5) se obtienen 353 mg del compuesto deseado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$): 3,42–3,48 (dd, 1H); 3,38 (s, 3 H); 3,08–3,14 (dd, 1H); 1,55–1,25 (m, 18H); 1,10 (m, 1H); 0,90 (t, 9H); 0,51–0,57 (m, 2H); –0,35 – –0,28 (m, 1H).

20.4. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[4–(2–metoximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Una mezcla del intermedio 1.7 (100 mg), intermedio 20.3 (101 mg), $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg) en tolueno sin gas (3 ml) se calienta a 130 °C en un vial sellado hasta completar la reacción. La mezcla cruda se filtra empleando, se somete a evaporación y se purifica directamente mediante CC (Hept/EA 5,6/4,4 a 1:1) para producir 78 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 1,06 min; $[M+H]^+$: 609,6.

20.5. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–(2–metoximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermedio 20.4 reemplazando al intermedio 1.7.

CL-EM (B): t_R = 0,93 min; $[M+H]^+$: 553,3.

Ejemplo 21: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–(2–hidroximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

21.1. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[4–(2–hidroximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 20, etapa 20.4, con el intermedio 20.2 reemplazando al intermedio 20.3.

CL-EM (B): t_R = 1,01 min; $[M+H]^+$: 595,3.

21.2. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–(2–hidroximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

A una solución del intermedio 21.1 (51 mg) en DCM (2 ml) se agrega TFA (1 ml), y la mezcla de reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se retira mediante evaporación, el residuo se redisuelve en MeOH (2 ml), y se agrega LiOH acuoso (2 ml, 1 N) a fin de hidrolizar el trifluoroéster. Se mantiene la agitación durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidifica con HCl acuoso (1 N), se diluye con H_2O y se extracta con EA. Las fases orgánicas combinadas se secan empleando $MgSO_4$ y se retiran mediante evaporación. Mediante CC (DCM/MeOH, 95:5, luego 9:1, luego DCM/MeOH/AcOH 95:5:0,33) y TLC preparativa (DCM/MeOH 9:1) se obtienen 9 mg del producto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,84 min; $[M+H]^+$: 539,4.

Ejemplo 22: Éster etílico del ácido 4–{(S)–3–ciano–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–propionil}–piperazin–1–carboxílico:

22.1. Éster etílico del ácido 4–((S)–2–terc-butoxicarbonilamino–3–ciano–propionil)–piperazin–1–carboxílico:

A una solución de Boc–β–ciano–(L)–Ala–OH (566 mg) en THF/DCM (25 ml, 4:1) se agrega HOBT (428 mg) y EDCI (608 mg). Después de 5 min a temperatura ambiente, se agrega 1–(etoxicarbonil)piperazina (418 mg) y se mantiene la agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con EA y H_2O, se separan las fases y la fase orgánica se lava dos veces con Na_2CO_3 acuoso (2 M). Las fases orgánicas combinadas se secan empleando Na_2SO_4 y se someten a evaporación para producir 863 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,81 min; $[M+H]^+$: 355,2.

22.2. Éster etílico del ácido 4–((S)–2–amino–3–ciano–propionil)–piperazin–1–carboxílico:

A una solución del intermedio 22.1 (863 mg) en EA (5 ml) se agrega HCl (5 ml, como una solución 3 N en EA) a temperatura ambiente. Después de 4 h, se agrega nuevamente HCl (5 ml, como una solución 3 N en EA), y se mantiene la agitación durante toda la noche. La mezcla de reacción se somete a evaporación, el producto crudo se redisuelve en Et_2O, se filtra, y el precipitado se lava con Et_2O y se seca a alto vacío para producir 551 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,47 min; $[M+H]^+$: 255,3.

22.3. Éster etílico del ácido 4–{(S)–3–ciano–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–propionil}–piperazin–1–carboxílico:

A una solución del intermedio 5.2 (200 mg) en DCM (2 ml) se agrega PyBOP (416 mg), y la mezcla de reacción se agita durante 10 min a temperatura ambiente. Se agregan el intermedio 22.2 (1,32 g), y DIPEA (0,79 ml) en DCM (1 ml) y la mezcla se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con DCM, se lava con solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y con solución salina. Las fases orgánicas combinadas se extractan con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan empleando $MgSO_4$ y se retiran mediante evaporación. Mediante purificación empleando CC (EA/Hept 3:7 a 1:1) se obtienen 215 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 1,03 min; $[M+H]^+$: 512,5.

Ejemplo 23: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–3–metil–piperazin–1–carboxílico:

23.1. Éster etílico del ácido 3–metil–piperazin–1–carboxílico:

A una solución de 2–metilpiperazina (1 g) en MeOH (12 ml) se agrega AcOH (1,8 ml). La mezcla se enfría hasta 0 °C, se agrega cloroformato de etilo (0,95 ml) durante un período de 60 min. Se permite que la mezcla se entibie hasta temperatura ambiente y se agita durante toda la noche. Se agrega agua y se retira el MeOH mediante evaporación. El residuo se extracta con tolueno y las fases orgánicas se lavan con agua. Las fases acuosas combinadas se alcalinizan hasta pH 14 con una solución acuosa de NaOH (2 M) y se extracta con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan empleando Na_2SO_4 y se retiran mediante evaporación para producir 936 mg del compuesto deseado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$): 4,1 (q, 2H); 3,95 (br s, 2H); 2,9 (d, 1H); 2,75 (m, 3H); 2,4 (t, 1H); 1,6 (br. s, 1H); 1,25 (t, 3H); 1,05 (t, 3H).

23.2. Éster etílico del ácido 4–((S)–2–benciloxicarbonilamino–4–terc-butoxicarbonil–butiril)–3–metil–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 22. etapa 22.1, con el intermedio 23.1 reemplazando 1–(etoxicarbonil)piperazina, y Z–(L)–Glu(OtBu)–OH reemplazando Boc–□–ciano–(L)–Ala–OH, pero en DCM/THF (10 ml, 1:1).

CL-EM (B): t_R = 0,92 min; $[M+H]^+$: 492,6.

23.3. Éster etílico del ácido 4–((S)–2–amino–4–terc-butoxicarbonil–butiril)–3–metil–piperazin–1–carboxílico:

A una solución del intermedio 23.2 (200 mg) en EtOH (6 ml) se agregan 4 gotas de AcOH. La mezcla de reacción desgasificada se hidrogena a temperatura ambiente (1 atm) durante 1 h. El producto crudo se filtra empleando Celite, se somete a evaporación para producir 142 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,70 min; $[M+H]^+$: 358,5.

23.4. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–3–metil–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 22, etapa 22.3, con el intermedio 23.3 reemplazando al intermedio 22.2.

CL-EM (B): t_R = 1,12 min; $[M+H]^+$: 615,5.

23.5. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–3–metil–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 5, etapa 5.4, con el intermedio 23.4 reemplazando al intermedio 5.3. Sin embargo, el compuesto se purifica mediante CL-EM preparativa (III).

CL-EM (B): t_R = 0,99 min; $[M+H]^+$: 559,5.

Ejemplo 24: Éster etílico del ácido 4–{(S)–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–3–hidroxi–propionil}–piperazin–1–carboxílico:

24.1. Éster etílico del ácido 4–((S)–2–benciloxicarbonilamino–3–terc-butoxi–propionil)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.5, empleando Z–(L)–Ser–(tBu)–OH para reemplazar Z–(L)Glu(OtBu)–OH.

CL-EM (A): t_R = 1,08 min; $[M+H]^+$: 436,1.

24.2. Éster etílico del ácido 4–((S)–2–amino–3–terc-butoxi–propionil)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.6, con el intermedio 24.1 reemplazando al intermedio 1.5.

CL-EM (A): t_R = 0,63 min; $[M+H]^+$: 302,2.

24.3. Éster etílico del ácido 4–{(S)–3–terc-butoxi–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–propionil}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 22, etapa 22.3, con el intermedio 24.2 reemplazando al intermedio 22.2.

CL-EM (B): t_R = 1,11 min; $[M+H]^+$: 559,5.

24.4. Éster etílico del ácido 4–{(S)–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–3–hidroxi–propionil}–piperazin–1–carboxílico:

A una solución del intermedio 24.3 (41 mg) en DCM (1 ml) se agrega TFA (0,4 ml), y la mezcla de reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se somete a evaporación, y el residuo se redisuelve en MeOH (1 ml), y se agrega LiOH acuoso (1 ml, 1 N) a fin de hidrolizar el trifluoroéster. Se mantiene la agitación durante 2 h a temperatura ambiente. El solvente se retira mediante evaporación, y el residuo se purifica directamente mediante CL-EM preparativa (III).

CL-EM (B): t_R = 0,97 min; $[M+H]^+$: 503,5.

Ejemplo 25: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(4–fenil–6–pirazol–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

25.1. 4–fenil–6–pirazol–1–il–piridin–2–carbonitrilo:

A una solución de pirazol (666 mg) en DMF (2 ml), se agrega a temperatura ambiente NaH (569 mg, 55% en aceite mineral). Después de 15 min a temperatura ambiente se agrega una solución del intermedio 2.3 (700 mg) en DMF (2 ml) y la mezcla de reacción se calienta a 110 °C durante 2 h. Se agrega H_2O, y la fase acuosa se extracta con EA. Las fases orgánicas combinadas se secan empleando $MgSO_4$ y el solvente se retira mediante evaporación para producir 750 mg del compuesto deseado junto con la amida correspondiente (a partir de la hidrólisis parcial de nitrilo). La mezcla bruta se emplea sin mayor purificación en la etapa siguiente.

CL-EM (B): t_R = 1,02 min; $[M+H]^+$: 247,1.

