

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 476 045**

51 Int. Cl.:

C07F 9/38 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2009 E 09730613 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 2279191**

54 Título: **Derivados de 2-fenil-piridina sustituidos**

30 Prioridad:

11.04.2008 WO PCT/IB2008/051384

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

11.07.2014

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
Gewerbstrasse 16
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**CAROFF, EVA;
HILPERT, KURT;
HUBLER, FRANCIS;
MEYER, EMMANUEL y
RENNEBERG, DORTE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 476 045 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-fenil-piridina sustituidos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a determinados derivados de 2-fenil-piridina sustituidos y a su uso como antagonistas del receptor P2Y₁₂ en el tratamiento y/o en la prevención de enfermedades o afecciones vasculares periféricas, viscerales vasculares, hepáticas vasculares y renales vasculares, cardiovasculares y cerebrovasculares asociadas con la agregación de plaquetas, incluidas trombosis en seres humanos y en otros mamíferos.

Antecedentes de la invención

10 La hemostasia se refiere al equilibrio natural en el mantenimiento de la fluidez de la sangre en el sistema vascular y la prevención de la pérdida excesiva de sangre subsiguiente a una lesión de los vasos sanguíneos mediante la rápida formación de un coágulo de sangre sólida. Después de la lesión vascular, la contracción de los vasos y la adhesión de las plaquetas tienen lugar inmediatamente, seguidas por la agregación de las plaquetas, la activación de la cascada de coagulación y finalmente también del sistema fibrinolítico. Las anomalías hemostáticas pueden provocar después una hemorragia excesiva o una trombosis, constituyendo ambas situaciones un riesgo para la vida.

15 En los últimos años se han desarrollado una serie de antiagregantes plaquetarios que se basan en diferentes mecanismos de acción. El fármaco usado más ampliamente en el tratamiento antiagregante es la aspirina, que inhibe de manera irreversible la ciclooxigenasa-1 y, de esta manera, afecta a la ruta metabólica del tromboxano. Aunque de que no es eficaz de manera óptima, el tratamiento con aspirina se mantiene como un tratamiento estándar respecto al que se comparan y juzgan los nuevos productos terapéuticos.

20 Se comercializan otros fármacos tales como los inhibidores de la fosfodiesterasa dipiridamol y cilostazol, así como los antagonistas de la vitamina K (warfarina), pero estos no presentan todas las características deseables para tales fármacos. En el comercio están disponibles tres potentes antagonistas del receptor GPIIb/IIIa administrables por vía intravenosa (abciximab, eptifibatida, y tirofiban) que bloquean la agregación plaquetaria. Además, hasta ahora algunos antagonistas de uso oral de GPIIb/IIIa (por ejemplo sibrafiban, xemilofiban u orbofiban) no han tenido éxito en 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 de ADP de plaquetas, P2Y₁ y P2Y₁₂.

30 Se han identificado antagonistas del receptor de ADP de plaquetas y presentan inhibición de la agregación de plaquetas y actividad antitrombótica. Los antagonistas más eficaces conocidos hasta la fecha son las tienopiridinas ticlopidina, clopidogrel y CS-747, que se han usado clínicamente como antitrombóticos. Se ha podido demostrar que estos fármacos, por medio de sus metabolitos reactivos, bloquean de manera irreversible el subtipo P2Y₁₂ del receptor de ADP.

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

Los derivados de piperazino-carbonilmetilaminocarbonil-naftilo o -quinolilo se han descritos como antagonistas del receptor de ADP en los documentos WO 02/098856 y WO 2004/052366.

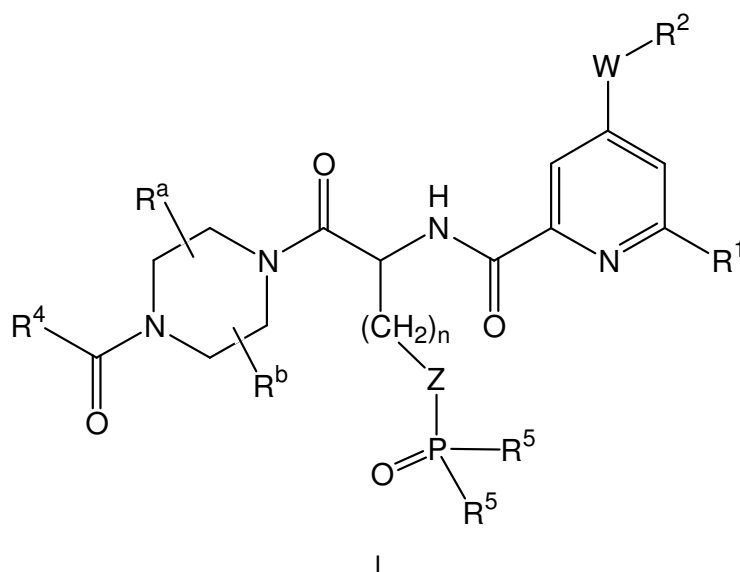
40 El documento WO 2006/114774 describe derivados de 2-fenil-4-(carbonilmetilaminocarbonil)-pirimidina como antagonistas del receptor P2Y₁₂ y el documento WO 2008/044217 describe derivados de 2-fenil-6-(carbonilmetilaminocarbonil)-piridina como antagonistas del receptor P2Y₁₂. Sin embargo, ninguno de estos compuestos contiene algún patrón de ácido fosfónico o fosfonato.

Descripción de la invención

45 Ahora los inventores han descubierto que los derivados de 2-fenil-piridina sustituidos de acuerdo con la presente invención presentan de manera sorprendente propiedades biológicas significativamente mejoradas en comparación con los derivados de ácidos carboxílicos previamente conocidos por los expertos en la técnica.

A continuación se presentan diversas realizaciones de la invención:

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



en la que

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

W representa un enlace y R^2 representa alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo, arilo o heteroarilo; o

W representa -O- y R^2 representa alquilo (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_4) o heterociclilo; o

10 W representa $-NR^3-$, R^2 representa alquilo (C_1-C_4), carboxialquilo (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_4), heterociclilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo y R^3 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); o

15 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 que los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico se seleccionan independientemente de entre $-CH_2-$, $-CHR^x-$, $-O-$, $-S-$, $-CO-$ y $-NR^y-$, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más de un miembro seleccionado del grupo que consiste en $-CHR^x-$, $-O-$, $-S-$, $-CO-$ y $-NR^y-$, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi (C_1-C_6)-metilo o alcoxi (C_1-C_6) y representando R^y hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);

R^a representa hidrógeno o metilo;

R^b representa hidrógeno o metilo;

R^4 representa alcoxi (C_1-C_6);

R^5 representa hidroxilo, R^6-OCH_2O- o R^7 -alquil (C_1-C_4)-NH-;

20 R^6 representa alquil (C_1-C_4)-carbonilo o alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo;

R^7 representa alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo;

n representa 0, 1, 2 o 3 y Z es un enlace o n es 1 y Z es fenilo (estando el grupo $-P(O)(R^5)_2$ preferentemente en este caso en la posición *para*);

en los que

25 el término "arilo" se refiere a un grupo fenilo o naftilo; cualquier grupo arilo tal como se define en el presente documento puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_6);

30 el término "aralquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en cualquier combinación, se refiere a un grupo arilo adjunto al resto molecular principal a través de un grupo alquilo (C_1-C_4) en el que, no obstante, el grupo arilo puede estar no sustituido o estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_6); el término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en cualquier combinación, se refiere a un resto hidrocarburo cíclico saturado que

contiene de 3 a 7 átomos de carbono que puede estar sustituido una vez con hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi (C₁-C₆)-metilo o alcoxi (C₁-C₆);

el término "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un sistema anular aromático mono-, bi- o tricíclico que contiene hasta 14 átomos de anillo en el que al menos uno de los anillos contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; el grupo heteroarilo puede estar no sustituido o estar sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆), trifluorometilo y trifluorometoxi;

el término "heterocíclico", tal como se usa en el presente documento, solo o en cualquier combinación, se refiere a un resto monocíclico saturado no sustituido de 4 a 6 miembros de anillo que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, entendiéndose, no obstante, que (i) un grupo heterocíclico no está unido al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno, (ii) un grupo heterocíclico de 4 miembros de anillo contiene solo un heteroátomo que es un átomo de nitrógeno y (iii) un grupo heterocíclico no contiene 2 átomos de azufre; el átomo de azufre de un grupo heterocíclico puede estar en forma oxidada, es decir, como un sulfóxido o sulfonilo;

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

Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros estereogénicos o de asimetría, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de fórmula I pueden, de esta manera, estar presentes como mezclas de estereoisómeros, o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de forma conocida por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula I son antagonistas del receptor P2Y₁₂. En consecuencia, son útiles en terapia (incluyendo politerapia), en la que pueden usarse ampliamente como inhibidores de la activación, agregación y desgranulación de plaquetas, como promotores de la disgregación de plaquetas o como antitrombóticos.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos de los compuestos de acuerdo con la invención. Se pretende que dichas definiciones se apliquen de manera uniforme a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones salvo que otra definición presentada expresamente proporcione un sentido más amplio o más restrictivo.

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

❖ El término "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de los grupos alquilo preferentes incluyen metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo. El término "alquilo (C_x-C_y)" (siendo x e y números enteros) se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene x a y átomos de carbono.

❖ El término "alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi, neopentiloxi, iso-pentiloxi, n-hexiloxi o iso-hexiloxi), y preferentemente 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi preferentes incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. El término "alcoxi (C_x-C_y)" (siendo x e y números enteros) se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene x a y átomos de carbono.

❖ El término "hidroxialquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido previamente en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo hidroxilo (es decir, -OH). Los ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen, pero no están limitados a, hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-1-metil-etilo, 2-hidroxi-1,1-dimetil-etilo, 1-hidroxi-propilo, 3-hidroxi-propilo, 1-hidroxi-butilo, 3-hidroxi-butilo, 4-hidroxi-butilo, 3-hidroxi-pentilo y 3-hidroxi-3-metil-butilo.

❖ El término "alcoxialquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido previamente en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo alcoxi tal como se ha definido previamente. Los ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen, pero no están limitados a, metoximetilo y 2-metoxi-etilo.

❖ El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en cualquier combinación, se refiere a un resto hidrocarburo cíclico saturado que contiene 3 a 7 átomos de carbono que puede estar sustituido una vez con hidroxilo, hidroximetilo, alcoximetilo (preferentemente metoximetilo o etoximetilo y más preferentemente metoximetilo) o alcoxi (preferentemente metoxi o etoxi y más preferentemente metoxi). Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-hidroxi-ciclohexilo, 2-hidroxi-ciclohexilo, 2-hidroximetil-ciclopropilo y 2-metoximetil-ciclopropilo (en particular ciclopropilo, 2-hidroximetil-ciclopropilo y 2-metoximetil-ciclopropilo).