25.2. Acido 5–pirazol–1–il–bifenil–3–carboxílico:

Se agrega HCl concentrado (20 ml) al intermedio 25.1 (750 mg), y la suspensión de calienta a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se diluye con H_2O y se extracta con DCM/MeOH (9:1). Las fases orgánicas combinadas se secan empleando $MgSO_4$ y se retiran mediante evaporación para producir 780 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,88 min; $[M+H]^+$: 266,3.

25.3. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(4–fenil–6–pirazol–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 2, etapa 2.5, con el intermedio 25.2 reemplazando al intermedio 2.4. Sin embargo, se emplea DMF como solvente y no se lleva a cabo CC.

CL-EM (B): t_R = 1,08 min; $[M+H]^+$: 591,3.

25.4. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(4–fenil–6–pirazol–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermedio 25.3 reemplazando al intermedio 1.7. De manera adicional, el compuesto se purifica mediante CL-EM preparativa (IV).

CL-EM (B): t_R = 0,81 min; $[M+H]^+$: 535,4.

Ejemplo 26: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–(3–hidroxi–propil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

26.1. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[4–(3–hidroxi–prop–1–inil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

NEt_3 (75 µl) y alcohol propargílico (32 µl) en DMF (1,35 ml) se introducen mediante jeringa en un frasco que contiene yoduro de cobre (2,75 mg), bis–(trifenilfosfina) paladio(II)–dicloruro (6,96 mg) y el intermedio 1.7 (151 mg) bajo argón. Se permite que la mezcla se agite a temperatura ambiente durante toda la noche. Como la reacción no es completa, se agrega la misma cantidad de cada reactivo a la mezcla, que se calienta a 60 °C durante 36 h. El solvente se retira mediante evaporación y el residuo se somete a cromatografía (EA/Hept 2/1) para obtener 33 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 1,00 min; $[M+H]^+$: 579,64.

26.2. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[4–(3–hidroxi–propil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Se decanta níquel Raney en agua, se retira el sobrenadante y se agrega MeOH. El proceso se repite tres veces y el níquel Raney resultante en MeOH se agrega a una solución del intermedio 26.1 (35 mg) en MeOH (3 ml). La mezcla se agita bajo hidrógeno durante toda la noche, se filtra a través de Celite y la solución se retira mediante evaporación. El compuesto resultante (37 mg) se emplea en la siguiente etapa sin mayor purificación.

CL-EM (B): t_R = 0,98 min; $[M+H]^+$: 583,60.

26.3. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–(3–hidroxi–propil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Se disuelve el intermedio 26.2 (37 mg) en TFA/DCM (1/2, 0,9 ml), y se lo agita a temperatura ambiente durante 1 h 30. La mezcla es entonces retirada mediante evaporación y el residuo se redisuelve en THF/ solución de LiOH a fin de retirar, cortando, el éster trifluoroacético. Después de 2 h, se obtiene el compuesto deseado. La mezcla se acidifica (HCl 1 M) y se extracta con EA. Las fases orgánicas se secan y se retiran mediante evaporación y el producto crudo se purifica mediante CL-EM preparativa (II) para obtener 1,5 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,83 min; $[M+H]^+$: 527,61.

Ejemplo 27: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–(3–hidroxi–3–metil–but–1–inil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

27.1. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[4–(3–hidroxi–3–metil–but–1–inil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 26, etapa 26.1, empleando 2–metil–3–butin–2–ol para reemplazar el alcohol propargílico.

CL-EM (B): t_R = 1,03 min; $[M+H]^+$: 607,69.

27.2. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–(3–hidroxi–3–metil–but–1–inil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermedio 27.1 reemplazando al intermedio 1.7. No se lleva a cabo CC. Sin embargo el compuesto del título se purifica mediante CL-EM preparativa (III).

CL-EM (B): t_R = 0,89 min; $[M+H]^+$: 551,62.

Ejemplo 28: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–(3–hidroxi–3–metil–butil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

28.1. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[4–(3–hidroxi–3–metil–butil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 26, etapa 26.2, con el intermedio 27.1 reemplazando al intermedio 26.1.

CL-EM (B): t_R = 1,01 min; $[M+H]^+$: 611,75.

28.2. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–(3–hidroxi–3–metil–butil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermedio 28.1 reemplazando al intermedio 1.7. No se lleva a cabo CC, pero el compuesto del título se purifica mediante CL-EM preparativa (III).

CL-EM (B): t_R = 0,87 min; $[M+H]^+$: 555,68.

Ejemplo 29: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–(4–hidroxi–ciclohexil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

29.1. 1,4–dioxa–spiro[4.5]dec–7–en–8–il éster de ácido trifluoro–metansulfónico:

Una solución de litio bis(trimetisilil)amida (1 M en THF, 13,7 ml) en THF (38 ml) se enfría hasta –78 °C y se agrega 1,4–dioxaspiro[4,5]decan–8–ona (2 g) en THF (14 ml) se agrega lentamente. La mezcla se agita durante 2 h 30 a –78 °C. Se agrega lentamente N–fenil–bis(trifluorometansulfonimida) (4,76 g) en THF (15 ml). Luego se permite que la temperatura aumente hasta 0 °C. Se agita adicionalmente a 0 °C durante 2 h. El solvente se retira mediante evaporación (temperatura del baño de agua: 25 °C) y se seca mediante alto vacío. El producto en bruto se emplea sin purificación.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$): 7,05 (m, 4H); 5,6 (s, 1H); 3,9 (s, 4H); 2,5 (s, 2H); 2,3 (s, 2H); 1,8 (m, 2H).

29.2. 8–(4,4,5,5–tetrametil–[1,3,2]dioxaborolan–2–il)–1,4–dioxa–spiro[4.5]dec–7–eno:

El intermedio 29.1 (3,58 g), bis(pinacolato)diboro (3,48 g), bis(trifenilfosfin)paladio(II)dicloruro (262 mg), trifenilfosfina (195 mg) y K_2CO_3 (2,57 g) se disuelven en dioxano anhidro (75 ml) bajo argón y se someten a reflujo durante toda la noche. Después de enfriamiento, se agrega una solución de NaCl y la mezcla se extracta con Hept. Las fases orgánicas se secan (Na_2SO_4) y se retiran mediante evaporación. El compuesto se emplea en la siguiente etapa sin purificación o caracterización.

29.3. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[6–(1,4–dioxa–spiro[4.5]dec–7–en–8–il)–2–fenil–pirimidina–4–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

El intermedio 29.2 (2,16 mmol), intermedio 1.7 (0,36 mmol, 201 mg), tris–(dibencilidenaceton)–dipaladio (0,011 mmol, 9,96 mg) y trifenilfosfina (0,076 mmol, 19,8 mg) se disuelven en tolueno (0,432 ml), EtOH (0,108 ml) y una solución 1 M de Na_2CO_3 (0,108 ml). La mezcla se somete a reflujo durante 48 h bajo argón. Después de enfriamiento, se agrega agua y la mezcla se extracta con cloroformo. Las fases orgánicas se secan (Na_2SO_4) y se retiran mediante evaporación. Mediante CC (EA/Hept 1/1) se obtienen 238 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 1,07 min; $[M+H]^+$: 663,56.

29.4. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[6–(1,4–dioxa–spiro[4.5]dec–8–il)–2–fenil–pirimidina–4–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

El intermedio 29.3 (238 mg) se hidrogena en EtOH (5 ml) con dióxido de platino (60 mg) durante 48 h. La mezcla se filtra a través de Celite y se retiran mediante evaporación. El secado a alto vacío provee 242 mg del producto deseado.

CL-EM (B): t_R = 1,10 min; $[M+H]^+$: 665,41.

29.5. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[6–(4–oxo–ciclohexil)–2–fenil–pirimidina–4 carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

El intermedio 29.4 (239 mg) se disuelve en dioxano (3 ml) y la solución se enfría hasta 5 °C. Se agrega una mezcla de ácido sulfúrico (0,421 ml) y agua (0,421 ml) enfriada a 10 °C y la mezcla se agita aún más a temperatura ambiente durante 1 h 30. Se agrega agua y la mezcla se extracta con EA. Las fases orgánicas se secan (Na_2SO_4) y se retiran mediante evaporación. El residuo crudo se resuspende en DCM/TFA (2/1, 3 ml). La mezcla se agita durante 1 h 30 a temperatura ambiente y los solventes se retiran bajo una corriente de aire. El residuo se redisuelve en EA y se lava con agua. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se retira mediante evaporación para obtener el compuesto deseado (203 mg).

CL-EM (B): t_R = 1,13 min; $[M+H]^+$: 565,24.

29.6. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–(4–hidroxi–ciclohexil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

El intermedio 29.5 (203 mg) se disuelve en MeOH (3,6 ml) y se agrega $NaBH_4$ (14,2 mg). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 h. Se agrega agua y la mezcla se extracta con EA. La fase acuosa se acidifica con una solución 2 M de HCl (0,2 ml) y se extracta nuevamente con EA. Las fases orgánicas se secan (Na_2SO_4) y se retiran mediante evaporación. TLC preparativa (EA/Hept, 5/1) seguida de CL-EM preparativa (II) proveen 6,2 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,85 min; $[M+H]^+$: 567,67.

Ejemplo 30: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(6–fenil–4–fenilsulfanil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

30.1. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–4–fenilsulfanil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Se agrega tiofenol (44 ml) a una suspensión de NaH (16 mg) en DMF anhidro (0,16 ml) a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C, se agrega el intermedio 1.7 (200 mg). Se permite que la mezcla se entibie hasta temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente hasta que se complete la reacción. Se agrega agua y la mezcla resultante se extracta con DCM. Las fases orgánicas se secan (Na_2SO_4) y se retiran mediante evaporación. El producto crudo se emplea directamente en la etapa siguiente.

CL-EM (B): t_R = 1,14 min; $[M+H]^+$: 633,37.

30.2. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(6–fenil–4–fenilsulfanil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermedio 30.1 reemplazando al intermedio 1.7. No se lleva a cabo CC, pero el compuesto del título se purifica mediante CL-EM preparativa (IV).

CL-EM (B): t_R = 1,01 min; $[M+H]^+$: 577,42.

Ejemplo 31: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–(2–hidroxi–ciclohexil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

31.1. Éster etílico del ácido 4–{(S)–2–[(4–bencensulfonil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–4–terc-butoxicarbonil–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Se agrega MCPBA (205 mg) se agrega a una solución a 0 °C del intermedio 30.1 (240 mg) en DCM (12 ml). Después de 30 min de agitación a 0 °C, se permite que la mezcla se entibie hasta temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 1 h 30. Se agrega una solución de K_2CO_3 y la fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se retira mediante evaporación para obtener 260 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 1,07 min; $[M+H]^+$: 665,42.

31.2. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–(2–oxo–ciclohexil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Se agrega ciclohexanona (405 µl) a una suspensión de NaH (62 mg) en THF (2,5 ml). Después de 15 min de agitación a temperatura ambiente, se agrega el intermedio 31.1 (260 mg) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 h. Nuevamente se agregan NaH (60 mg) y ciclohexanona (420 □l). Después de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se extracta con una solución de Na_2CO_3/ DCM. La fase acuosa se lava además con DCM. Las fases orgánicas de DCM se lavan con agua y las fases acuosas combinadas se acidifican (HCl 1 M) y se extractan con EA. Las fases orgánicas DCM y EA combinadas se secan (Na_2SO_4) y se retiran mediante evaporación para producir 150 mg del compuesto crudo.

CL-EM (B): t_R = 0,92 min; $[M+H]^+$: 565,45.

31.3. Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–(2–hidroxi–ciclohexil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

El intermedio 31.2 (150 mg) se disuelve en MeOH (2 ml) y se agrega $NaBH_4$ (20 mg) a 0 °C. Después de 2 h a 0 °C, se agrega $NaBH_4$ (40 mg) nuevamente. Después de 18 h de agitación a temperatura ambiente, se agregan agua y DCM. La fase acuosa se acidifica (HCl 1 M) y se extracta con DCM. La última fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se somete a evaporación. Mediante CL-EM preparativa (III) se obtienen 5 mg del producto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,90 min; $[M+H]^+$: 567,49.

Ejemplo 32: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(6–fenil–4–tiofen–3–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

32.1. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–4–tiofen–3–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

El intermedio 1.7 (100 mg), ácido 3–tiofenborónico (27 mg) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (12,4 mg) se disuelven en DME anhidro (1 ml) y una solución 2 M de K_2CO_3 (0,179 ml) y la mezcla se desgasifica con. La mezcla se calienta a 80 °C durante toda la noche, se filtra a través de Celite y se somete a evaporación. Mediante TLC preparativa (EA/Hept 1/1) se obtienen 29 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 1,10 min; $[M+H]^+$: 607,49.

32.2. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(6–fenil–4–tiofen–3–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermedio 32.1 reemplazando al intermedio 1.7. No se lleva a cabo CC, pero el compuesto del título se purifica mediante CL-EM preparativa (IV).

CL-EM (B): t_R = 0,97 min; $[M+H]^+$: 551,42.

Ejemplo 33: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(4–furan–3–il–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

33.1. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(4–furan–3–il–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 32, etapa 32.2, empleando ácido 3–furanborónico para reemplazar el ácido 3–tiofenborónico.

CL-EM (B): t_R = 1,09 min; $[M+H]^+$: 591,58.

33.2. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(4–furan–3–il–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermedio 33.1 reemplazando al intermedio 1.7. No se lleva a cabo CC. Sin embargo el compuesto del título se purifica mediante CL-EM preparativa (III).

CL-EM (B): t_R = 0,95 min; $[M+H]^+$: 535,45.

Ejemplo 34: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(4–isopropilsulfanil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

34.1. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(4–isopropilsulfanil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 30, etapa 30.1, empleando 2–propanetiol para reemplazar el tiofenol.

CL-EM (B): t_R = 1,12 min; $[M+H]^+$: 599,54.

34.2. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(4–isopropilsulfanil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermedio 34.1 reemplazando al intermedio 1.7. No se lleva a cabo CC, pero el compuesto del título se purifica mediante CL-EM preparativa (IV).

CL-EM (B): t_R = 0,98 min; $[M+H]^+$: 543,43.

Ejemplo 35: Éster etílico del ácido 4–((S)–3–(4–carboxi–fenil)–2–{[4–(2–metoximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–propionil)–piperazin–1–carboxílico:

35.1. Éster etílico del ácido [(S)–2–benciloxicarbonilamino–3–(4–terc-butoxicarbonil–fenil)–propionil]piperazin–1–carboxílico:

A una solución de Z–p–carboxi–(L)–Phe(OtBu)–OH (5 g) en DCM (100 ml) se agregan, a temperatura ambiente, HOBT (2,11 g), EDCI (2,5 g) y DIPEA (4,4 ml). Después de 15 min de agitación a temperatura ambiente, 1–etoxicarbonilpiperazina (2 g) se agrega y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregan 150 ml de EA y 60 ml de una solución de $NaHCO_3$ a la mezcla de reacción y las fases se separan. La fase orgánica se lava con una solución acuosa de $NaHSO_4$ (1 M) solución y con solución salina, se seca empleando Na_2SO_4 y se somete a evaporación. Después de secado a alto vacío, se obtienen 6 g del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 1,03 min; $[M+H]^+$: 540,58.

35.2. Éster etílico del ácido 4–[(S)–2–amino–3–(4–terc-butoxicarbonil–fenil)–propionil]–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.6, con el intermedio 35.1 reemplazando al intermedio 1.5.

CL-EM (B): t_R = 0,75 min; $[M+H]^+$: 406,53.

35.3. terc-butil éster ácido 4–[(S)–2–[(4–cloro–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–3–(4–etoxicarbonil–fenil)–propionil]–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.7, con el intermedio 35.2 reemplazando al intermedio 1.6.

CL-EM (B): t_R = 1,13 min; $[M+H]^+$: 621,47.

35.4. Éster etílico del ácido 4–((S)–3–(4–terc-butoxicarbonil–fenil)–2–{[4–(2–metoximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–propionil)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 20, etapa 20.4, con el intermedio 35.3 reemplazando al intermedio 1.7. Sin embargo, el compuesto se purifica mediante CC (EE/Hept 3/7).

CL-EM (B): t_R = 1,12 min; $[M+H]^+$: 671,58.

35.5. Éster etílico del ácido 4–((S)–3–(4–carboxi–fenil)–2–{[4–(2–metoximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–propionil)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermedio 35.4 reemplazando al intermedio 1.7. Sin embargo, el compuesto se purifica mediante TLC preparativa (DCM/MeOH/AcOH 100/5/1).

CL-EM (B): t_R = 0,96 min; $[M+H]^+$: 615,45.

Ejemplo 36: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(4–metil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 7, etapa 7.1,8, con el intermedio 1.8 reemplazando al intermedio 1.7 y empleando ácido metilborónico para reemplazar el ácido 4–metoxifenilborónico. El compuesto se purifica mediante CL-EM preparativa (V).

CL-EM (B): t_R = 0,90 min; $[M+H]^+$: 483,46.

Ejemplo 37: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[6–fenil–4–(tetrahidro–furan–3–iloxi)–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

A una solución de 3–hidroxitetrahidrofurano (314 mg) en DMF (6 ml) se agregan, a temperatura ambiente, NaH (156 mg, 55% en aceite), y, después de 15 min de agitación a temperatura ambiente, el intermedio 1.7 (400 mg). Se mantiene la agitación a 70 °C durante toda la noche. Se agrega solución acuosa saturada de NH_4Cl y la mezcla se extracta con Et_2O. La fase acuosa se acidifica con una solución de HCl acuoso (1 M) solución y se extracta nuevamente con Et_2O y DCM. Las fases orgánicas se combinan, se secan empleando Na_2SO_4 y se retiran mediante evaporación. Después de purificación mediante CC (EA/AcOH 100/1), seguida de CL-EM preparativa (III, luego II), se obtienen 21 mg del producto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,89 min; $[M+H]^+$: 555,49.

Ejemplo 38: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

38.1. 2–fenil–piridina 1–oxido:

Se agrega ácido 3–cloroperbenzóico (19 g) poco a poco a una solución fría a hielo de 2–fenilpiridina (10 g) en DCM (30 ml). Se permite que la mezcla se entibie hasta temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregan 100 ml de una solución de $NaHCO_3$ a la mezcla de reacción y se separan las fases. La fase acuosa se extracta aún más con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa de $NaHSO_3$ (40%) y se someten a evaporación. Mediante re–cristalización (EA) se obtienen 8,77 g del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,65 min; $[M+H]^+$: 172,10.

38.2. 6–fenil–piridin–2–carbonitrilo:

Se agrega trimetilsililcianida (8 ml) a una solución del intermedio 38.1 (8,16 g) en DCM (95 ml). Una solución de cloruro de benzoilo (7 ml) en DCM (50 ml) se agrega gota a gota a la mezcla anterior. La reacción se agita durante 24 h a temperatura ambiente. Se agrega diisopropilamina (10,2 ml) se agrega y la reacción se agita durante 3 h. Se agrega una solución de Na_2CO_3 a la mezcla de reacción. Se separan las fases y la fase acuosa se extracta con DCM. Se combinan las fases orgánicas, se secan empleando Na_2SO_4 y se retiran mediante evaporación. El compuesto se purifica mediante CC (EA/Hept 1/3) para obtener 8,13 g del producto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,94 min; $[M+H+MeCN]^+$: 222,34.