- ❖ El término “carboxialquilo” se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido previamente en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo carboxilo (esto es, por un grupo -COOH). Los ejemplos representativos de grupos carboxialquilo incluyen, pero no están limitados a, 2-carboxi-etilo y 3-carboxi-propilo.
- 5 ❖ El término “arilo” se refiere 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 el presente documento, puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes (más preferentemente con uno o dos sustituyentes y de manera destacable con un sustituyente), seleccionado cada uno de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₆). Los ejemplos específicos de grupos arilo son fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-metilofenilo, 3-metilofenilo, 4-metilofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-dimetoxifenilo y 2,4-dimetilofenilo. Los ejemplos preferentes son fenilo y 4-metoxifenilo.
- 10 ❖ El término “aralquilo”, tal como se usa en el presente documento, solo o en cualquier combinación, se refiere a un grupo arilo adjunto al resto molecular principal a través de un grupo alquilo en el que, sin embargo, el grupo arilo puede estar no sustituido o estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₆). Los ejemplos representativos de grupos aralquilo incluyen, pero no están limitados a, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 2-naft-2-iletilo. Los grupos aralquilo preferentes son los grupos fenilalquilo.
- 15 ❖ El término “fenilalquilo”, tal como se usa en el presente documento, solo o en cualquier combinación, se refiere a un grupo fenilo no sustituido adjunto al resto molecular principal a través de un grupo alquilo (C₁-C₄). Los ejemplos representativos de grupos fenilalquilo incluyen, pero no están limitados a, bencilo, 2-feniletilo y 3-fenilpropilo.
- 20 ❖ El término “heteroarilo”, tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un sistema anular aromático mono-, bi- o tricíclico que contiene hasta 14 átomos de anillo en el que al menos uno de los anillos contiene al menos un heteroátomo seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El grupo heteroarilo puede estar no sustituido o estar sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₆), trifluorometilo y trifluorometoxi. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, piridinilo, 1-oxi-4-piridinilo, 1-oxi-3-piridinilo, 1-oxi-2-piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, indolilo, carbazolilo, fenotiazinilo y fenoxazinilo.
- 25 ❖ El término “heteroarilo monocíclico”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular aromático monocíclico que contiene 5 o 6 átomos de anillo entre los que 1 o 2 pueden ser heteroátomos seleccionados de entre O, N y S. El grupo heteroarilo monocíclico puede estar no sustituido o estar sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₆), trifluorometilo y trifluorometoxi. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no están limitados a, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, piridinilo y pirimidinilo.
- 30 ❖ El término “heterociclilo”, tal como se usa en el presente documento, solo o en cualquier combinación, se refiere a un resto monocíclico saturado no sustituido de 4 a 6 miembros de anillo que contiene de 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 a través de un átomo de nitrógeno, (ii) un grupo heterociclilo de 4 miembros de anillo sólo contiene un heteroátomo que es un átomo de nitrógeno y (iii) un grupo heterociclilo no contiene 2 átomos de azufre. El átomo de azufre de un grupo heterociclilo puede encontrarse en forma oxidada, es decir, como sulfóxido o sulfonilo. Los ejemplos representativos de grupos heterociclilo incluyen, pero no están limitados a, azetidino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, morfolino y tiomorfolino.
- 35 ❖ El término “heterociclilo”, tal como se usa en el presente documento, solo o en cualquier combinación, se refiere a un resto monocíclico saturado no sustituido de 4 a 6 miembros de anillo que contiene de 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 a través de un átomo de nitrógeno, (ii) un grupo heterociclilo de 4 miembros de anillo sólo contiene un heteroátomo que es un átomo de nitrógeno y (iii) un grupo heterociclilo no contiene 2 átomos de azufre. El átomo de azufre de un grupo heterociclilo puede encontrarse en forma oxidada, es decir, como sulfóxido o sulfonilo. Los ejemplos representativos de grupos heterociclilo incluyen, pero no están limitados a, azetidino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, morfolino y tiomorfolino.
- 40 ❖ El término “heterociclilo”, tal como se usa en el presente documento, solo o en cualquier combinación, se refiere a un resto monocíclico saturado no sustituido de 4 a 6 miembros de anillo que contiene de 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 a través de un átomo de nitrógeno, (ii) un grupo heterociclilo de 4 miembros de anillo sólo contiene un heteroátomo que es un átomo de nitrógeno y (iii) un grupo heterociclilo no contiene 2 átomos de azufre. El átomo de azufre de un grupo heterociclilo puede encontrarse en forma oxidada, es decir, como sulfóxido o sulfonilo. Los ejemplos representativos de grupos heterociclilo incluyen, pero no están limitados a, azetidino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, morfolino y tiomorfolino.
- 45 A continuación se presentan definiciones adicionales de restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención. Se pretende que dichas definiciones se apliquen de manera uniforme a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones a menos que otra definición expresamente presentada proporcione una definición más amplia o más restrictiva.
- 50 ❖ El término “alcoximetilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo alcoxi tal como se ha definido previamente. Los ejemplos de grupos alcoximetilo incluyen, pero no están limitados a, metoximetilo y etoxi-metilo.
- 55 ❖ El término “R⁷-alquil-NH-”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo alquilo tal como se ha definido previamente (y preferentemente un grupo alquilo (C₁-C₄)), en el que el grupo alquilo está sustituido con R⁷. Preferentemente el sustituyente R⁷ y el átomo nitrógeno del grupo amino están unidos al mismo átomo de carbono del grupo alquilo. Los ejemplos de grupos R⁷-alquil-NH- incluyen, pero no están limitados a, 1-alcoxi-carbonil-etilamino y de manera destacable 1-etoxicarbonil-etilamino.

- ❖ El término “alquilcarbonilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo carbonilo que está sustituido con un grupo alquilo tal como se ha definido previamente. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilo incluyen, pero no están limitados a, metilcarbonilo (acetilo) y etilcarbonilo. Es preferente el acetilo.
- ❖ El término “alcoxicarbonilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo carbonilo que está sustituido con un grupo alcoxi tal como se ha definido previamente. Los ejemplos de grupos alcoxicarbonilo incluyen, pero no están limitados a, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo. Es preferente el etoxicarbonilo.

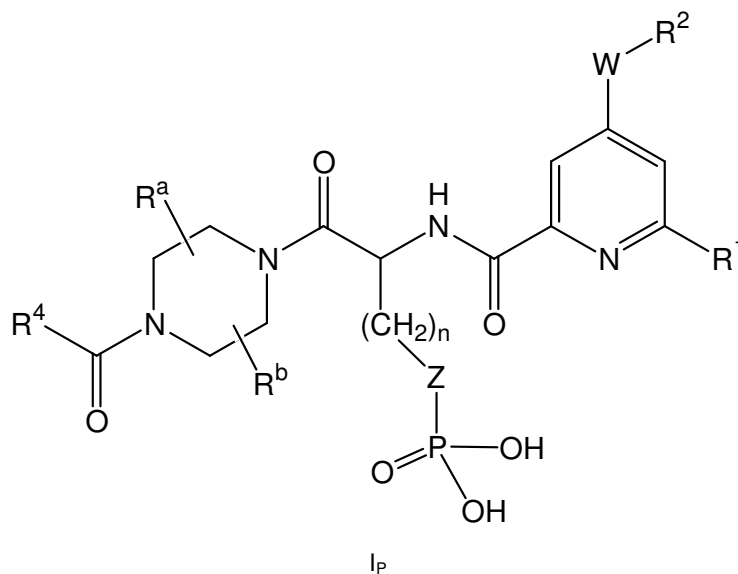
Además, los siguientes párrafos proporcionan definiciones de diversos términos adicionales. Se pretende que dichas definiciones se apliquen de manera uniforme a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones a menos que otra definición expresamente presentada proporcione una definición más amplia o más restrictiva.

- 10 El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales de adición de ácidos y/o bases orgánicas o inorgánicas no tóxicas. Se puede hacer referencia a “*Salt selection for basic drugs*”, *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

El término “temperatura ambiente”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una temperatura de 25 °C.

- 15 Salvo que se use con respecto a temperaturas, el término “aproximadamente” dispuesto antes de un valor numérico “X” se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos el 10 % de X hasta X más el 10 % de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos el 5 % de X hasta X más el 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término “aproximadamente” (o de manera alternativa la expresión “alrededor de”) dispuesto antes de la temperatura “Y” se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C.
- 20

ii) En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I que también son compuestos de fórmula I_P



en la que

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

W representa un enlace y R² representa alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo, arilo o heteroarilo; o

- 30 W representa -O- y R² representa alquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₄) o heterociclilo; o

W representa -NR³-, R² representa alquilo (C₁-C₄), carboxialquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₄), heterociclilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo y R³ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄); o

- 35 W representa -NR³- y R² y R³ forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en el que los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico se seleccionan independientemente de entre -CH₂-, -CHR^x-, -O-, -S-, -CO- y -NR^y-, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene

más de un miembro seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CHR}^x$ -, $-\text{O}$ -, $-\text{S}$ -, $-\text{CO}$ - y $-\text{NR}^y$ -, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi (C_1 - C_6)-metilo o alcoxi (C_1 - C_6) y representando R^y hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4);

R^a representa hidrógeno o metilo;

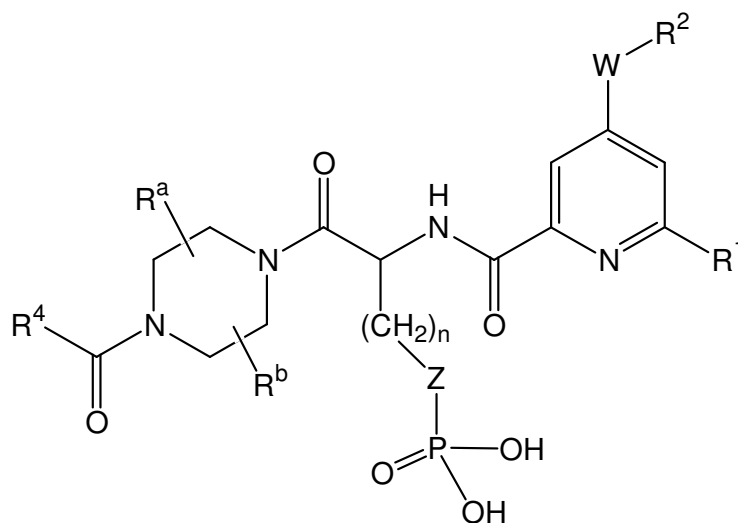
R^b representa hidrógeno o metilo;

5 R^4 representa alcoxi (C_1 - C_6);

n representa 0, 1, 2 o 3 y Z es un enlace o n es 1 y Z es fenilo (estando el grupo $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^5)_2$ preferentemente en este caso en la posición *para*);

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

iii) En particular, la invención se relaciona con compuestos de fórmula I que también son compuestos de fórmula I_{CE}



10

I_{CE}

en la que

R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi (y preferentemente opcionalmente sustituido una vez con halógeno, metilo o trifluorometilo);

15 W representa un enlace y R^2 representa alquilo (C_1 - C_4) o un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (preferentemente de 3 a 6 y más preferentemente de 3 a 5 átomos de carbono) que puede estar sustituido una vez con hidroximetilo o alcoxi (C_1 - C_6)-metilo (preferentemente metoximetilo o etoximetilo y más preferentemente metoximetilo) o R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con alcoxi (C_1 - C_6) o también R^2 representa un grupo heteroarilo monocíclico no sustituido; o

20 W representa $-\text{O}$ - y R^2 representa alquilo (C_1 - C_4), hidroxialquilo (C_1 - C_4) o alcoxi (C_1 - C_6)-alquilo (C_1 - C_4) (y en particular alquilo (C_1 - C_4) o alcoxi (C_1 - C_6)-alquilo (C_1 - C_4)); o

W representa $-\text{NR}^3$ -, R^2 representa alquilo (C_1 - C_4), carboxialquilo (C_1 - C_4), hidroxialquilo (C_1 - C_4), alcoxi (C_1 - C_6)-alquilo (C_1 - C_4), heterociclilo, fenilo o fenilalquilo, o un grupo cicloalquilo no sustituido de 3 a 7 átomos de carbono (preferentemente de 3 a 6 y más preferentemente de 3 a 5 átomos de carbono) y R^3 representa hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4) (y de forma destacada hidrógeno o metilo); o

25 W representa $-\text{NR}^3$ - y R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros (y especialmente de 5 a 6) en el que los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico se seleccionan independientemente de entre $-\text{CH}_2$ -, $-\text{CHR}^x$ - y $-\text{NR}^y$ -, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más de un miembro seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CHR}^x$ - y $-\text{NR}^y$ -, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo o alcoxi (C_1 - C_6) y representando R^y alquilo (C_1 - C_4) (especialmente metilo);

30 R^a representa hidrógeno o metilo;

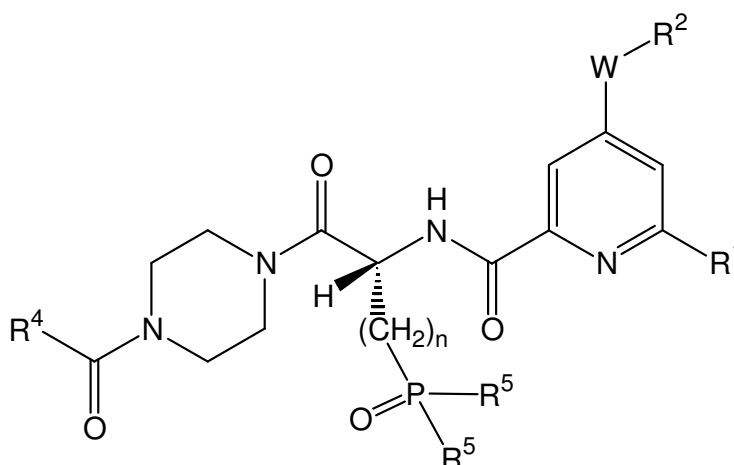
R^b representa hidrógeno;

R^4 representa alcoxi (C_1 - C_6);

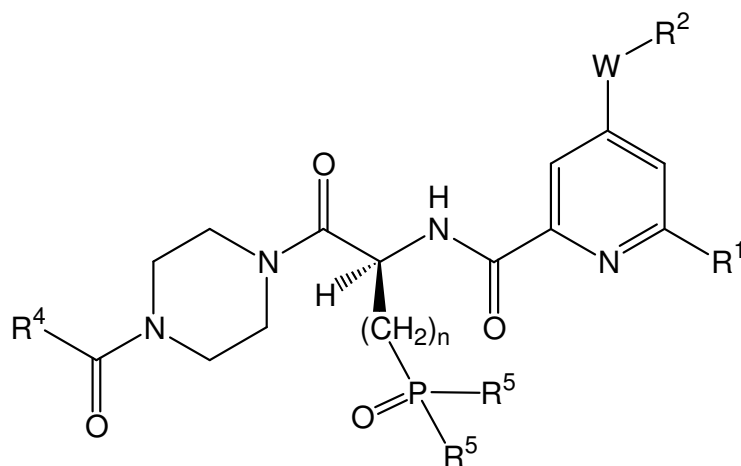
n representa 0, 1, 2 o 3 y Z es un enlace o n es 1 y Z es fenilo (estando el grupo $-P(O)(R^5)_2$ preferentemente en este caso en la posición *para*);

y a sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de fórmula I_{CE}.