38.3. ácido 6–fenil–piridin–2–carboxílico:

Se disuelve el intermedio 38.2 (8,12 g) en EtOH (30 ml), agua (30 ml) y una solución acuosa al 32% de NaOH. La mezcla se calienta a 110 °C durante 2 h 30. Se retira l etanol mediante evaporación, se agrega agua (60 ml) a la mezcal restante, seguida de una solución acuosa al 10% de HCl (60 ml, hasta pH 1). La suspensión se filtra, el polvo se lava con agua y se seca para obtener 8,11 g del compuesto deseado. No se lleva a cabo purificación adicional.

CL-EM (B): t_R = 0,78 min; $[M+H]^+$: 200,02.

38.4. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.5, con el intermedio 1.6 reemplazando 1–etoxicarbonilpiperazina, el intermedio 38.3 reemplazando Z–(L)Glu(OtBu)–OH y empleando DCM para reemplazar DCM/THF.

CL-EM (B): t_R = 1,03 min; $[M+H]^+$: 525,50.

38.5. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermedio 38.4 reemplazando al intermedio 1.7. No se lleva a cabo CC pero el compuesto se purifica mediante CL-EM preparativa (V).

CL-EM (B): t_R = 0,85 min; $[M+H]^+$: 469,38.

Los compuestos de los ejemplos 39 a 65 se preparan empleando procedimientos análogos a aquellos de los ejemplos indicados entre paréntesis, a excepción de la última etapa del ejemplo correspondiente, que no se lleva a cabo.

Ejemplo 39: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–O–terc-butoxicarbonil–2–[(4–cloro–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 1). CL-EM (B): t_R = 1,07 min; $[M+H]^+$: 559,3.

Ejemplo 40: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(4–ciclopentiloxi–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 3). CL-EM (B): t_R = 1,14 min; $[M+H]^+$: 609,4.

Ejemplo 41: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[4–(1–hidroxi–1–metil–etil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 4). CL-EM (B): t_R = 0,99 min; $[M+H]^+$: 583,52.

Ejemplo 42: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 5). CL-EM (B): t_R = 1,10 min; $[M+H]^+$: 601,3.

Ejemplo 43: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–4–pirazol–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 6). CL-EM (B): t_R = 1,06 min; $[M+H]^+$: 591,5.

Ejemplo 44: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[4–(4–metoxi–fenil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 7). CL-EM (B): t_R = 1,10 min; $[M+H]^+$: 631,6.

Ejemplo 45: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[4–ciclopropil–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 8). CL-EM (B): t_R = 1,07 min; $[M+H]^+$: 565,5.

Ejemplo 46: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(4–butil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 9). CL-EM (B): t_R = 1,13 min; $[M+H]^+$: 581,5.

Ejemplo 47: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–O–terc-butoxicarbonil–2–[(4–[(R)–3–hidroxi–pirrolidin–1–il]–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 14). CL-EM (B): t_R = 0,81 min; $[M+H]^+$: 609,7.

Ejemplo 48: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(4–hidroxi–6'–fenil–3,4,5,6–tetrahidro–2H–[1,4']bipiridinil–2'–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 15). CL-EM (B): t_R = 0,83 min; $[M+H]^+$: 624,5.

Ejemplo 49: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–4–pirrolidin–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 16). CL-EM (B): t_R = 0,89 min; $[M+H]^+$: 594,5.

Ejemplo 50: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[4–(2–hidroxi–etilamino)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 17). CL-EM (B): t_R = 0,89 min; $[M+H]^+$: 584,5.

Ejemplo 51: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[4–((S)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 18). CL-EM (B): t_R = 0,88 min; $[M+H]^+$: 624,6.

Ejemplo 52: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(4–isopropilamino–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 19). CL-EM (B): t_R = 0,87 min; $[M+H]^+$: 582,5.

Ejemplo 53: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[4–(2–metoximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 20). CL-EM (B): t_R = 1,06 min; $[M+H]^+$: 609,6.

Ejemplo 54: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[4–(2–hidroximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 21). CL-EM (B): t_R = 1,01 min; $[M+H]^+$: 595,3.

Ejemplo 55: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–3–metil–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 23). CL-EM (B): t_R = 1,12 min; $[M+H]^+$: 615,5.

Ejemplo 56: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(4–fenil–6–pirazol–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 25). CL-EM (B): t_R = 1,08 min; $[M+H]^+$: 591,3.

Ejemplo 57: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[4–(3–hidroxi–propil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 26). CL-EM (B): t_R = 0,98 min; $[M+H]^+$: 583,60.

Ejemplo 58: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[4–(3–hidroxi–3–metil–but–1–inil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 27). CL-EM (B): t_R = 1,03 min; $[M+H]^+$: 607,69.

Ejemplo 59: Éster etílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[4–(3–hidroxi–3–metil–butil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 28). CL-EM (B): t_R = 1,01 min; $[M+H]^+$: 611,75.

Ejemplo 60: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–4–fenilsulfanil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 30). CL-EM (B): t_R = 1,14 min; $[M+H]^+$: 633,37.

Ejemplo 61: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–4–tiofen–3–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 32). CL-EM (B): t_R = 1,10 min; $[M+H]^+$: 607,49.

Ejemplo 62: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(4–furan–3–il–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 33). CL-EM (B): t_R = 1,09 min; $[M+H]^+$: 591,58.

Ejemplo 63: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(4–isopropilsulfanil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 34). CL-EM (B): t_R = 1,12 min; $[M+H]^+$: 599,54.

Ejemplo 64: Éster etílico del ácido 4–((S)–3–(4–terc-butoxicarbonil–fenil)–2–{[4–(2–metoximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–propionil)–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 35). CL-EM (B): t_R = 1,12 min; $[M+H]^+$: 671,58.

Ejemplo 65: Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 38). CL-EM (B): t_R = 1,03 min; $[M+H]^+$: 525,50.

Ejemplo 66: Éster etílico del ácido 4–[(S)–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–3–(2H–tetrazol–5–il)–propionil]–piperazin–1–carboxílico:

A un vial para microondas se agregan el intermedio 22.3 (50 mg), azida de sodio (7 mg), dibromuro de zinc (22 mg). Se agrega agua (0,4 ml) y la mezcla se calienta bajo radiación de microondas hasta 100 °C durante 1 h. Se agrega una solución de HCl 2 M hasta pH 1, seguido de EA. La fase acuosa se extracta con EA, las fases orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4) y se retiran mediante evaporación. El compuesto se purifica mediante CC (DCM a DCM/MeOH 8/2) para obtener 20 mg del producto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,96 min; $[M+H]^+$: 555,39.

Ejemplo 67: Éster butílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–((S)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

67.1. Éster butílico del ácido 4–bencil–piperazin–1–carboxílico:

A una solución de 1–bencil–piperazina (1,97 ml) y NEt_3 (1,9 ml) en DCM (100 ml) se agrega n–butil cloroformato (1,47 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se agrega agua, se separan las fases orgánicas, se secan, (Na_2SO_4) y se retiran mediante evaporación para producir 3,13 g de un aceite amarillo.

CL-EM (B): t_R = 0,73 min; $[M+H]^+$: 277,42.

67.2. Éster butílico del ácido piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.6, con el intermedio 67.1 reemplazando al intermedio 1.5.

CL-EM (B): t_R = 0,54 min; $[M+H+MeCN]^+$: 226,39.

67.3. Éster butílico del ácido 4–((S)–2–benciloxicarbonilamino–4–terc-butoxicarbonil–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.5, con el intermedio 67.2 reemplazando 1–etoxicarbonilpiperazina y empleando DCM en lugar de DCM/THF.

CL-EM (B): t_R = 1,04 min; $[M+H]^+$: 506,49.

67.4. Sal de ácido acético de éster butílico del ácido 4–((S)–2–amino–4–terc-butoxicarbonil–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.6, con el intermedio 67.3 reemplazando al intermedio 1.5 y empleando EtOH/AcOH (100/1) en lugar de EtOH.

CL-EM (B): t_R = 0,75 min; $[M+H]^+$: 372,49.

67.5. terc-éster butílico del ácido (S)–3–hidroxipirrolidin–1–carboxílico:

Di–terc-butil–dicarbonate (27,5 g) se agrega poco a poco a una solución de (S)–3–hidroxipirrolidina (10 g) y NEt_3 (32 ml) en DCM (240 ml). La mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agrega agua y se separa la fase orgánica. Se la lava con solución acuosa saturada de NH_4Cl, solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se retiran mediante evaporación para obtener 21,4 g del compuesto deseado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$): 4,43 (br. s, 1H); 3,40 (m, 4H); 2,70 (m, 1H); 1,93 (m, 2H); 1,46 (s, 9H).

67.6. terc-éster butílico del ácido (S)–3–metoxi–pirrolidin–1–carboxílico:

A una solución fría a hielo del intermedio 67.5 (22 g) en THF (300 ml) se agrega NaH (7,7 g, 55% en aceite mineral) poco a poco. La mezcla de reacción se agita durante 30 min a temperatura ambiente, se enfría hasta 0 °C y se agrega MeI (11 ml) gota a gota. Se mantiene la agitación por 2 h 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 extracta con DCM tres times. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada de NaCl, se secan (Na_2SO_4) y se retiran mediante evaporación para obtener 27,5 g de un aceite amarillo.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$): 3,94 (br. s, 1H); 3,44 (m, 4H); 3,35 (s, 3H); 1,99 (m, 2H); 1,48 (s, 9H).

67.7. sal clorhídrica de (S)–metoxi–pirrolidina:

El intermedio 67.6 (27,5 g) se disuelve 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 redisuelve en Et_2O (500 ml) y el compuesto precipita. La suspensión se agita durante 1 h, se filtra y el polvo se lava con Et_2O. Mediante secado en alto vacío se obtienen 13,9 g de la sal clorhídrica deseada.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$): 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).

67.8. Acido 4–((S)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carboxílico:

El intermedio 1.4 (sal sódica, 1,5 g) y el intermedio 67.7 (963 mg) se disuelven en THF (2 ml) y se agrega DIPEA (2,2 ml). La mezcla de reacción se calienta en un horno de microondas a 110 °C durante 10 h y a 140 °C por 6 h adicionales. Se agrega agua y la mezcla se extracta con EA. La fase acuosa se acidifica hasta pH 5 con HCl 1 M y se extracta con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4) y se retiran mediante evaporación. el residuo se purifica mediante CC (EA/MeOH 4/1 a 3/2) para obtener 1,06 g del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,70 min; $[M+H]^+$: 299,08.

67.9. Éster butílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[4–((S)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.7, con el intermedio 67.4 reemplazando al intermedio 1.6 y el intermedio 67.8 reemplazando al intermedio 1.4. Sin embargo, el compuesto se purifica mediante CC (EA).

CL-EM (B): t_R = 0,99 min; $[M+H]^+$: 652,32.

67.10. Éster butílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[4–((S)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermedio 67.9 reemplazando al intermedio 1.7. Sin embargo, el compuesto se purifica mediante CC (EA/MeOH 9/1).

CL-EM (B): t_R = 0,86 min; $[M+H]^+$: 596,30.

Ejemplo 68: Éster butílico del ácido 4–((S)–3–hidroxi–2–{[4–((S)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–propionil)–piperazin–1–carboxílico:

68.1. Éster butílico del ácido 4–((S)–2–terc-butoxicarbonilamino–3–hidroxi–propionil)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.5, con el intermedio 67.2 reemplazando 1–etoxicarbonilpiperazina, N–(terc-butoxicarbonil)–L–serina reemplazando Z–(L)Glu(OtBu)–OH y empleando DCM en lugar de DCM/THF. Sin embargo, el compuesto se purifica mediante CC (EA/Hept 7/3).

CL-EM (B): t_R = 0,83 min; $[M+H]^+$: 374,17.

68.2. Sal trifluoroacetato de éster butílico del ácido 4–((S)–2–amino–3–hidroxi–propionil)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermedio 68.1 reemplazando al intermedio 1.7. Sin embargo, el compuesto se redisuelve en tolueno y el solvente se retira mediante evaporación para retirar el TFA residual.

CL-EM (B): t_R = 0,59 min; $[M+H]^+$: 274,10.

68.3. Éster butílico del ácido 4–((S)–3–hidroxi–2–{[4–((S)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–propionil)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.5, con el intermedio 68.2 reemplazando 1–etoxicarbonilpiperazina, el intermedio 67.8 reemplazando Z–(L)Glu(OtBu)–OH y empleando DCM en lugar de DCM/THF. Sin embargo, el compuesto se purifica mediante CC (EA/NEt_3 9,9/0,1 to EA/MeOH/NEt_3 9,6/0,3/0,1).

CL-EM (B): t_R = 0,84 min; $[M+H]^+$: 554,35.

Ejemplo 69: Éster butílico del ácido 4–((S)–2–{[4–((S)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–3–metil–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

69.1. Éster butílico del ácido 4–(2–terc-butoxicarbonilamino–3–metil–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.5, con el intermedio 67.2 reemplazando 1–etoxicarbonilpiperazina y Boc–L–valina reemplazando Z–(L)Glu(OtBu)–OH.

CL-EM (B): t_R = 1,01 min; $[M+H]^+$: 386,49.

69.2. Éster butílico del ácido 4–((S)–2–amino–3–metil–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con intermedio 69.1 reemplazando al intermedio 1.7. Sin embargo el compuesto se trabaja de la siguiente manera: el pH se lleva a 13 mediante la adición lenta de NaOH 1 M a 0 °C y la mezcla se extracta con DCM. Las fases orgánicas se lavan con solución acuosa saturada de NaCl, agua, se secan (Na_2SO_4) y se retiran mediante evaporación para obtener el producto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,72 min; $[M+H]^+$: 286,48.

69.3. Éster butílico del ácido 4–((S)–2–{[4–((S)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2 carbonil]–amino}–3–metil–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.7, con el intermedio 69.2 reemplazando al intermedio 1.6 y con el intermedio 67.8 reemplazando al intermedio 1.4. Sin embargo, el compuesto se purifica mediante CC (EA).

CL-EM (B): t_R = 0,95 min; $[M+H]^+$: 566,43.

Ejemplo 70: Éster butílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[5–fluoro–4–((S)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

70.1. 3–fluoro–4–(3–metoxi–pirrolidin–1–il)–piridina:

A una solución de 4–cloro–3–fluoropiridina (500 mg) en MeCN (1 ml) se agrega el intermedio 67.7 (560 mg) y DIPEA (1,45 ml). La mezcla se calienta en un horno de microondas a 130 °C durante 30 min y a 100 °C por 2 días. La mezcla es entonces retirada mediante evaporación y el residuo se purifica mediante CC (EA/Hept 0/1 a EA/Hept 1/0) para obtener 265 mg del compuesto deseado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$): 8,14 (d, 1H); 8,05 (d, 1H); 6,45 (dd, 1H); 4,08 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,60 (m, 3H); 3,39 (s, 3H); 2,19 (m, 1H); 2,05 (m, 1H).

70.2. 3–fluoro–4–(3–metoxi–pirrolidin–1–il)–piridina 1–oxido:

MCPBA (280 mg) se agrega a una solución del intermedio 70.1 (265 mg) en cloroformo (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se calienta a 40–45 °C durante toda la noche. se agrega una solución acuosa de bisulfito de sodio y la mezcla se extracta con DCM y EA. Las fases orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4), se retiran mediante evaporación y el residuo se purifica mediante CC (DCM/MeOH 9/1 a MeOH) para obtener 280 mg del producto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,59 min; $[M+H]^+$: 213,45.

70.3. 3–fluoro–4–(3–metoxi–pirrolidin–1–il)–2–fenil–piridina 1–oxido:

Una solución de bromobenceno (0,495 ml) en tolueno (3 ml) se agrega bajo argón a K_2CO_3 (466 mg), paladio diacetato (62 mg), tri–terc-butilfosfonio tetrafluoroborato (52 mg) y el intermedio 70.2 (250 mg). La mezcla de reacción se agita a 110 °C durante toda la noche y se filtra a través de Celite. La solución resultante se retira mediante evaporación y el residuo se purifica mediante CC (Hept/EA 7/3) para obtener 280 mg del producto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,77 min; $[M+H]^+$: 289,41.

70.4. 5–fluoro–4–(3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonitrilo:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 2, etapa 2.1, con el intermedio 70.3 reemplazando 4–fenilpiridina *N*–oxido. Sin embargo la reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche y se somete a reflujo durante 4 h.

CL-EM (B): t_R = 1,06 min; $[M+H]^+$: 298,43.

70.5. Acido 5–fluoro–4–(3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carboxílico:

El intermedio 70.4 (170 mg) en HCl concentrado (1 ml) se agita a temperatura ambiente durante toda la noche y se calienta a reflujo durante 150 min. La mezcla de reacción se deja enfriar y se detiene la reacción con una solución acuosa de Na_2CO_3 hasta pH 5. La mezcla se extracta con EA y las fases orgánicas combinadas se secan ($MgSO_4$) y se retiran mediante evaporación. el residuo se purifica mediante CC (Hept/EA 1/0 a 0/1) para producir 20 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,70 min; $[M+H]^+$: 317,08.

70.6. Éster butílico del ácido 4–((S)–4–terc-butoxicarbonil–2–{[5–fluoro–4–(3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.7, con el intermedio 67.4 reemplazando al intermedio 1.6 y con el intermedio 70.5 reemplazando al intermedio 1.4. Sin embargo, el compuesto se purifica mediante CC (EA/Hept 0/1 a EA/Hept 1/0).

CL-EM (B): t_R = 1,16 min; $[M+H]^+$: 670,11.

70.7. Éster butílico del ácido 4–((S)–4–carboxi–2–{[5–fluoro–4–((S)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermedio 70.6 reemplazando al intermedio 1.7. Sin embargo, el compuesto se purifica mediante CC (DCM/MeOH 1/0 a DCM/MeOH 9/1).

CL-EM (B): t_R = 1,01 min; $[M+H]^+$: 613,98.

Ejemplo 71: Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–ciclopropil–3–metoxi–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

71.1. 4,6–dicloro–3–metoxi–2–metil–piridina:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.3, con 4–cloro–3–metoxi–2–metilpiridina N–oxido reemplazando al intermedio 1.2.

CL-EM (B): t_R = 0,89 min; $[M+H]^+$: 233,03.

71.2. 4–cloro–3–metoxi–2–metil–6–fenil–piridina:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 5, etapa 5.1, con el intermedio 71.1 reemplazando al intermedio 1.3, no se emplea EtOH y no se trabaja el compuesto.

CL-EM (B): t_R = 0,95 min; $[M+H]^+$: 234,10.

71.3. 4–cloro–3–metoxi–2–metil–6–fenil–piridina 1–oxido:

MCPBA (1,1 g) se agrega a una solución del intermedio 71.2 (1 g) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 h. A la suspensión resultante se agrega EA y Na_2CO_3 acuoso saturado y la mezcla se extracta con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan ($MgSO_4$) y se retiran mediante evaporación. el residuo se purifica mediante CC (EA) para producir 860 mg del compuesto deseado.