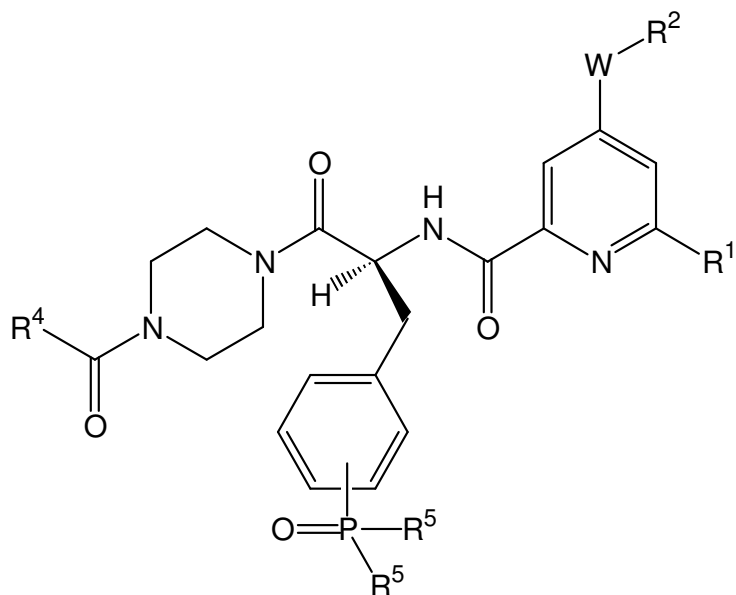
- 5 iv) De acuerdo con una realización preferente de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en las realizaciones i), ii) o iii) anteriores o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R^4 representa alcoxi (C_2-C_4), especialmente alcoxi (C_2-C_4) lineal y en particular *n*-butoxi.
- v) De acuerdo con una variante preferente de la realización iv), los compuestos de fórmula I (entre los que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R^4 representa etoxi.
- 10 vi) De acuerdo con otra variante preferente de la realización iv), los compuestos de fórmula I tal como se han definido en la realización iv) anterior (entre los que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R^4 representa *n*-butoxilo.
- vii) De acuerdo con una realización particular de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en una de las realizaciones i) a vi) anteriores o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que n representa 0.
- 15 viii) De acuerdo con otra realización particular de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en una de las realizaciones i) a vi) anteriores o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que n representa 1.
- ix) De acuerdo con aún otra realización particular de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en una de las realizaciones i) a vi) anteriores o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que n representa 2.
- 20 x) De acuerdo con aún otra realización particular de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en una de las realizaciones i) a vi) anteriores o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que n representa 3.
- 25 xi) De acuerdo con una realización principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en una de las realizaciones i) a x) anteriores (y de manera destacable tal como se han definido en la realización viii) anterior) o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que Z es un enlace.
- 30 xii) De acuerdo con una subrealización de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en la realización xi) anterior o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que tienen la estereoquímica representada a continuación



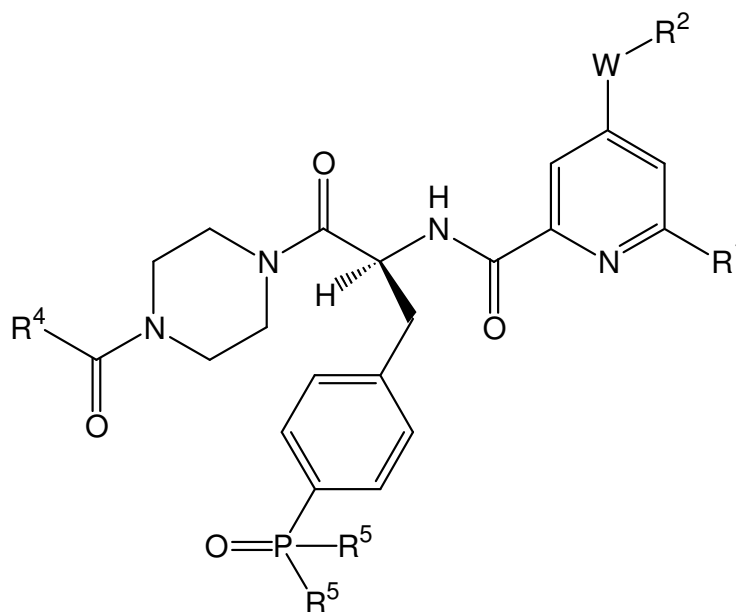
xiii) De acuerdo con otra subrealización de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en la realización xi) anterior o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que tienen la estereoquímica representada a continuación



xiv) De acuerdo con otra realización principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en una de las realizaciones i) a vi) y viii) anteriores o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que Z es fenilo, y preferentemente tales dichos compuestos de fórmula I o sus sales tienen la estereoquímica representada a continuación



5 dichos compuestos de fórmula I corresponden preferentemente a la fórmula siguiente



- xv) Preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en una de las realizaciones i) a xiv) anteriores o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi (de manera destacable fenilo opcionalmente sustituido una vez con halógeno, metilo o trifluorometilo y especialmente fenilo opcionalmente sustituido una vez con flúor, metilo o trifluorometilo).
- xvi) También preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en una de las realizaciones i) a xv) anteriores o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R^a representa hidrógeno o metilo y R^b representa hidrógeno, y en particular tales que cada uno de R^a y R^b representa hidrógeno.
- xvii) De acuerdo con una variante de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en una de las realizaciones i) a xvi) anteriores o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que W representa un enlace.
- xviii) Preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en la realización xvii) anterior o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R² representa cicloalquilo (especialmente ciclopropilo opcionalmente sustituido una vez con hidroximetilo o alcoxi (C₁-C₆)-metilo), un grupo fenilo opcionalmente sustituido una vez con alcoxi (C₁-C₆) o también un grupo heteroarilo monocíclico no sustituido (especialmente tiofen-3-ilo).
- xix) Más preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en la realización xviii) anterior o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R² representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido una vez con alcoxi (C₁-C₆) (especialmente 4-metoxi-fenilo) o también un grupo heteroarilo monocíclico no sustituido (especialmente tiofen-3-ilo).
- xx) De acuerdo con otra variante de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en una de las realizaciones i) a xvi) anteriores o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que W representa -O-.
- xxi) Preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en la realización xx) anterior o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R² representa alquilo (C₁-C₄) (por ejemplo, metilo) o alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₄) (por ejemplo, 2-metoxi-etilo).
- xxii) De acuerdo con una variante adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en una de las realizaciones i) a xvi) anteriores o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que W representa -NR³-, R² representa alquilo (C₁-C₄), carboxialquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₄), heterociclilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo y R³ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), o tales que W representa -NR³- y R² y R³ forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en el que los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico se seleccionan de manera independiente de entre -CH₂-, -CHR^x-, -O-, -S-, -CO- y -NR^y-, entendiéndose, sin embargo, que dicho anillo heterocíclico no contiene más de un miembro seleccionado del grupo que consiste en -CHR^x-, -O-, -S-, -CO- y -NR^y-, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi (C₁-C₆)-metilo o alcoxi (C₁-C₄) y representando R^y hidrógeno o alquilo (C₁-C₄).

- xxiii) De acuerdo con una subvariante de dicha variante adicional, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en la realización xxii) anterior o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que W representa $-NR^3$, R^2 representa alquilo (C_1-C_4), carboxialquilo (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_4), heterociclilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo y R^3 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4) (de manera notable hidrógeno o metilo).
- xxiv) Preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en la realización xxiii) anterior o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R^2 representa alquilo (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_4), heterociclilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo y R^3 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4) (de manera destacable hidrógeno o metilo).
- xxv) Más preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en la realización xxiii) anterior o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R^2 representa alquilo (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_4) o heterociclilo y R^3 representa hidrógeno o metilo (y de manera destacable hidrógeno).
- xxvi) De acuerdo con otra subvariante de dicha variante adicional, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en la realización xxii) anterior o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que 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 que los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico se seleccionan de manera independiente de entre $-CH_2-$, $-CHR^x-$, $-O-$, $-S-$, $-CO-$ y $-NR^y-$, entendiéndose, sin embargo, que dicho anillo heterocíclico no contiene más de un miembro seleccionado del grupo que consiste en $-CHR^x-$, $-O-$, $-S-$, $-CO-$ y $-NR^y-$, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi (C_1-C_6)metilo o alcoxi (C_1-C_6) y representando R^y hidrógeno o alquilo (C_1-C_4) (de manera destacable hidrógeno o metilo).
- xxvii) Preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en la realización xxvi) anteriores o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros (y de manera destacable de 5 a 6 miembros) en el que los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico se seleccionan de manera independiente de entre $-CH_2-$, $-CHR^x-$, $-O-$ y $-NR^y-$, entendiéndose, sin embargo, que dicho anillo heterocíclico no contiene más de un miembro seleccionado del grupo que consiste en $-CHR^x-$, $-O-$ y $-NR^y-$, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo o alcoxi (C_1-C_6) y representando R^y alquilo (C_1-C_4) (especialmente metilo).
- xxviii) Más preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en la realización xxvi) anterior o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros en el que los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico se seleccionan de manera independiente de entre $-CH_2-$, $-CHR^x-$, $-O-$ y $-NR^y-$, entendiéndose, sin embargo, que dicho anillo heterocíclico no contiene más de un miembro seleccionado del grupo que consiste en $-CHR^x-$, $-O-$ y $-NR^y-$, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo o metoxi y representando R^y metilo (en particular tales que R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 3-metoxi-pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo o 2-hidroximetil-piperidin-1-ilo y de manera destacable tal que R^2 y R^3 forman, junto con el nitrógeno que los porta, 4-metil-piperazin-1-ilo, 3-metoxi-pirrolidin-1-ilo o 2-hidroximetil-piperidin-1-ilo).
- xxix) De acuerdo con otra variante de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en una de las realizaciones i), ii), iv) a xvi) o xx) anteriores o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que W representa $-O-$ y R^2 representa heterociclilo (de manera destacable tetrahidrofurán-3-ilo).
- xxx) De acuerdo con una variante preferente de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en una de las realizaciones i) a xxix) anteriores o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R^5 representa hidroxilo.
- xxxi) De acuerdo con otra variante de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en una de las realizaciones i) o iv) a xxix) anteriores o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R^5 representa R^6-OCH_2O- o R^7 -alquil (C_1-C_4)-NH-.
- xxxii) De acuerdo con una variante preferente de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en la realización xxxi) anterior o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R^5 representa R^6-OCH_2O- .
- xxxiii) Preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en una de las realizaciones xxxi) o xxxii) anteriores o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R^6 representa alquil (C_1-C_4)carbonilo o alcoxi (C_1-C_6)carbonilo (y preferentemente metilcarbonilo o etoxicarbonilo).

xxxiv) De acuerdo con otra variante preferente de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en la realización xxxi) anterior o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R⁵ representa R⁷-alquil (C₁-C₄)-NH- (y preferentemente 1-alcoxicarbonil-etilamino).

5 xxxv) Preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en una de las realizaciones xxxi) o xxxiv) anteriores o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R⁷ representa etoxicarbonilo.

xxxvi) De acuerdo con otra variante de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en la realización i) anterior o sus sales (entre las que son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que

10 R¹ representa fenilo que está no sustituido (preferente) o monosustituido con halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;

15 W representa -NR³- y R² y R³ forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (preferentemente 5 miembros) en el que los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico se seleccionan de manera independiente de entre -CH₂-, -CHR^x- y -NR^y- (preferentemente -CH₂- y -CHR^x-), entendiéndose, sin embargo, que dicho anillo heterocíclico no contiene más de un miembro seleccionado del grupo que consiste en -CHR^x- y -NR^y-, representando R^x alcoxi (C₁-C₆) (preferentemente metoxi) y representando R^y alquilo (C₁-C₄);

R^a representa hidrógeno;

R^b representa hidrógeno;

20 R⁴ representa alcoxi (C₁-C₆);

R⁵ representa R⁶-OCH₂O- o R⁷-alquil (C₁-C₄)-NH-;

R⁶ representa alquil (C₁-C₄)carbonilo o alcoxi (C₁-C₆)carbonilo;

R⁷ representa alcoxi (C₁-C₆)carbonilo; y

n representa 1, 2 o 3 (preferentemente 1) y Z es un enlace.

25 xxxvii) Los siguientes compuestos de fórmula I tal como se han definido en la realización i), ii) o iii) son particularmente preferentes:

- éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

30 - éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

- éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-(4-metoxi-fenil)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

- éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[6-fenil-4-tiofen-3-il-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

35 - éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4,6-difenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

- éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-ciclopropil-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

- éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

40 - éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-(2-metoxi-etilamino)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

- éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-(2-hidroxi-etilamino)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

45 - éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((2-metoxi-etil)-metil-amino)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

- éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-bencilamino-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

- éster butílico del ácido 4-(-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-2-fosfono-acetil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-5-fosfono-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 - éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-5-fosfono-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[6-(2-fluoro-fenil)-4-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 - éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-fenil-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[6-(4-fluoro-fenil)-4-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-fenil-6-*p*-tolil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 - éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((1S,2S)-2-metoximetil-ciclopropil)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((1S,2S)-2-hidroximetil-ciclopropil)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 - éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster etílico del ácido 4-((S)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 - éster etílico del ácido 4-[(S)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(4-fosfono-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-isopropil-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 - éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[6-fenil-4-pirrolidin-1-il-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-fosfonometil-amino]-acetil)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 - éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[6-fenil-(R)-4-(tetrahydro-furan-3-ilamino)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[2-hidroximetil-6'-fenil-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,4']bipiridinil-2'-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-ciclopropilamino-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 - éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[6-fenil-4-fenilamino-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[6-fenil-4-propilamino-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 - éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-(2-carboxi-etilamino)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

- éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-3-metil-piperazin-1-carboxílico (de manera destacable éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-3-metil-piperazin-1-carboxílico);

5 - éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-(2-metoxi-etoxi)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

- éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-metil-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

- éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

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

xxxviii) Compuestos preferentes adicionales de fórmula I tal como se han definido en la realización i) se seleccionan del grupo que consiste en:

- éster butílico del ácido 4-((R)-3-(bis-acetoximetoxi-fosforil)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

15 - éster butílico del ácido 4-((R)-3-(bis-etoxicarboniloximetoxi-fosforil)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

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

20 - éster butílico del ácido 4-((R)-2-((6-fenil-4-[(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-piridin-2-carbonil)-amino)-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

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

Se entiende que cualquier centro estereogénico de cualquier compuesto enumerado en la realización xxxvii) o xxxviii), que no esté explícitamente asignado, puede encontrarse en la configuración absoluta (R)- o (S)-.