CL-EM (B): t_R = 0,82 min; $[M+H]^+$: 250,14.

71.4. 4–cloro–3–metoxi–6–fenil–piridin–2–ilmetilo éster de ácido acético:

Una solución del intermedio 71.3 (430 mg) en Ac_2O (7 ml) se calienta a 120 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se somete a evaporación y el residuo se seca mediante alto vacío para obtener 465 mg del compuesto deseado, que no se purifica de manera adicional.

CL-EM (B): t_R = 1,02 min; $[M+H]^+$: 291,98.

71.5. (4–cloro–3–metoxi–6–fenil–pyridin–2–il)–metanol:

A una solución del intermedio 71.4 (920 mg) en MeOH (7 ml) se agrega una solución de NaOH 1 M (5 ml) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 min. Se la extracta con EA y las fases orgánicas combinadas se secan ($MgSO_4$) y se retiran mediante evaporación para obtener 780 mg del compuesto deseado, que no se purifica de manera adicional.

CL-EM (B): t_R = 0,93 min; $[M+H]^+$: 249,98.

71.6. Acido 4–cloro–3–metoxi–6–fenil–piridin–2–carboxílico:

A una solución del intermedio 71.5 (780 mg) en dioxano (20 ml) se agrega una solución de NaOH (125 mg en 400 ml de H_2O) seguida de $KMnO_4$ (1,48 g) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 h 30. Se agrega una solución de HCl 2 M (150 ml) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 min. se agrega EA (200 ml) y se la agita por 10 min adicionales. Se separan las fases y La fase acuosa se extracta con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución de NaCl, se secan ($MgSO_4$) y se retiran mediante evaporación. El resido se redisuelve en tolueno, la solución se retira mediante evaporación y el residuo se seca mediante alto vacío para obtener 810 mg del compuesto deseado, que no se purifica de manera adicional.

CL-EM (B): t_R = 0,90 min; $[M+H]^+$: 264,22.

71.7. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(4–cloro–3–metoxi–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.7, con el intermedio 71.6 reemplazando al intermedio 1.4. Sin embargo, el compuesto se purifica mediante CC (Hept/EA 1/0 to 0/1).

CL-EM (B): t_R = 1,07 min; $[M+H]^+$: 589,31.

71.8. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(4–ciclopropil–3–metoxi–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 5, etapa 5.1, con el intermedio 71.7 reemplazando al intermedio 1.3, empleando ácido ciclopropilborónico reemplazando el ácido fenilborónico, y empleando DME en lugar de DME/EtOH.

CL-EM (B): t_R = 1,07 min; $[M+H]^+$: 595,54.

71.9. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–carboxi–2–[(4–ciclopropil–3–metoxi–6–fenil–piridin–2 carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Este compuesto se prepara empleando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermedio 71.8 reemplazando al intermedio 1.7. Sin embargo, el compuesto se purifica mediante CL-EM preparativa (III) seguido de CC (DCM/MeOH 9/1).

CL-EM (B): t_R = 0,91 min; $[M+H]^+$: 539,48.

Los compuestos de los ejemplos 72 a 74 se preparan empleando procedimientos análogos a aquellos de los ejemplos indicados entre paréntesis, salvo que no se lleva a cabo la última etapa del ejemplo correspondiente.

Ejemplo 72: Éster butílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–((*S*)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 67). CL-EM (B): t_R = 0,99 min; $[M+H]^+$: 652,32.

Ejemplo 73: Éster butílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[5–fluoro–4–(3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 70). CL-EM (B): t_R = 1,16 min; $[M+H]^+$: 670,11.

Ejemplo 74: Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–ciclopropil–3–metoxi–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 71). CL-EM (B): t_R = 1,07 min; $[M+H]^+$: 595,54.

Ejemplo 75: Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–2–[(4–butilamino–5–fluoro–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–4–carboxi–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

75.1. 4–cloro–3–fluoro–piridina 1–oxido:

Se agrega MCPBA (28,1 g) a una solución de 4–cloro–3–fluoro–piridina (10,0 g) en DCM (150 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 60 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detiene con una solución al 10% de $Na_2S_2O_3$ y la alcalinidad de fase acuosa se ajusta con Na_2CO_3 acuoso saturado hasta pH 9. La fase acuosa se extracta con EA (6 x), y las fases orgánicas combinadas se secan empleando $MgSO_4$ y se evaporan hasta sequedad. El compuesto deseado (8,4 g) se emplea en la siguiente etapa sin mayor purificación.

CL-EM (B): t_R = 0,46 min; $[M+H]^+$: 148,2.

75.2. 4–cloro–3–fluoro–2–fenil–piridina 1–oxide:

A una solución del intermedio 75.1 (200 mg) en tolueno (5 ml) se agrega, a temperatura ambiente, bromobenceno (0,57 ml), tri–*terc*-butilfosfonio tetrafluoroborato (59 mg), K_2CO_3 (537 mg) y $Pd(OAc)_2$ (72 mg). La mezcla de reacción se agita durante toda la noche a 110 °C bajo argón. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite y se evapora a sequedad. Mediante CC (DCM a DCM/MeOH 8/2) se obtiene el compuesto deseado (136 mg).

75.3. 4–cloro–5–fluoro–6–fenil–piridin–2–carbonitrilo:

A una solución del intermedio 75.2 (20 mg) en DCM (5 ml) se agrega, a temperatura ambiente, TMSCN (27 mg) seguido de AcCl (10 µl). La mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava con Na_2CO_3 acuoso saturado y la fase acuosa se extracta con EA (3x). Las fases orgánicas combinadas se secan empleando $MgSO_4$, se filtran, y se evaporan a sequedad para producir 15 mg del compuesto deseado.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$): 8,00 (m, 2 H); 7,76 (d, 1 H, J = 4,5 Hz); 7,55 (m, 3 H).

CL-EM (B): t_R = 1,07 min.

75.4. Acido 4–cloro–5–fluoro–6–fenil–piridin–2–carboxílico:

Al intermedio 75.3 (800 mg) se agrega a temperatura ambiente HCl concentrado(1 ml) y la mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 30 min. Se permite que la mezcla de reacción alcance pH = 4–5 con $NaHCO_3$ acuoso saturado y la suspensión se extracta con EA (3x). Las fases orgánicas combinadas se secan empleando $MgSO_4$, se filtran, y se evaporan a sequedad. El producto crudo (600 mg) se emplea sin mayor purificación.

CL-EM (B): t_R = 0,96 min; $[M+H]^+$: 252,0.

75.5. Éster etílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(4–cloro–5–fluoro–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

A una solución del intermedio 75.4 (270 mg) en DCM (4 ml) se agrega a temperatura ambiente PyBOP (614 mg). La mezcla de reacción se agita durante 15 min a temperatura ambiente, luego se agregan DIPEA (0,22 ml) y el intermedio 1.6 (400 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agrega Na_2CO_3 acuoso saturado y La fase acuosa se extracta con EA (3x). Las fases orgánicas combinadas se secan empleando $MgSO_4$, se filtran y se evaporan a sequedad. Mediante CC (Hept a EA) se obtiene el compuesto deseado (230 mg).

CL-EM (B): t_R = 1,14 min; $[M+H]^+$: 576,3.

75.6. Éster etílico del ácido 4–{(S)–2–[(4–butilamino–5–fluoro–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–4 carboxi–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Una mezcla del intermedio 75.5 (90 mg), acetato (2'–di–*terc*-butilphosphino–1,1'–bifenil–2–il)paladio (3,5 mg), tBuONa (54,3 mg) y butilamina (15 µl) en tolueno (1 ml) se desgasifica y se agita bajo argón a 90 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se evapora a sequedad y se purifica directamente mediante CC (DCM a DCM/MeOH 8:2) seguido de CL-EM preparativa (IV) para producir el compuesto deseado (10 mg).

CL-EM (B): t_R = 1,00 min; $[M+H]^+$: 557,9.

Ejemplo 76: Éster butílico del ácido 4–{(*S*)–2–[(4–butilamino–5–fluoro–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–4–carboxi–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

76.1. Éster butílico del ácido 4–{(S)–4–terc-butoxicarbonil–2–[(4–cloro–5–fluoro–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

A una solución del intermedio 75.4 (270 mg) en DCM (4 ml) se agrega a temperatura ambiente PyBOP (614 mg). La mezcla de reacción se agita durante 15 min a temperatura ambiente, luego se agregan DIPEA (0,22 ml) y el intermedio 67.4 (como base libre, 399 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agrega Na_2CO_3 acuoso saturado y La fase acuosa se extracta con EA (3x). Las fases orgánicas combinadas se secan empleando $MgSO_4$, se filtran y se evaporan a sequedad. Mediante CC (Hept a EA) se obtiene el compuesto deseado (440 mg).

CL-EM (B): t_R = 1,19 min; $[M+H]^+$: 604,9

76.2. Éster butílico del ácido 4–{(S)–2–[(4–butilamino–5–fluoro–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–4 carboxi–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

Una mezcla del intermedio 76.1 (100 mg), acetato (2'–di–*terc*-butilphosphino–1,1'–bifenil–2–il)paladio (1,5 mg), NaOtBu (44,5 mg) y butilamina (16 µl) en tolueno (1 ml) se desgasifica y se agita bajo argón a 90 °C. Después de 2 h, se agregan NaOtBu (16 mg) y 0,02 eq de catalizador de paladio (1,5 mg) y la mezcla de reacción se agita aún más a 90 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se evapora a sequedad y se purifica directamente mediante CC (DCM a DCM/MeOH 8:2) seguido de CL-EM preparativa (IV).

CL-EM (B): t_R = 1,06 min; $[M+H]^+$: 586,0.

Los compuestos de los ejemplos 77 y 78 se preparan empleando procedimientos análogos a aquellos de los ejemplos indicados entre paréntesis, salvo que no se lleva a cabo la última etapa del ejemplo correspondiente.

Ejemplo 77: Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–cloro–5–fluoro–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 75). CL-EM (B): t_R = 1,14 min; $[M+H]^+$: 576,3.

Ejemplo 78: Éster butílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–cloro–5–fluoro–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico:

(Ejemplo 76). CL-EM (B): t_R = 1,19 min; $[M+H]^+$: 604,9

Ensayos biológicos

Ensayo de unión al receptor $P2Y_{12}$

Procedimiento

Se cultivan células de ovario de hámster chino (CHO) con expresión recombinante del receptor humano $P2Y_{12}$ en placas de cultivo de 24 pocillos. Las células se lavan tres veces con tampón de unión (50 mM de Tris pH 7,4, 100 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, 0,5 % de BSA). Las células se incuban con 0,5 ml por pocillo de tampón de unión que contiene 2–metil–tio–adenosina 5'–difosfato (2–metil–S–ADP) marcado con tritio (entre 100.000 y 300.000 dpm por pocillo) y diversas concentraciones de los compuestos de ensayo. Después de incubación a temperatura ambiente durante 2 horas, se lavan las células tres veces con tampón de unión. Entonces, se solubilizan las células mediante la adición de 0,5 ml de tampón de solubilización (SDS, NaOH, EDTA). El contenido de cada pocillo se transfiere en viales para contador beta–counter y se agregan 2,0 ml de licor de centelleo *Ultima Gold*. Después de la cuantificación de la señal asociada a las células, se calcula la magnitud de la inhibición en relación con una inhibición máxima demostrada por la adición de un exceso de 2–metil–S–ADP frío.

Resultados obtenidos para los compuestos de fórmula I

Empleando el procedimiento descrito anteriormente para el ensayo de unión al receptor $P2Y_{12}$, se miden **CI_{50}s** en el rango desde 8 nM hasta 35 µM, con un valor promedio de aproximadamente 908 nM, para los compuestos de los ejemplos 1 a 38, 66 a 71, 75 y 76.

Por ejemplo, se pueden obtener los siguientes resultados para los compuestos de los ejemplos empleando el procedimiento descrito anteriormente para el ensayo de unión al receptor $P2Y_{12}$:

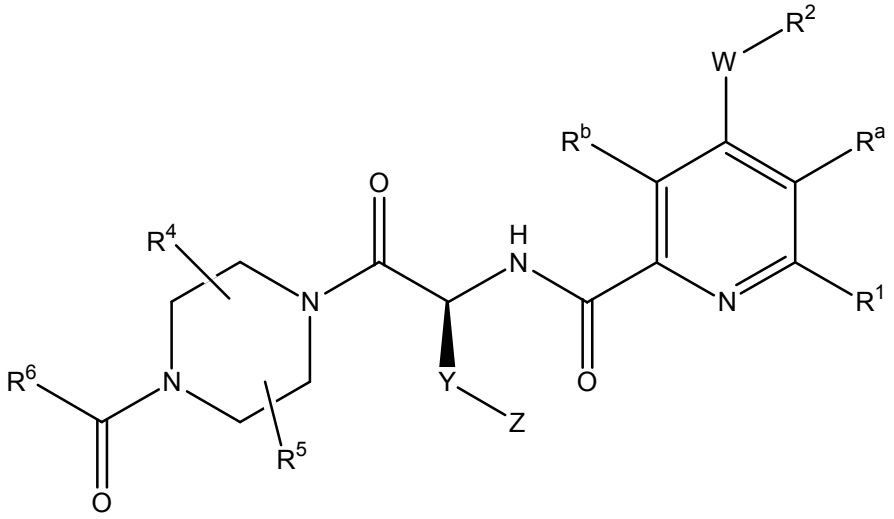
Ejemplo N°	**CI_{50} en el ensayo de unión al receptor $P2Y_{12}$ (nM)**
1	34
24	204
28	96
32	67
37	94
66	40
69	109
71	510
75	386

Además, los siguientes resultados adicionales pueden obtenerse para los compuestos de los ejemplos empleando los procedimientos descritos anteriormente para el ensayo de unión al receptor $P2Y_{12}$:

Ejemplo N°	**CI_{50}en el ensayo de unión al receptor $P2Y_{12}$ (nM)**
39	2148
72	1760

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I_P



I_P

en la que

R^1 representa un fenilo opcionalmente sustituido una vez por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxilo, trifluorometilo y trifluorometoxilo;

W representa un enlace y R^2 representa hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_7), hidroxialquilo (C_1-C_7),, alcoxi (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_7), cicloalquilo, arilo o heteroarilo; o

W representa –O– o –S– y R^2 representa alquilo (C_1-C_7),, cicloalquilo, arilo o heterociclilo; o W representa –NR^3–, R^2 representa alquilo (C_1-C_7),, hidroxialquilo (C_1-C_7), o alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_7), y R^3 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_7); o

W representa –C≡C– y R^2 representa hidroxialquilo (C_1-C_7) o alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_7); o

W representa –NR^3– y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en en el que los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno seleccionado de manera independiente de –CH_2– y –CHR^x–, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un miembro –CHR^x–, R^x representando hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi(C_1-C_6)metilo o alcoxi (C_1-C_6) ; o también

W representa –NR^3– y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3–triazolilo o 1,2,4–triazolilo, anillo que opcionalmente puede estar sustituido con un grupo metilo;

cada uno de R^4 y R^5 representa de manera independiente hidrógeno o metilo;

R^6 representa alcoxi (C_1-C_6); e

Y representa alquileno (C_1-C_6) o fenilalquileno, y Z representa –OH, –COOH, ciano, tetrazolilo o –$COOR^7$, R^7 representando alquilo (C_1-C_7);

entendiéndose que:

- El término “arilo” se refiere un gruopo fenilo o naftilo; cualquier grupo arilo puede sustituirse con de uno a tres sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_7) y alcoxi (C_1-C_6);

- El término “heteroarilo”, se refiere a un sistema de anillos aromáticos mono–, bi– o tricíclicos que contiene hasta 14 átomos de anilo, en el cual al menos uno de los anillos contiene al menos un heteroátomo seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; de manera adicional, el término “heteroarilo” también puede referirse a grupos 1–oxi–piridinilo; el grupo heteroarilo puede ser no sustituido o puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_7), alcoxi (C_1-C_6), trifluorometilo y trifluorometoxilo.

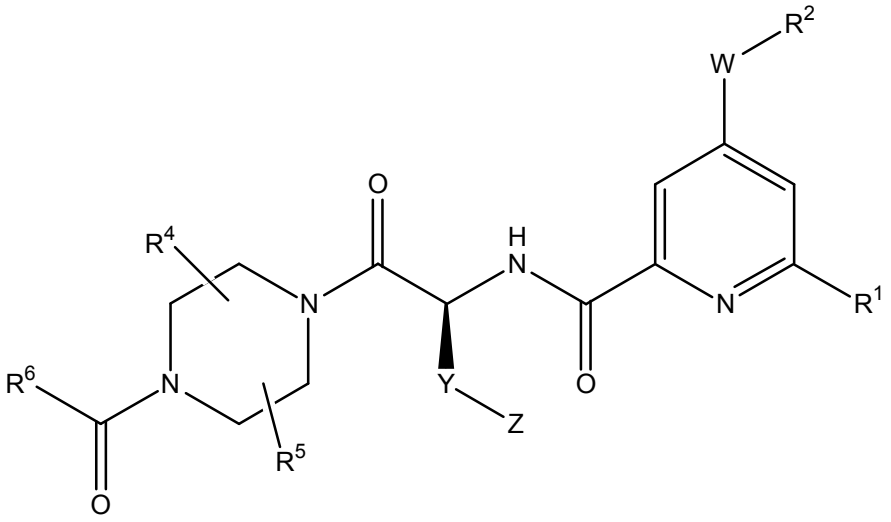
❖ El término "cicloalquilo" se refiere a un resto hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono que pueden estar sustituidos una vez por hidroxi, hidroximetilo, alcoxi (C_1-C_6)metilo o alcoxi (C_1-C_6);.

❖ El término “heterociclilo”, se refiere a una fracción monocíclica saturada no substituida de 3 a 7 miembros 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 miembros en el anillo sólo contiene un heteroátomo que es un átomo de nitrógeno y (iii) un grupo heterociclilo no contiene dos átomos de azufre. El átomo de azufre de un grupo heterociclilo puede estar en una forma oxidada, *i.e.* como un sulfóxido o sulfonilo.

❖ El término “fenilalquileno” se refiere a un grupo fenilalquilo (C_1-C_7), divalente no sustituido, estando dicho grupo divalente unido al resto de la molécula mediante, por una parte, uno de los átomos de carbono del grupo fenilo, y por otra parte, por uno de los átomos de carbono del grupo alquilo;

o una sal de un tal compuesto.

2. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I_P tal como se la define en la reivindicación 1, que también es un compuesto de fórmula I_{CEP}



I_{CEP}

en la que

R^1 representa un fenilo opcionalmente sustituido una vez con halógeno o metilo;

W representa un enlace y R^2 representa hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_7), hidroxialquilo (C_1-C_7), cicloalquilo, arilo o heteroarilo;

W representa –O– o –S– y R^2 representa alquilo (C_1-C_7), heterociclilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, hidroximetilo y alcoxi (C_1-C_6)metilo, fenilo opcionalmente sustituido una vez con un grupo alcoxi (C_1-C_6); o

W representa –NR^3–, R^2 representa alquilo o hidroxialquilo (C_1-C_7)y R^3 representa hidrógeno; o

W representa –C≡C– y R^2 representa hidroxialquilo (C_1-C_7); o

W representa –NR^3– y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en en el que los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno seleccionado de manera independiente de $–CH_2–$ y –CHR^x–, sin embargo se entiende que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un miembro –CHR^x–, R^x representando hidroxilo o alcoxi (C_1-C_6); o también

W representa –NR^3– y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo pirazol;

uno de ente R^4 y R^5 representa hidrógeno o metilo y el otro representa hidrógeno;

R^6 representa alcoxi (C_1-C_6); e

Y representa alquileno (C_1-C_6)y Z representa –OH, –COOH, tetrazolilo o ciano;

o una sal de tal compuesto.

3. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I_P como se define en la reivindicación 1, en el que

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

W representa un enlace y R^2 representa alquilo (C_1-C_7), hidroxialquilo (C_1-C_7), alcoxi (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_7), cicloalquilo, heteroarilo monocíclico o fenilo opcionalmente sustituido una vez por un miembro del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_7) y alcoxi (C_1-C_6); o

W representa –O– o –S– y R^2 representa alquilo (C_1-C_7),, cicloalquilo, fenilo o heterociclilo; o W representa –NR^3–, R^2 representa alquilo (C_1-C_7),, hidroxialquilo (C_1-C_7), o alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_7), y R^3 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_7); o

W representa –C≡C– y R^2 representa hidroxialquilo (C_1-C_7) o alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_7); o

W representa –NR^3– y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en en el que los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno seleccionado de manera independiente de –CH_2– y –CHR^x–, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un miembro –CHR^x–, R^x representando hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi(C_1-C_6)metilo o alcoxi (C_1-C_6) ; o también

W representa –NR^3– y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3–triazolilo o 1,2,4–triazolilo,

R^6 representa alcoxi (C_1-C_6); e

Y representa alquileno (C_1-C_6) o fenilalquileno, y Z representa hidrógeno, –OH, –COOH, ciano, tetrazolilo; entendiéndose que:

el término “heteroarilo monocíclico” se refiere a un sistema aromático de anillos que contiene anillos de 5 o 6 átomos en el anillo de entre los cuales 1 o 2 pueden ser heteroátomos seleccionados de entre O, N y S; el grupo heteroarilo monocíclico puede ser no substituido o puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_7), alcoxilo (C_1-C_6), trifluorometilo y trifluorometoxilo;

o una sal de tal compuesto.

4. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I_P como se define en la reivindicación 1, en el que

R^1 representa un fenilo opcionalmente sustituido una vez con halógeno o metilo;

W representa un enlace y R^2 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_7), hidroxialquilo (C_1-C_7) o cicloalquilo opcionalmente sustituido una vez por un miembro del grupo que consiste en hidroxi, hidroximetilo, metoximetilo, metoxi y etoxi, o

W representa –O– o –S– y R^2 representa heterociclilo, o

W representa –NR^3–, R^2 representa hidroxialquilo (C_1-C_7) o alcoxi (C_1-C_6) aquilo (C_1-C_7) y R^3 representa hidrógeno; o

W representa –C≡C– y R^2 representa hidroxialquilo (C_1-C_7) o alcoxi (C_1-C_6) aquilo (C_1-C_7) y W representa –NR^3– y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en en el que los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno seleccionado de manera independiente de –CH_2– y –CHR^x–, sin embargo se entiende que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un miembro –CHR^x–, R^x representando hidroxilo, hidroximetilo, o alcoxi (C_1-C_6)metilo, metoxi o etoxi; o también

W representa –NR^3– y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazol, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo;

uno de ente R^4 y R^5 representa hidrógeno o metilo y el otro representa hidrógeno; e

Y representa alquileno (C_1-C_6) o fenilalquenileno y Z representa –OH, –COOH;

o una sal de dicho compuesto.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

- W representa un enlace y R^2 representa alquilo (C_1-C_7), hidroxialquilo (C_1-C_7) , alcoxi (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_7), cicloalquilo, heteroarilo monocíclico o fenilo opcionalmente sustituido una vez con un miembro del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_7) y alcoxil (C_1-C_6); o

W representa –O– o –S– y R^2 representa alquilo (C_1-C_7), cicloalquilo, fenilo o heterociclilo; o

W representa –NR^3–, R^2 representa alquilo (C_1-C_7) , hidroxialquilo (C_1-C_7), o alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_7) y R^3 representa hidrógeno o alquilo(C_1-C_7) ; o

W representa –C≡C– y R^2 representa hidroxialquilo (C_1-C_7) o alcoxi (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_7) ; o

W representa –NR^3– y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en en el que los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno seleccionado de manera independiente de –CH_2– y –CHR^x–, sin embargo se entiende que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un miembro –CHR^x–, R^x representando hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi(C_1-C_6)metilo o alcoxil (C_1-C_6); o también

W representa –NR^3– y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3–triazolilo o 1,2,4–triazolilo;

entendiéndose que el término “heteroarilo monocíclico” se refiere a un sistema aromático de anillos que contiene anillos de 5 o 6 átomos en el anillo de entre los cuales 1 o 2 pueden ser heteroátomos seleccionados de entre O, N y S.El grupo heteroarilo monocíclico puede ser no substituido o puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_7), alcoxilo (C_1-C_6), trifluorometilo y trifluorometoxilo;

o una sal de dicho compuesto.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que W representa un enlace

o una sal de dicho compuesto.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que W representa –NR^3-

o una sal de dicho compuesto

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que

R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en en el que los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico son cada uno seleccionado de manera independiente de –CH_2– y –CHR^x–, sin embargo se entiende que dicho anillo heterocíclico no contiene más que un miembro –CHR^x–, R^x representando hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi(C_1-C_6)metilo o alcoxil (C_1-C_6), metoxi o epoxi; o

R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3–triazolilo o 1,2,4–triazolilo;

o una sal de dicho compuesto

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que

R^1 representa fenilo;

o una sal de dicho compuesto

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que

Y representa alquileno (C_1-C_6);

o una sal de dicho compuesto

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o 5 a10, en el que Z representa –OH, –COOH o tetrazililo;

o una sal de dicho compuesto

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–cloro–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–ciclopentiloxi–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(1–hidroxi–1–metil–etil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(6–fenil–4–pirazol–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(4–metoxi–fenil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–ciclopropil–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–2–[(4–butil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–4–carboxi–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[6–(2–fluoro–fenil)–4–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[6–(4–fluoro–fenil)–4–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–fenil–6–*o*–tolil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–fenil–6–*p*–tolil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–((*R*)–3–hidroxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–hidroxi–6'–fenil–3,4,5,6–tetrahidro–2*H*–[1,4']bipiridinil–2'–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(6–fenil–4–pirrolidin–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(2–hidroxi–etilamino)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–((*S*)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–isopropilamino–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(2–metoximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(2–hidroximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–3–ciano–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–propionil}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–3–metil–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–3–hidroxi–propionil}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–fenil–6–pirazol–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(3–hidroxi–propil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(3–hidroxi–3–metil–but–1–inil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(4–hidroxi–ciclohexil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(6–fenil–4–fenilsulfanil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–(2–hidroxi–ciclohexil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(6–fenil–4–tiofen–3–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–furan–3–il–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–isopropilsulfanil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–3–(4–carboxi–fenil)–2–{[4–(2–metoximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–propionil)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(4–metil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[6–fenil–4–(tetrahidro–furan–3–iloxi)–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–carboxi–2–[(6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*O*–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–cloro–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–ciclopentiloxi–6–fenil–piridin–2 carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–(1–hidroxi–1–metil–etil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–4–pirazol–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–(4–metoxi–fenil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–ciclopropil–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–butil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*O*–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–[(*R*)–3–hidroxi–pirrolidin–1–il]–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–hidroxi–6'–fenil–3,4,5,6–tetrahidro–2*H*–[1,4']bipiridinil–2'–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–4–pirrolidin–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–(2–hidroxi–etilamino)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–((*S*)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–isopropilamino–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–(2–metoximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–(2–hidroximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–3–metil–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–fenil–6–pirazol–1–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–(3–hidroxi–propil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–(3–hidroxi–3–metil–but–1–inil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–{[4–(3–hidroxi–3–metil–butil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–4–fenilsulfanil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–4–tiofen–3–il–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–furan–3–il–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(4–isopropilsulfanil–6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–((*S*)–3–(4–*terc*-butoxicarbonil–fenil)–2–{[4–(2–metoximetil–ciclopropil)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–propionil)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–{(*S*)–4–*terc*-butoxicarbonil–2–[(6–fenil–piridin–2–carbonil)–amino]–butiril}–piperazin–1–carboxílico;

– Éster etílico del ácido 4–[(*S*)–2–[(4,6–difenil–piridin–2–carbonil)–amino]–3–(2*H*–tetrazol–5–il)–propionil]–piperazin–1–carboxílico;

– Éster butílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[4–((*S*)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster butílico del ácido 4–((*S*)–3–hidroxi–2–{[4–((*S*)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–propionil)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster butílico del ácido 4–((*S*)–2–{[4–((*S*)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–3–metil–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

– Éster butílico del ácido 4–((*S*)–4–carboxi–2–{[5–fluoro–4–((*S*)–3–metoxi–pirrolidin–1–il)–6–fenil–piridin–2–carbonil]–amino}–butiril)–piperazin–1–carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de un tal compuesto.

13. Un compuesto de fórmula I_P como se define en la reivindicacion 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como medicamento.

14. Una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula I_P de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. .El uso de un compuesto de fórmula I_P de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos vasculares oclusivos.