25 xxxix) Un objetivo adicional de la presente invención son los compuestos de fórmula I (o de fórmula I_P o I_{CE}), tal como se han definido en una de las realizaciones i) a xxxviii) anteriores, o sus sales farmacéuticamente aceptables, como medicamentos.

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

30 xl) La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con una de las realizaciones i) a xxxviii) anteriores, o a 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 al menos un compuesto de fórmula I (o de fórmula I_P o I_{CE}) y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que sea familiar para cualquier experto en la técnica (ver por ejemplo, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a edición (2005), parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos de fórmula I descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica en conjunto con vehículos sólidos o líquidos no tóxicos, inertes adecuados, terapéuticamente compatibles, y si se desea, coadyuvantes farmacéuticos habituales.

40 xli) Los compuestos de acuerdo con la fórmula I tal como se han definido en las realizaciones i) a xxxviii) anteriores y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados:

45 ❖ para el tratamiento o la prevención de enfermedades que incluyen angina estable, angina inestable, infarto de miocardio, embolismo (incluyendo complicaciones de aterosclerosis, de manera destacable apoplejía embólica), trombosis arterial (incluyendo complicaciones trombóticas arteriales primarias de aterosclerosis, de manera destacable apoplejía trombótica), trombosis venosa (de manera destacable trombosis venosa profunda), trombosis causada por lesión vascular o por inflamación (incluyendo vasculitis, arteritis y glomerulonefritis), enfermedades venooclusivas, ataques isquémicos transitorios, enfermedades vasculares periféricas, infarto de miocardio con o sin trombolisis, enfermedad mieloproliferativa, trombocitemia, enfermedad de las células falciformes, enfermedad inflamatoria del intestino, púrpura trombocitopénico trombótico, síndrome urémico hemolítico;

- ❖ para la prevención de complicaciones tromboticas de septicemia, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, síndrome antifosfolípidos, trombocitopenia inducida por heparina y preeclampsia/eclampsia;
- ❖ para la prevención de complicaciones cardiovasculares después de ciertos procedimientos quirúrgicos (de manera destacable revascularización coronaria tal como angioplastia (PTCA), otras cirugías de injertos vasculares, endarterectomía o implantación de endoprótesis vascular) o después de un traumatismo por accidente;
- ❖ para la prevención del rechazo de implantes.

5 xlii) En otra realización, los compuestos de fórmula I tal como se han definido en las realizaciones i) a xxxviii) anteriores y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención de complicaciones en afecciones en las que los vasoespasmos provocan la vasoconstricción y, de esta manera, la isquemia de tejidos o la muerte de los tejidos (necrosis).

10 xliii) Por lo tanto, un objetivo particular de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I (o de fórmula I_P o I_{CE}) tal como se han definido en una de las realizaciones i) a xxxviii) anteriores, o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la producción de un medicamento para los usos enumerados en las realizaciones xli) y/o xlii) (y en particular en la realización xli)) anteriores, y para la producción de un medicamento para el tratamiento de trastornos vasculares oclusivos en general.

15 xliv) De manera más general, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I (o de fórmula I_P o I_{CE}) tal como se han definido en una de las realizaciones i) a xxxviii) anteriores, o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos vasculares oclusivos así como al uso de un compuesto de fórmula I (o de fórmula I_P o I_{CE}) para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o trastornos vasculares periféricos, viscerales-, hepáticas- y renales-vasculares, cardiovasculares y cerebrovasculares asociados con la agregación de plaquetas, incluida trombosis en seres humanos y en otros mamíferos.

20 xlv) Entre los usos anteriormente mencionados de los compuestos de fórmula I (o de fórmula I_P o I_{CE}) o de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la producción de medicamentos de acuerdo con la realización xliii) anterior, son preferentes los usos para la producción de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de infarto de miocardio, trombosis arterial (de manera destacable apoplejía trombotica), ataques isquémicos transitorios, enfermedad vascular periférica y angina estable e inestable.

25 xlvi) La invención se refiere, además, al uso de un compuesto de fórmula I (o de fórmula I_P o I_{CE}) de acuerdo con una de las realizaciones i) a xxxviii) anteriores, o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la conservación de productos sanguíneos *in vitro* (por ejemplo, la conservación de concentrados de plaquetas), o para la prevención de la oclusión en máquinas de tratamiento extracorporal de sangre o de productos sanguíneos (tales como máquinas de diálisis renal o de máquinas de plasmaferesis).

30 xlvii) La invención también se refiere a procedimientos para el tratamiento de los trastornos mencionados en las realizaciones xli) y/o xlii) (y en particular en la realización xli)) anteriores, comprendiendo dichos procedimientos la administración a un paciente con necesidad de dicho tratamiento, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I (o de fórmula I_P o I_{CE}) de acuerdo con una de las realizaciones i) a xxxviii), o de una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

35 Cualquier referencia a un compuesto de fórmula I, I_P o I_{CE} en este texto debe entenderse que se refiere también a las sales (y especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según sea apropiado y conveniente. Por supuesto, las preferencias indicadas para los compuestos de fórmula I se aplican *mutatis mutandis* a los compuestos de fórmula I_P o I_{CE}, así como a las sales y a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, de fórmula I_P o de fórmula I_{CE}. Lo mismo se aplica a estos compuestos como medicamentos, a las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como principios activos, a los usos de estos compuestos para la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de acuerdo con la presente invención o a los compuestos para el tratamiento de las enfermedades de acuerdo con esta invención.

40 De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula I (o de fórmula I_P o I_{CE}) pueden prepararse mediante los procesos descritos a continuación.

50 Preparación de los compuestos de fórmula I

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de la memoria descriptiva y los ejemplos:

abs. absoluto

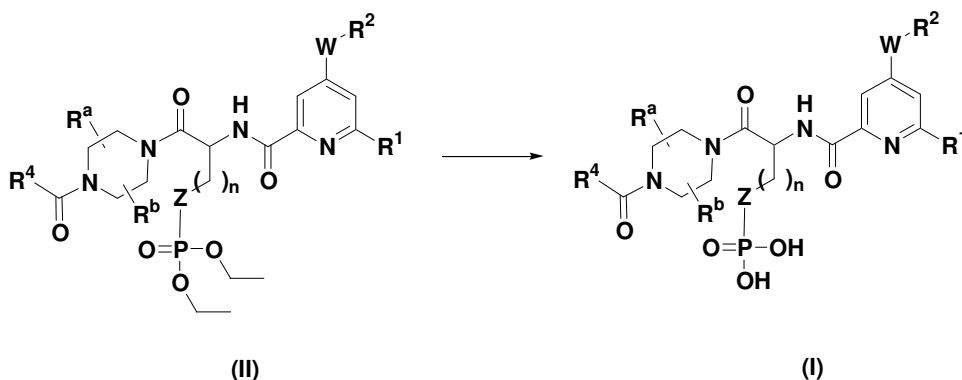
ES 2 476 045 T3

	Ac	acetilo
	ADP	adenosin difosfato
	anh.	anhidro
	ac.	acuoso
5	Boc	terc-butoxicarbonilo
	BSA	albúmina de suero bovino
	Cbz	benciloxycarbonilo
	CC	cromatografía de columna
	conc.	concentrado
10	DCM	diclorometano
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMPU	<i>N,N'</i> -dimetilpropilenurea
15	dpm	cuentas por minuto
	EA	acetato de etilo
	EDCI	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
	EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
	Et	etilo
20	eq.	equivalente(s)
	HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	Hept	heptano
	HOBT	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
25	Hse	L-homoserina
	HV	alto vacío
	CL-EM	cromatografía líquida - espectrometría de masas
	MCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
	Me	metilo
30	NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
	org.	orgánico
	Pd/C	paladio en carbón
	Ph	fenilo
	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidin-fosfonio
35	Fr	factor de retención
	TA	temperatura ambiente

sat.	saturado
SDS	dodecilsulfato de sodio
tBu	terc-butilo
TBME	terc-butilmetiléter
5 TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
t _R	tiempo de retención
Tris	tris(hidroximetil)aminometano

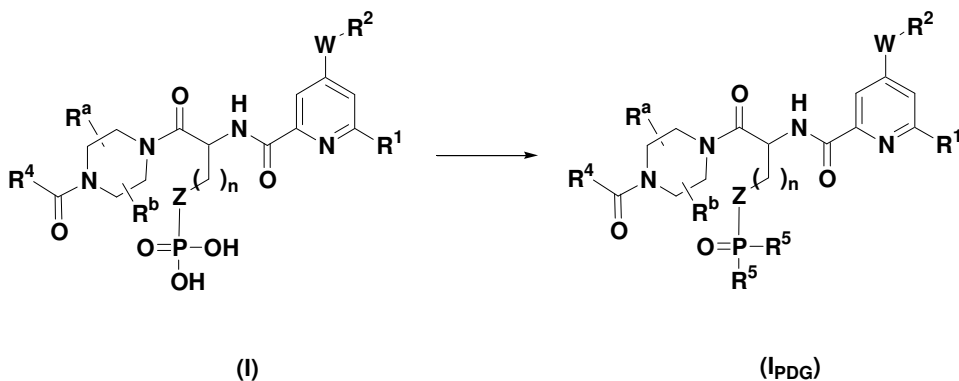
10 Ruta general de preparación

Los diversos compuestos de fórmula I pueden prepararse usando llas rutas generales que se resumen en el Esquema 1 y en el Esquema 1a siguientes.



Esquema 1

15 Los compuestos de fórmula I, en la que R⁵ representa hidroxilo, pueden prepararse mediante el tratamiento de los compuestos de fórmula II con HCl opcionalmente en presencia de agua, en un disolvente orgánico adecuado tal como THF, EA, dioxano o Et₂O y preferentemente a una temperatura alrededor de la temperatura ambiente, o con bromuro de trimetilsililo o yoduro de trimetilsililo en un disolvente adecuado tal como DCM o MeCN y preferentemente a una temperatura alrededor de la temperatura ambiente (Esquema 1).



20

Esquema 1a

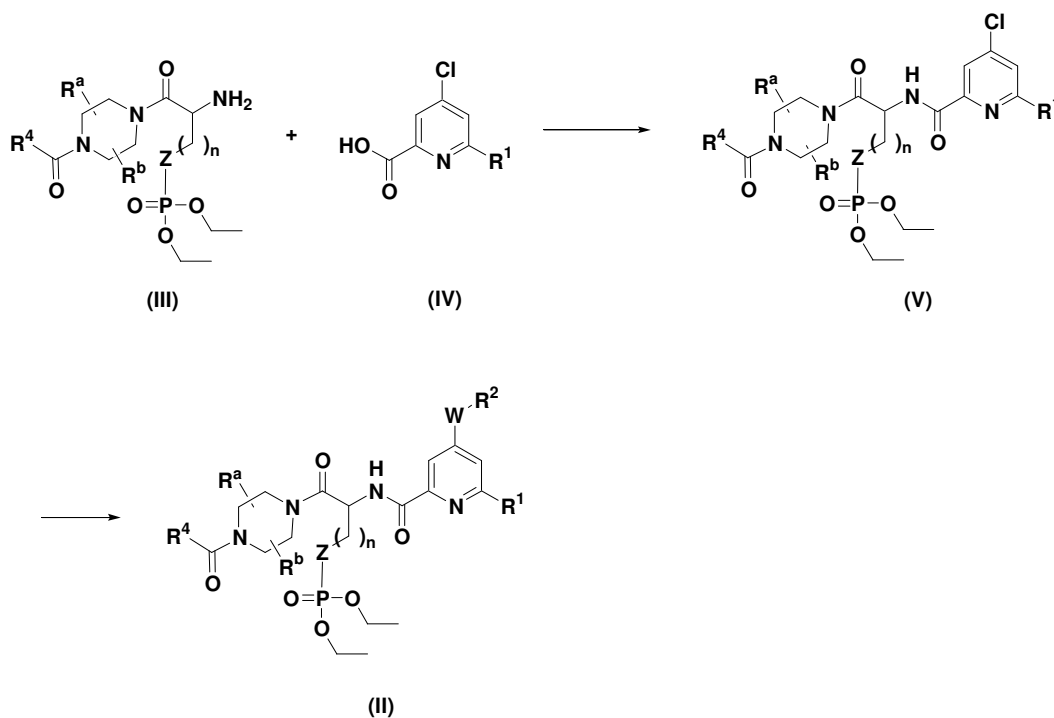
25 Los compuestos de fórmula I_{PDG}, en la que R⁵ representa R⁶-OCH₂O-, pueden prepararse mediante la reacción entre un ácido fosfónico de fórmula I, en la que R⁵ representa hidroxilo, y un derivado de haluro apropiado de fórmula R⁶-OCH₂-X, siendo X cloruro, bromuro o yoduro, en presencia de una base adecuada (por ejemplo, NEt₃, DIPEA) en un disolvente adecuado tal como DMF, NMP o DMPU, opcionalmente en presencia de NaI y preferentemente a una temperatura entre 45 y 90 °C (Esquema 1a).

Los compuestos de fórmula I_{PDG}, en la que R⁵ representa R⁷-alquil-NH-, pueden prepararse mediante la reacción entre un ácido fosónico de fórmula I, en la que R⁵ representa hidroxilo y un éster alquílico de aminoácido apropiado (preferentemente un éster alquílico de α -aminoácido) de fórmula R⁷-alquil-NH₂ en presencia de una base adecuada (por ejemplo, NEt₃) y una mezcla actidora de reactivos tales como una combinación de disulfuro de 2,2'-dipiridilo y PPh₃ en un disolvente adecuado tal como piridina anhidra y preferentemente a una temperatura de aproximadamente 60 °C (Esquema 1a).

Preparación de diversos intermedios de síntesis

Preparación de los compuestos de fórmula II

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse usando las rutas que se resumen en los Esquemas 2, 2a y 2b siguientes.



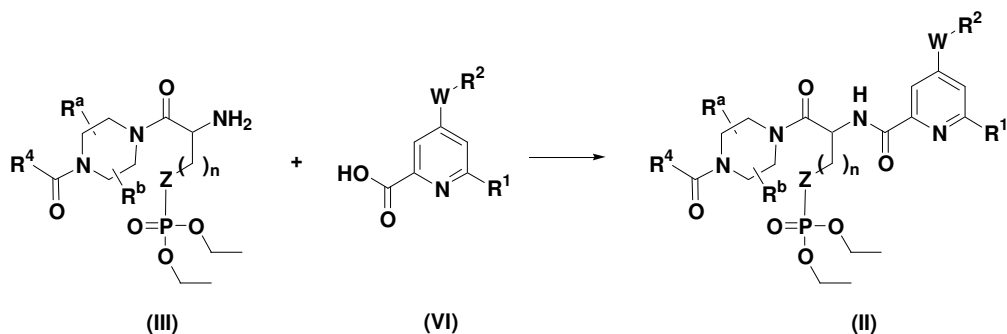
Esquema 2

Los compuestos de fórmula V pueden obtenerse (Esquema 2) mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV usando procedimientos estándar de acoplamiento de péptidos tales como PyBOP, en presencia de una base adecuada tal como NEt₃, DIPEA o *N*-metilmorfolina y en un disolvente adecuado tal como DCM, THF o DMF, preferentemente a una temperatura alrededor de la temperatura ambiente.

Los intermedios resultantes de fórmula V pueden después convertirse en los compuestos de fórmula II en los que W es -NR³- mediante reacción de sustitución aromática con una amina de fórmula HNR²R³ opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como NEt₃, DIPEA o *N*-metilmorfolina, llevándose a cabo la reacción en un disolvente adecuado tal como THF, MeCN, DMF o NMP y preferentemente entre 80 °C y 160 °C en un horno de microondas. De manera alternativa, los compuestos de fórmula II en los que W es -NR³- pueden obtenerse mediante una reacción del tipo Buchwald-Hartwig, usando una amina de fórmula HNR²R³, en presencia de un catalizador adecuado de paladio, tal como acetato(2'-di-*tert*-butilfosfin-1,1'-bifenil-2-il)paladio, en presencia de una base adecuada tal como *tert*-butóxido de sodio y calentando en tolueno a aproximadamente 90 °C.

Además, los intermedios de fórmula V pueden convertirse en los compuestos de fórmula II en los que W es un enlace usando los reactivos de fórmula R²-B(OR)₂ en los que R es hidrógeno o alquilo con condiciones estándar para la reacción de Suzuki, y preferentemente derivados de ácido o éster borónico en presencia de una base adecuada tal como K₃PO₄, Na₂CO₃ o K₂CO₃, en presencia de un catalizador adecuado de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfin)paladio en un disolvente adecuado tal como DME/agua o dioxano, y preferentemente calentando entre 80 °C y 110 °C. De manera alternativa, los intermedios de fórmula V también pueden convertirse en los compuestos de fórmula II en los que W es un enlace, usando derivados de magnesio de fórmula R²-MgBr, en presencia de un catalizador adecuado de hierro tal como acetilacetato de hierro(III), en un disolvente adecuado tal como THF y a una temperatura preferentemente aproximadamente la temperatura ambiente (ver A. Fürstner y col. en *J. Am. Chem. Soc.* (2002), 13856-13863). Además, los intermedios de fórmula V también pueden convertirse en

compuestos de fórmula II en los que W es un enlace usando reactivos de fórmula R^2-SnBu_3 con condiciones estándar para la reacción de Stille, y preferentemente un derivado de tributilestaño en un disolvente adecuado tal como tolueno, y preferentemente calentando a aproximadamente 130 °C.



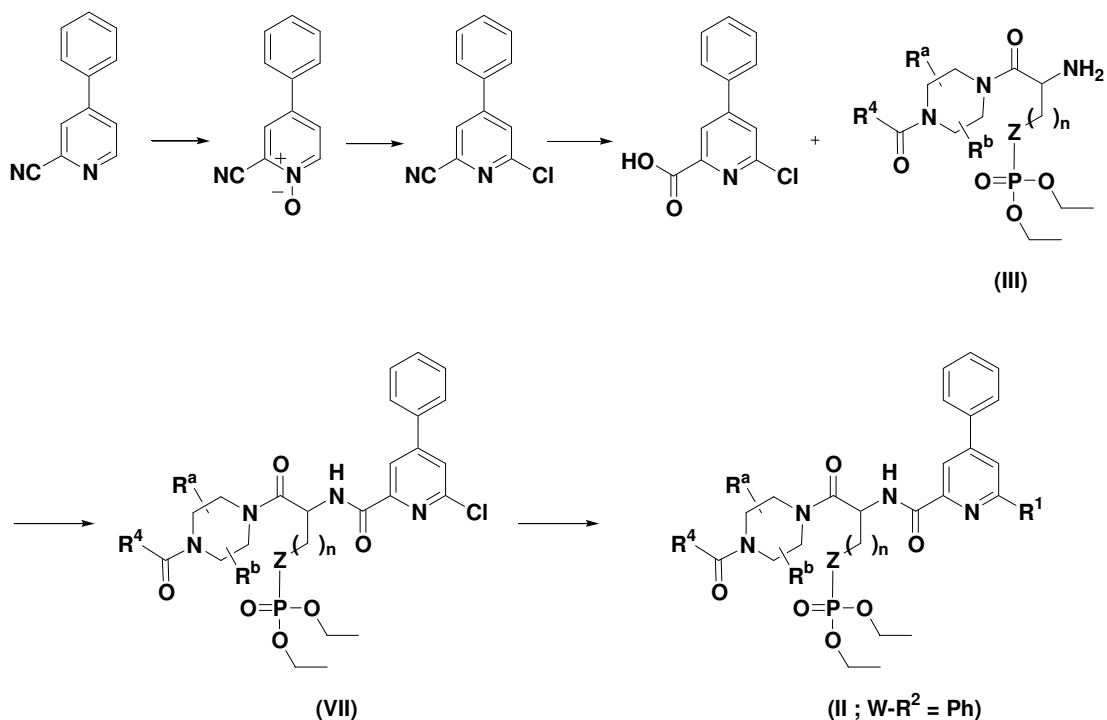
5

Esquema 2a

De manera alternativa, los compuestos de fórmula II pueden prepararse tal como se describe en el Esquema 2a mediante el acoplamiento de compuestos de fórmula III con compuestos de fórmula VI usando procedimientos estándar de acoplamiento de péptidos tales como PyBOP, HOBT, clorhidrato de EDCI, 1,3-diciclohexilcarbodiimida, HATU, opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como NEt_3 , DIPEA o *N*-metilmorfolina y en un disolvente adecuado tal como DCM, THF o DMF, preferentemente a una temperatura alrededor de la temperatura ambiente.

10

Además, los compuestos de fórmula II en los que W es un enlace y R^2 es fenilo pueden prepararse tal como se describe en Esquema 2b siguiente.



15

Esquema 2b

El 4-fenil-piridin-2-carbonitrilo se puede preparar fácilmente usando un procedimiento de la literatura (*J. Org. Chem.* (1992), **57**, 6020-6025). Se puede oxidar usando condiciones estándar para la oxidación de una piridina, usando oxidantes estándar tales como MCPBA, en un disolvente adecuado tal como DCM y a una temperatura entre temperatura ambiente y 40 °C. El derivado de óxido de piridina así obtenido puede clorarse usando condiciones estándar (por ejemplo, cloruro de fosforilo a reflujo). El grupo ciano puede hidrolizarse adicionalmente usando condiciones estándar (por ejemplo, ácido clorhídrico concentrado a reflujo). El derivado de clorpiridina puede acoplarse a los compuestos de fórmula III mediante la preparación del cloruro ácido usando reactivos estándar tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, o tal como se ha definido anteriormente, usando los mismos procedimientos estándar de acoplamiento que los descritos anteriormente para las reacciones de acoplamiento que

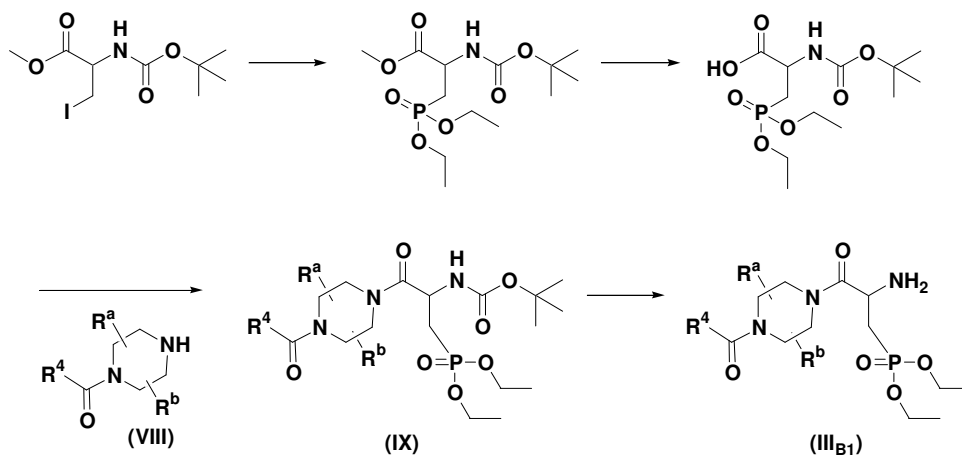
20

involucran los compuestos de fórmulas III y VI (Esquema 2a). Finalmente, los intermedios de fórmula VII pueden convertirse en compuestos de fórmula II usando reactivos de fórmula $R^1-B(OR)_2$ en la que R es hidrógeno o alquilo, usando las mismas condiciones estándar para una reacción de Suzuki que las descritas con los intermedios de fórmula V (ver el Esquema 2).

- 5 Se pueden usar procedimientos similares para obtener los compuestos de fórmula II en los que W es un enlace y R^2 es un grupo fenilo sustituido.

Preparación de los compuestos de fórmula III

Los compuestos de fórmula III en los que Z es un enlace y n es 1 (de aquí en adelante "los compuestos de fórmula III_{B1}") pueden prepararse usando la ruta presentada en el Esquema 3 siguiente.



10

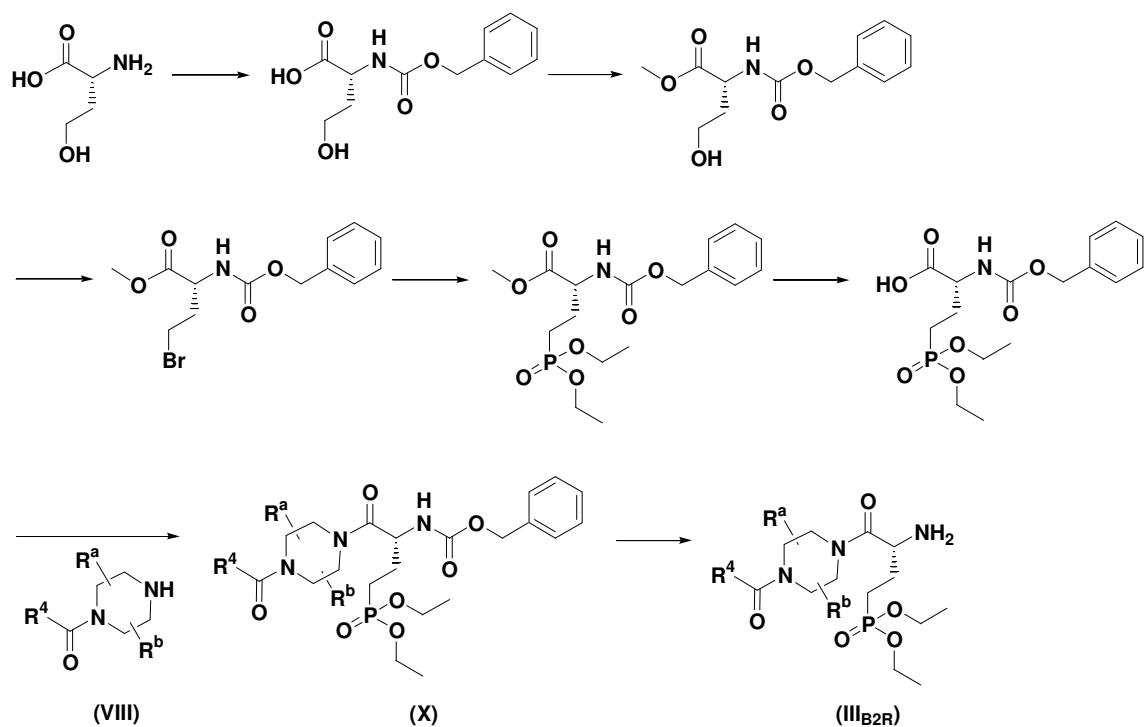
Esquema 3

Los compuestos de fórmula IX pueden obtenerse en tres etapas partiendo de Boc-3-yodo-L-Ala-OMe o de Boc-3-yodo-D-Ala-OMe: Se lleva a cabo una reacción de Arbuzov (por ejemplo, usando $P(OEt)_3$ a reflujo) seguida de una reacción de saponificación usando condiciones estándar tales como NaOH o LiOH en una mezcla de agua y un disolvente orgánico adecuado tal como THF, MeOH o EtOH; finalmente, el intermedio ácido resultante se acopla con un compuesto de fórmula VIII usando procedimientos estándar de acoplamiento de péptidos tales como los descritos para la síntesis de los compuestos de fórmula II (ver el Esquema 2a). Los compuestos de fórmula III_{B1} pueden obtenerse después a partir de los compuestos de fórmula IX con condiciones ácidas estándar para la eliminación de un grupo Boc, que son bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, HCl o TFA.

15

- 20 Los compuestos de fórmula III en los que Z es un enlace y n es 2 (de aquí en adelante "los compuestos de fórmula III_{B2}") pueden prepararse usando las rutas que se resumen en los Esquemas 3a y 3b siguientes.

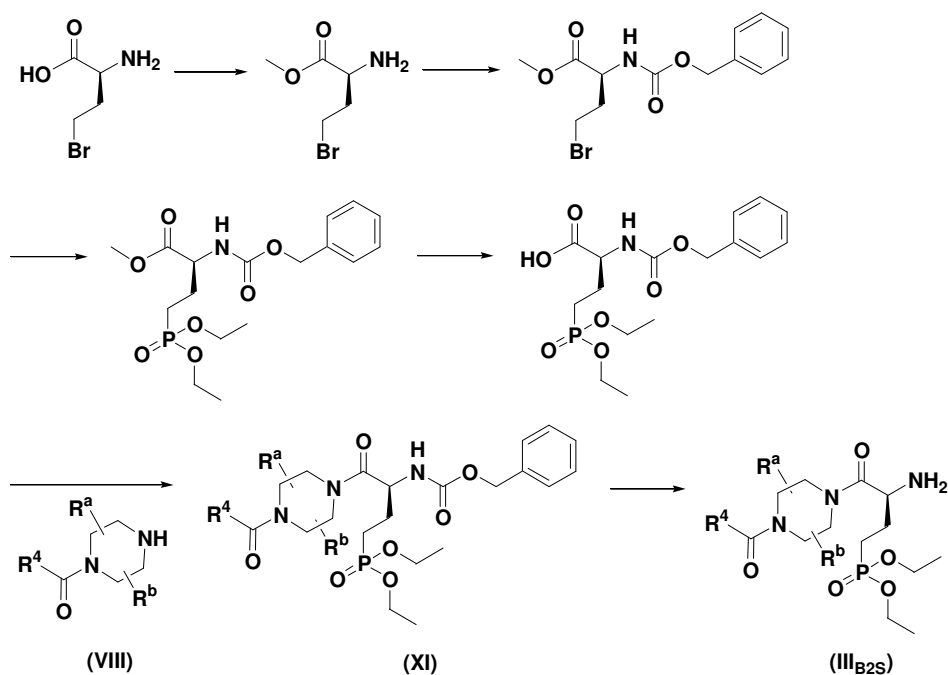
Los compuestos de fórmula III_{B2} en los que el átomo de carbono que porta el grupo amino está en la configuración "R" (de aquí en adelante "los compuestos de fórmula III_{B2R}") pueden prepararse de este modo tal como se muestra en el Esquema 3a siguiente.



Esquema 3a

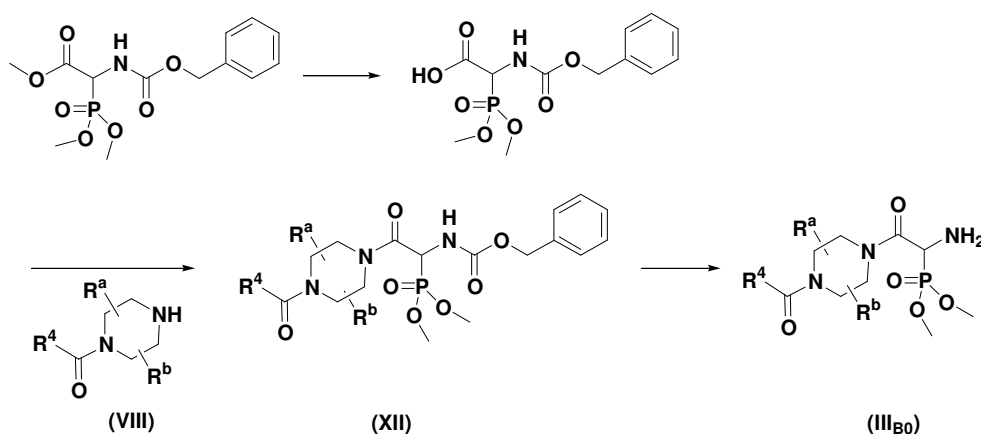
- La D-Homoserina puede protegerse en primer lugar en el nitrógeno con un grupo Cbz usando condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica. Puede prepararse la sal dicitclohexilamina correspondiente del intermedio resultante y el éster metílico puede formarse usando MeI en DMF a una temperatura alrededor de la temperatura ambiente. Después, la función hidroxilo puede sustituirse por un bromuro usando condiciones estándar tales como PPh₃ y CBr₄, en un disolvente adecuado tal como DCM, preferentemente entre 0 °C y temperatura ambiente. Las siguientes tres etapas que conducen a los compuestos de fórmula X pueden llevarse a cabo después usando condiciones tales como las ya descritas para la síntesis de los compuestos de fórmula IX (ver el Esquema 3).
- Después, los compuestos de fórmula III_{B2R} pueden obtenerse escindiendo el grupo protector Cbz usando condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula III_{B2} en los que el carbono que porta el grupo amino está la configuración "S" (de aquí en adelante "los compuestos de fórmula III_{B2S}") pueden prepararse tal como se muestra en el Esquema 3b siguiente.



Esquema 3b

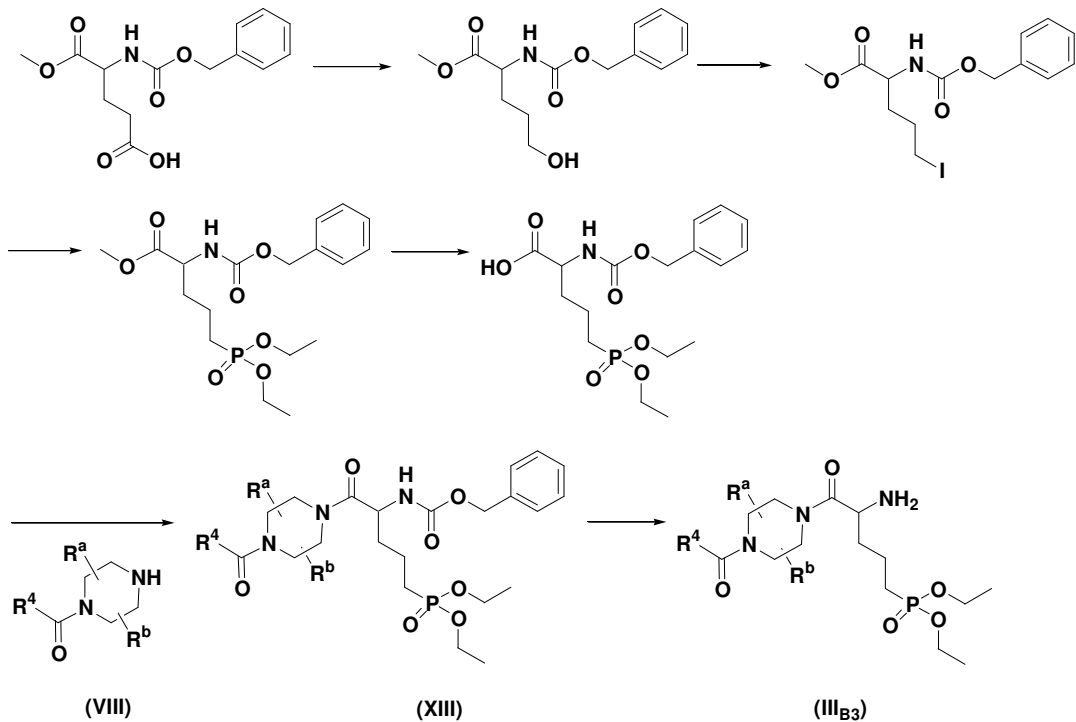
- Para obtener los compuestos de fórmula III_{B2S}, se puede comenzar con la síntesis de la sal bromhídrica de ácido (*S*)-(+)-2-amino-4-bromobutírico, que se protege en primer lugar en el ácido mediante la formación de un éster metílico usando condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, HCl en MeOH). Después se puede introducir un grupo Cbz en el nitrógeno usando condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica. Las siguientes tres etapas que conducen a los compuestos de fórmula XI pueden llevarse a cabo usando condiciones tales como las ya descritas para la síntesis de los compuestos de fórmula IX (ver el Esquema 3). La escisión de Cbz puede llevarse a cabo usando condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, Pd/C en MeOH).
- 10 Los compuestos de fórmula III en los que Z es un enlace y n es 0 (de aquí en adelante "los compuestos de fórmula III_{B0}") pueden prepararse usando la ruta que se resume en el Esquema 3c siguiente.



Esquema 3c

- Los compuestos de fórmula XII pueden obtenerse en dos etapas a partir del éster trimetílico de Cbz- α -fosfinoglicina: se lleva a cabo una reacción de saponificación usando condiciones estándar tales como NaOH o LiOH en una mezcla de agua y de un disolvente orgánico adecuado tal como THF, MeOH o EtOH; el intermedio ácido obtenido se acopla con un compuesto de fórmula VIII usando procedimientos estándar de acoplamiento de péptidos tales como los descritos para la síntesis de los compuestos de fórmula II (ver el Esquema 2a). Después los compuestos de fórmula III_{B0} pueden obtenerse mediante condiciones estándar para la eliminación de un grupo Cbz, que son bien conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, Pd/C en EtOH).
- 20

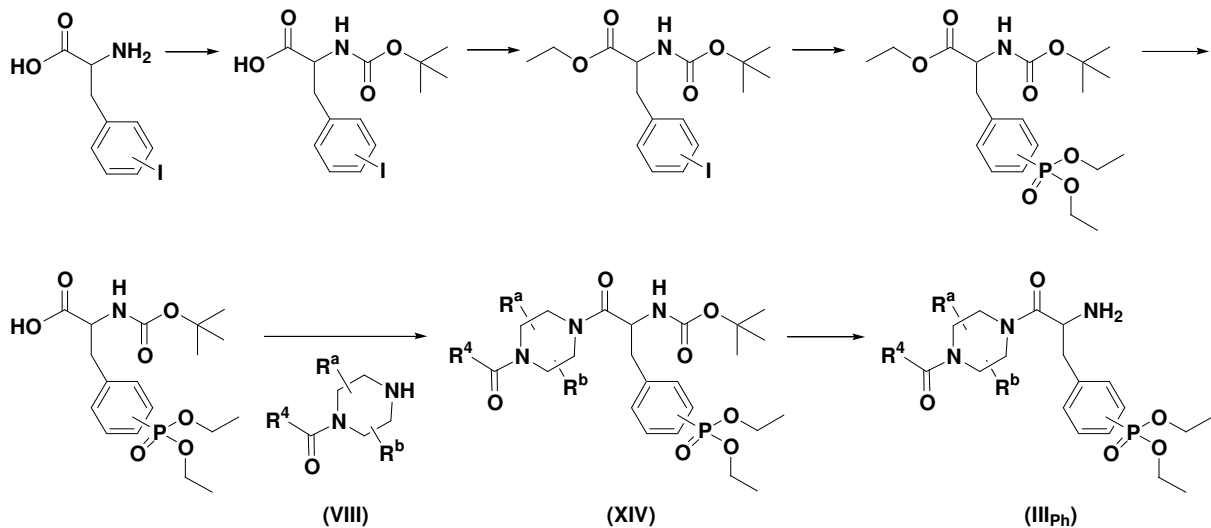
Los compuestos de fórmula III en los que Z es un enlace y n es 3 (de aquí en adelante "los compuestos de fórmula III_{B3}") pueden prepararse usando la ruta que se resume en el Esquema 3d siguiente.



Esquema 3d

5 El compuesto hidroxilo puede obtenerse mediante la formación del anhídrido mixto en la función ácido de Cbz-Glu-OMe usando un reactivo de clorofornato, en presencia de una base adecuada tal como *N*-metilmorfolina, en un disolvente adecuado tal como THF y preferentemente a aproximadamente -15 °C. El anhídrido mixto se reduce usando un reductor adecuado, tal como NaBH₄ en presencia de MeOH, a una temperatura alrededor de -15 °C. La función hidroxilo puede substituirse después por un yoduro usando condiciones estándar tales como imidazol, PPh₃ e I₂, en un disolvente adecuado tal como THF, preferentemente entre 0 °C y temperatura ambiente. Las siguientes tres etapas que conducen a los compuestos de fórmula XIII pueden llevarse a cabo usando condiciones tales como las ya descritas para la síntesis de los compuestos de fórmula IX (ver el Esquema 3). Después los compuestos de fórmula III_{B3} pueden obtenerse mediante condiciones estándar para la eliminación de un grupo Cbz, que son bien conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, Pd/C en MeOH).

10 Los compuestos de fórmula III en los que Z es fenilo (de aquí en adelante "los compuestos de fórmula III_{Ph}") pueden prepararse usando la ruta que se resume en el Esquema 3e siguiente.



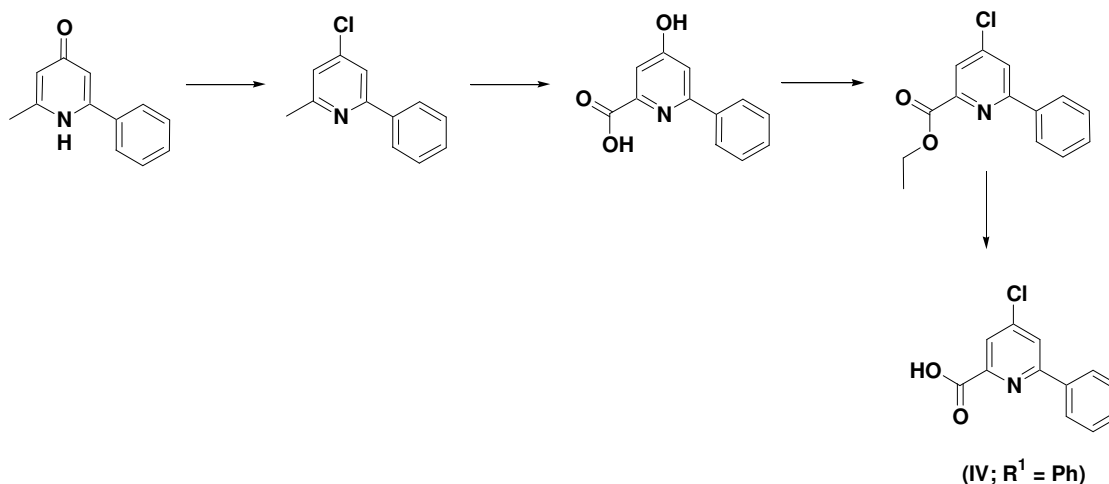
15

Esquema 3e

Si no están disponibles en el comercio, los derivados de yodofenilalanina protegidos con Boc pueden prepararse a partir de los compuestos de yodofenilalanina usando condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica. La función ácido de los derivados de yodofenilalanina protegidos con Boc puede protegerse en primer lugar mediante la formación de un éster etílico usando condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica. Los compuestos así obtenidos pueden convertirse después en los derivados de fosfonato de dietilo usando fosfito de dietilo, en presencia de una base adecuada tal como NEt_3 , en presencia de un catalizador adecuado de paladio tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, en un disolvente adecuado tal como MeCN, y preferentemente calentando a aproximadamente 70°C . Las siguientes tres etapas que llevan a los compuestos de fórmula III_{Ph} pueden llevarse a cabo usando condiciones tales como las ya descritas para la síntesis de los compuestos de fórmula III_{B1} (ver el Esquema 3).

10 *Preparación de los compuestos de fórmula IV*

Los compuestos de fórmula IV en la que R^1 es fenilo pueden prepararse usando la ruta que se resume en el Esquema 4 siguiente.



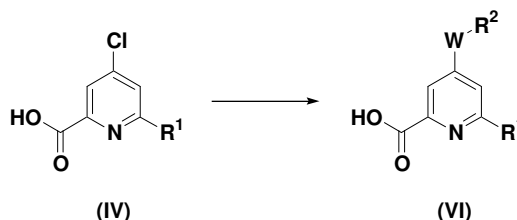
Esquema 4

- 15 El material de partida 2-metil-6-fenil-1H-piridin-4-ona puede obtenerse fácilmente usando un procedimiento de la literatura (*J. Med. Chem.* (2004), **47**, 4277-4285). Se puede clorar para obtener 4-cloro-2-metil-6-fenilpiridina usando condiciones estándar (por ejemplo, cloruro de fosforilo a reflujo). Después la 4-cloro-2-metil-6-fenilpiridina puede oxidarse en ácido 4-hidroxi-6-fenilpiridin-2-carboxílico, preferentemente sometiéndola a reflujo en dioxano/agua en presencia de dióxido de selenio. El compuesto resultante, cuando contiene EtOH como impureza, puede clorarse y esterificarse después sometiéndolo a reflujo en POCl_3 . Finalmente, el compuesto de fórmula IV en la que R^1 es fenilo puede obtenerse mediante procedimientos estándar de saponificación tales como los descritos en el Esquema 3.
- 20

Se pueden usar procedimientos similares para obtener los compuestos de fórmula IV en la que W es un enlace y R^1 es un grupo fenilo sustituido.

Preparación de los compuestos de fórmula VI

- 25 Los compuestos de fórmula VI pueden prepararse usando la reacción presentada en el Esquema 5 siguiente.



Esquema 5

- Los compuestos de fórmula VI en la que W es $-\text{NR}^3$ pueden obtenerse de esta manera mediante reacción de sustitución aromática de los intermedios de fórmula IV con una amina de fórmula HNR^2R^3 usando condiciones tales como las descritas para la síntesis de los compuestos de fórmula II en la que W es $-\text{NR}^3$ (ver el Esquema 2).
- 30

Además, los compuestos de fórmula VI en los que W es $-\text{O}-$ pueden obtenerse mediante la reacción de sustitución aromática de los intermedios de fórmula IV con alcóxidos de sodio de fórmula NaOR^2 , llevándose a cabo la reacción

en un disolvente adecuado tal como el alcohol correspondiente de fórmula HOR² o THF, y preferentemente a temperatura de reflujo.

Preparación de los compuestos de fórmula VIII

- 5 Los compuestos de fórmula VIII pueden prepararse usando la ruta descrita en el documento WO 2006/114774 (ver rutas de preparación generales, preparación de los compuestos de fórmula V, Esquemas 5 y 5a).

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

EJEMPLOS

Procedimientos de caracterización usados:

- 10 La RMN de ¹H (400 MHz) se lleva a cabo en un aparato Bruker Avance 400. Los desplazamientos químicos se presentan en ppm con respecto a los disolventes usados; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, p = pentuplete, hex = hexete, hept = heptete, m = multiplete, an. = ancho.

Los tiempos de retención de CL-EM se obtienen usando las siguientes condiciones de elución:

- 15 Se usa una columna X-terra[®] (MS C18 5 μm, 2,1 x 50 mm). Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = agua + el 0,06 % de ácido fórmico; disolvente B = MeCN + el 0,06 % de ácido fórmico. El caudal del eluyente es de 3 ml/min y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en la tabla siguiente (se usaa un gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

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

Procedimientos de CL-EM preparativa usados:

- 20 Las purificaciones mediante CL-EM preparativa se llevan a cabo ya sea usando una columna Phenomenex[®] (procedimientos de CL-EM preparativa (I) a (IV)) o una columna X-Terra[®] (procedimiento de CL-EM preparativa (V)) salvo que se especifique lo contrario en la descripción del Ejemplo relevante, con las condiciones generales descritas más adelante.

Procedimientos para CL-EM preparativa (I) a (IV)

- 25 Se usa una columna Phenomenex[®] (Gemini 10u C18 110A Ax 50 x 21,2 mm). Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = agua + el 1 % de ácido fórmico; disolvente B = MeCN + el 1 % de ácido fórmico. El caudal del eluyente es de 50 ml/min. Las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en las tablas siguientes (se usa un gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

- 30 I) CL-EM preparativa (I):

t (min)	0	0,4	2,6	3	3,4	3,8	3,9	5
Disolvente A (%)	75	75	55	55	4,5	4,5	75	75
Disolvente B (%)	25	25	45	45	95,5	95,5	25	25

- II) CL-EM preparativa (II):

t (min)	0	0,4	2,6	3	3,4	3,8	3,9	5
Disolvente A (%)	65	65	45	45	4,5	4,5	65	65
Disolvente B (%)	35	35	55	55	95,5	95,5	35	35

III) CL-EM preparativa (III):

t (min)	0	0,4	2,6	3	3,4	3,8	3,9	5
Disolvente A (%)	70	70	50	50	4,5	4,5	70	70
Disolvente B (%)	30	30	50	50	95,5	95,5	30	30

IV) CL-EM preparativa (IV):

t (min)	0	0,4	2,6	3	3,4	3,8	3,9	5
Disolvente A (%)	85	85	65	65	4,5	4,5	85	85
Disolvente B (%)	15	15	35	35	95,5	95,5	15	15

Procedimiento para CL-EM preparativa (V)

- 5 Se usa una columna X-Terra® (Prep MS C18 OBD™ 10u 30 x 75 mm). Los dos disolventes son tal como se describen para la columna Phenomenex®. El caudal de eluyente es de 100 ml. 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 siguiente (se usa un gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

t (min)	0	0,6	3,3	3,9	4,5	5,1	5,2	6
Disolvente A (%)	85	85	65	65	4,5	4,5	85	85
Disolvente B (%)	15	15	35	35	95,5	95,5	15	15

Fases estacionarias usadas para la CC:

- 10 Las purificaciones mediante CC se llevan a cabo usando gel de sílice salvo que se especifique lo contrario. La fase inversa usada es ISOLUTE® C18 de Biotage. RP 18 es la abreviatura de LiChroprep® RP-18 (15-25 μ M), Merck.

Ejemplo 1: éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*1.1. éster terc-butílico del ácido (S)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxílico:*

- 15 Se añadió bicarbonato de di-terc-butilo (27,5 g) en porciones a una solución de (S)-3-hidroxipirrolidina (10 g) y NEt₃ (32 ml) en DCM (240 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la fase orgánica se separó. Se lavó con NH₄Cl acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se retiró mediante evaporación proporcionando el compuesto deseado (21,4 g).

RMN de ¹H (CDCl₃): 4,43 (s an., 1H); 3,40 (m, 4H); 2,70 (m, 1H); 1,93 (m, 2H); 1,46 (s, 9H).

1.2. éster terc-butílico del ácido (S)-3-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico:

- 20 A una solución enfriada en hielo del intermedio 1.1 (22 g) en THF (300 ml) se añadió NaH (7,7 g, dispersión al 55 % en aceite mineral) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, se enfrió hasta 0 °C y se añadió MeI (11 ml) gota a gota. Se mantuvo la agitación durante 2 h adicionales a temperatura ambiente. Se añadieron agua y etanolamina (14 ml) a la mezcla de reacción, que después se agitó durante 15 min. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se retiraron mediante evaporación, proporcionando un aceite amarillo (27,5 g).

RMN de ¹H (CDCl₃): 3,94 (s an., 1H); 3,44 (m, 4H); 3,35 (s, 3H); 1,99 (m, 2H); 1,48 (s, 9H).

1.3. sal clorhidrato de (S)-3-metoxi-pirrolidina:

- 30 Se disolvió el intermedio 1.2 (27,5 g) en HCl 1 M en EA (300 ml) y se añadió HCl 3 N en EA (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y el disolvente se retiró mediante evaporación. El residuo se recogió en Et₂O (500 ml) y el compuesto se precipitó. La suspensión se agitó durante 1 h, se filtró y el polvo se lavó con Et₂O. Mediante secado a alto vacío se proporcionó la sal clorhidrato deseada (13,9 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): 9,84 (s an., 1H); 4,10 (s an., 1H); 3,43 (m, 4H); 3,33 (s, 3H); 2,19 (m, 1H); 2,04 (m, 1H).

1.4. *(Z)*-4-fenilamino-pent-3-en-2-ona:

Una solución de 2,4-pentanodiona (51,5 ml), anilina (45,6 ml) y una cantidad catalítica de ácido *para*-toluenosulfónico monohidratado (0,95 g) en tolueno (500 ml) se sometió a reflujo durante 3,5 h en un matraz de fondo redondo equipado con un aparato de Dean-Stark y condensador. La solución se concentró a sequedad proporcionando el compuesto deseado como un aceite naranja (89,3 g).

CL-EM: $t_R = 0,90$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 176,14.

1.5. 2-metil-6-fenil-1H-piridin-4-ona:

A una solución enfriada a -78 °C de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (157 g) en THF (830 ml) se añadió n-butilitio (1,6 M en hexano, 697 ml) durante 45 min. Después de 25 min de agitación a -78 °C se añadió una solución del intermedio 1.4 (63 g) en THF (200 ml) a la mezcla durante 25 min, seguido por una solución de benzonitrilo (47,9 ml) en THF (200 ml) durante 30 min. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se dejó calentar hasta -56 °C durante 1,5 h. Se añadió HCl (32 %, 186,5 g), seguido de agua (400 ml) y THF (200 ml). Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y se añadió HCl (32 %, 150 ml), seguido de agua (200 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se retiró mediante evaporación. El residuo se recogió en tolueno y se evaporó a sequedad proporcionando 249 g del compuesto deseado con una pureza del 13 %. No se llevó a cabo purificación adicional.

CL-EM: $t_R = 0,64$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 186,25.

1.6. 4-cloro-2-metil-6-fenil-piridina:

El intermedio 1.5 (233 g) se disolvió en POCl_3 (83 ml) y se añadió DMF (0,15 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 h y se enfrió. Se añadió tolueno y la mezcla se sometió a evaporación. El residuo se recogió en EA/agua, y se añadió NaOH 32 % hasta pH 7. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EA. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El material bruto se purificó mediante CC (EA/Hept 1/9) y el aceite obtenido se recogió en TBME. La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 M, NaHCO_3 saturado, agua y se evaporó a sequedad proporcionando el compuesto deseado como un aceite naranja (31,2 g).

CL-EM: $t_R = 0,83$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 203,92.

1.7. ácido 4-hidroxi-6-fenil-piridin-2-carboxílico:

A dióxido de selenio (33,8 g) se añadió el intermedio 1.6 (31 g) seguido por dioxano (165 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo. Después de 4,5 h, se añadió agua (0,274 ml) y se mantuvo el calentamiento durante toda la noche. Se añadió agua (2,5 ml) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 7 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se añadió dióxido de selenio (16,9 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 h. Se añadió celite y la mezcla resultante se filtró usando un lecho de celite. La torta de filtración se lavó con MeOH y los disolventes se retiraron mediante evaporación. El material bruto se suspendió en acetato de isopropilo (400 ml) y se calentó hasta reflujo durante 1 h. Se retiró el acetato de isopropilo y se añadió EtOH (400 ml) y se calentó nuevamente hasta reflujo durante 1 h. Se retiró el EtOH y se añadieron EtOH (400 ml) y HCl (32 %, 30 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h y se sometió a evaporación proporcionando el compuesto deseado que contenía aún EtOH (52 g).

CL-EM: $t_R = 0,60$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 216,11.

1.8. éster etílico del ácido 4-cloro-6-fenil-piridin-2-carboxílico:

El intermedio 1.7 (34 g, que contiene EtOH) se disolvió en POCl_3 (72 ml) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 3 h. Se retiró el POCl_3 mediante destilación, el residuo restante se diluyó con DCM y se añadió agua. Las fases se filtraron y se separaron. La fase acuosa se lavó con DCM. Las fases orgánicas combinadas se retiraron mediante evaporación. El material bruto se purificó mediante CC (acetato de isopropilo/ metilciclohexano 1/3) proporcionando el compuesto éster etílico como un sólido parduzco (29,11 g).

CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 262,10.

1.9. 4-cloro-6-fenil-piridin-2-carboxilato de sodio:

Se añadió NaOH (32 % en agua, 50 ml) a una solución del intermedio 1.8 (20,1 g) en EtOH/agua (2/1, 150 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y el EtOH se retiró mediante evaporación. La suspensión se retiró mediante filtración. El licor madre acuoso se lavó con acetato de isopropilo, se acidificó con solución de HCl al 32 % HCl y se extrajo con DCM. El sólido filtrado se añadió a una mezcla de solución de HCl al 32 % y DCM. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con DCM. Todas las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron a sequedad proporcionando 20 g de un aceite negro. El aceite se recogió en MeOH (150 ml) y se añadió NaOH (32 % en agua, 10 ml). Se añadió agua (150 ml) produciéndose una suspensión. Se retiró el MeOH mediante evaporación,

la suspensión se sometió a filtración y el sólido se lavó con agua. Después de secado a alto vacío, el compuesto deseado se obtuvo como un polvo blanco (17 g).

CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+$: 234,09.

1.10. ácido 4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carboxílico:

- 5 Una solución del intermedio 1.3 (963 mg), el intermedio 1.9 (1,49 g) y DIPEA (2,2 ml) en THF (2 ml) se calentó en un horno de microondas a 110 °C durante 10 h y a 140 °C durante 6 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EA. La fase acuosa se acidificó a pH 5 con HCl 1 M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se sometieron a evaporación. El material bruto se purificó mediante CC (eluyente A: EA; eluyente B: MeOH; gradiente: 20 % a 40 % de B) proporcionando el compuesto deseado como una espuma parduzca (1,06 g).

10 CL-EM: $t_R = 0,70$ min; $[M+H]^+$: 299,08.

1.11. ácido (R)-2-benciloxycarbonilamino-4-hidroxi-butírico:

- 15 A una solución enfriada en hielo de H-Hse-OH (5 g) en dioxano/ NaOH 2 M (168 ml/42 ml) se añadió cloroforniato de bencilo (6,7 ml) gota a gota durante 15 min. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró mediante evaporación y el residuo acuoso se extrajo con Et_2O y acidificado con una solución 2 M de HCl. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases DCM se combinaron, se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4) y se retiraron mediante evaporación proporcionando el producto deseado como un polvo blanco (6,2 g).

CL-EM: $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+$: 254,37.

1.12. sal dicitclohexilamina de ácido (R)-2-benciloxycarbonilamino-4-hidroxi-butírico:

- 20 A una solución del intermedio 1.11 (6,2 g) en EtOH (41 ml) se añadió gota a gota dicitclohexilamina (3,7 ml). El disolvente se retiró y el polvo blanco se suspendió en Et_2O . La suspensión se retiró mediante filtración y el sólido blanco (7,38 g) se secó al vacío.

CL-EM: $t_R = 0,66$ min; $[M+H]^+$: 254,07.

1.13. éster metílico del ácido (R)-2-benciloxycarbonilamino-4-hidroxi-butírico:

- 25 Se añadió MeI (3 ml) gota a gota a una suspensión del intermedio 1.12 (7,38 g) en DMF anhidro (112 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Se añadió MeI (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. El disolvente se retiró. El residuo se recogió en EA/agua y la fase orgánica se lavó con una solución de tiosulfato de sodio, se secó (Na_2SO_4) y se retiró mediante evaporación. El material bruto se purificó mediante CC (Et_2O proporcionando el compuesto deseado como un polvo blanco (3,1 g).

30 CL-EM: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+$: 268,12.

1.14. éster metílico del ácido (R)-2-benciloxycarbonilamino-4-bromo-butírico:

- 35 Se añadió PPh_3 en resina (1,6 mmol/g, 16 g) a una solución enfriada en hielo del intermedio 1.13 (3,1 g) y CBr_4 (8,7 g) en DCM anhidro (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La resina se retiró mediante filtración y la solución se retiró mediante evaporación. El material bruto se purificó mediante CC (EA/Hept 0/1 a 1/0) proporcionando el compuesto deseado como un aceite incoloro (968 mg).

CL-EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+$: 330,02.

1.15. éster metílico del ácido (R)-2-benciloxycarbonilamino-4-(dietoxi-fosforil)-butírico:

- 40 El intermedio 1.14 (1,39 g) se disolvió en fosfito de trietilo (9,9 ml). La mezcla se calentó hasta 130 °C durante toda la noche y se evaporó a sequedad. El material bruto se purificó mediante CC (Hept/EA 1/3 hasta 0/1 seguido por EA/MeOH 9/1) proporcionando un aceite incoloro (1,24 g).

CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+$: 387,93.

1.16. ácido (R)-2-benciloxycarbonilamino-4-(dietoxi-fosforil)-butírico:

- 45 Una solución acuosa de hidrato de hidróxido de litio (268 mg en 3,2 ml) se añadió a una solución del intermedio 1.15 (1,24 g) en THF (13 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se añadieron DCM y una solución 1 M de HCl (60 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se retiraron mediante evaporación proporcionando el producto deseado como una resina incolora (1,19 g).

CL-EM: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+$: 374,07.

1.17. éster etílico del ácido 4-[(R)-2-benciloxycarbonilamino-4-(dietoxi-fosforil)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

5 A una solución del intermedio 1.16 (310 mg) en THF/DCM (1 ml / 4 ml) se añadió clorhidrato de EDCl (191 mg), hidrato de HOBT (152 mg) y DIPEA (0,156 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 min, se añadió 1-etoxicarbonilpiperazina (134 mg) y la agitación se mantuvo durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadieron DCM y agua. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ acuoso saturado, con NaHSO₄ acuoso 1 M, con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se retiró mediante evaporación proporcionando el compuesto deseado como un aceite amarillo (229 mg).

CL-EM: t_R = 0,90 min; [M+H]⁺: 514,09.

1.18. éster etílico del ácido 4-[(R)-2-amino-4-(dietoxi-fosforil)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

10 El intermedio 1.17 (200 mg) se hidrogenó en MeOH (3 ml) con Pd/C (húmedo, 5 %, 25 mg) durante 24 h. La mezcla se filtró usando celite y se evaporó. El secado a alto vacío proporcionó el compuesto deseado como un aceite amarillo pálido (138 mg).

CL-EM: t_R = 0,65 min; [M+H]⁺: 380,59.

15 1.19. éster etílico del ácido 4-((R)-4-(dietoxi-fosforil)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

A una solución del intermedio 1.10 (78 mg) y del intermedio 1.18 (100 mg) en DCM (1 ml) se añadieron PyBOP (151 mg) y DIPEA (0,05 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó. Se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se retiró mediante evaporación. El material bruto se purificó mediante CL-EM preparativa (I) proporcionando el producto deseado como un aceite amarillo (113 mg).

20 CL-EM: t_R = 0,84 min; [M+H]⁺: 660,66.

1.20. éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

25 A una solución del intermedio 1.19 (55 mg) en MeCN anhidro (1 ml) se añadió bromuro de trimetilsililo (0,225 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó. Se añadió agua (1 ml), la mezcla se agitó hasta la hidrólisis completa y se sometió a evaporación. El material bruto se purificó mediante CL-EM preparativa (IV) proporcionando un polvo blanco (8 mg).

CL-EM: t_R = 0,75 min; [M+H]⁺: 604,47.

Ejemplo 2: éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 2.1. éster terc-butílico del éster butílico del ácido piperazin-1,4-dicarboxílico:

A una solución de éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (150 g) en DCM (1,05 L) enfriada a 4 °C se añadió NEt₃ (123,6 ml) seguido de clorformiato de *n*-butilo (107 ml) gota a gota durante 30 min. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se retiraron mediante evaporación proporcionando 242,8 g de aceite. El compuesto se usó directamente en la etapa siguiente.

TLC: (EA/Hept 1/1) R_f = 0,7.

2.2. sal clorhidrato del éster butílico del ácido piperazin-1-carboxílico:

40 A una solución enfriada (15 °C) del intermedio 2.1 (230,5 g) en MeOH (1 L) se añadió HCl 4 M en dioxano (604 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se suspendió en TBME (800 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min y se retiró mediante filtración. El sólido se secó a alto vacío proporcionando un sólido blanco (176 g).

RMN de ¹H (CDCl₃): 6,12 (s an., 1H); 5,71 (s an., 1H); 4,11 (m, 4H); 3,77 (s, 3H); 2,33 (m, 2H); 1,41 (s, 9H); 1,33 (m, 6H).

45 2.3. éster butílico del ácido 4-[(R)-2-benciloxycarbonilamino-4-(dietoxi-fosforil)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.17, reemplazando la 1-etoxicarbonilpiperazina por el intermedio 2.2.

CL-EM: t_R = 0,97 min; [M+H]⁺: 542,05.

2.4. éster butílico del ácido 4-[(R)-2-amino-4-(dietoxi-fosforil)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.18, reemplazando el intermedio 1.17 por el intermedio 2.3.

CL-EM: $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+$: 408,61.

5 *2.5. éster butílico del ácido 4-((R)-4-(dietoxi-fosforil)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.19, reemplazando el intermedio 1.18 por el intermedio 2.4. El compuesto se purificó mediante CL-EM preparativa (I).

CL-EM: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+$: 688,74.

10 *2.6. éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.20, reemplazando el intermedio 1.19 por el intermedio 2.5. El compuesto se purificó mediante CL-EM preparativa (IV).

CL-EM: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+$: 632,11.

15 **Ejemplo 3: éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-(4-metoxi-fenil)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

3.1. éster metílico del ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(dietoxi-fosforil)-propiónico:

20 Se disolvió Boc-3-yodo-L-Ala-OMe (10 g) en fosfito de trietilo (79,7 ml). La mezcla se calentó hasta 140 °C durante 15 h y se evaporó a sequedad proporcionando el compuesto deseado (9,37 g). Se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN de 1H (CDCl₃): 6,12 (s an., 1H); 5,71 (s an., 1H); 4,11 (m, 4H); 3,77 (s, 3H); 2,33 (m, 2H); 1,41 (s, 9H); 1,33 (m, 6H).

3.2. ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(dietoxi-fosforil)-propiónico:

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.16, reemplazando el intermedio 1.15 por el intermedio 3.1. No obstante, el compuesto se purificó mediante recristalización con isopropanol.

CL-EM: $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+$: 326,08.

3.3. éster etílico del ácido 4-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(dietoxi-fosforil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.17, reemplazando el intermedio 1.16 por el intermedio 3.2.

CL-EM: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+$: 466,46.

3.4. éster etílico del ácido 4-[(R)-2-amino-3-(dietoxi-fosforil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

35 A una solución del intermedio 3.3 (1,520 g) en DCM (1,38 ml) enfriada a 10 °C se añadió TFA (2,29 ml) durante 15 min. Después de completar la adición, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se inactivó mediante la adición de NaOH 2 M hasta pH 12 y se diluyó con DCM. Las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con DCM, se secó (Na₂SO₄) y se retiró mediante evaporación proporcionando el compuesto deseado (807 mg).

CL-EM: $t_R = 0,64$ min; $[M+H]^+$: 366,43.

40 *3.5. éster etílico del ácido 4-[(R)-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(dietoxi-fosforil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.19, reemplazando el intermedio 1.18 por el intermedio 3.4 y reemplazando el intermedio 1.10 por el intermedio 1.9. El compuesto se purificó mediante CC (eluyente A: DCM; eluyente B: MeOH; primera CC: 1 % a 10 % de B; segunda CC: 2 % de B).

CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+$: 581,44.

3.6. éster etílico del ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[4-(4-metoxi-fenil)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

5 Una mezcla del intermedio 3.5 (100 mg), ácido 4-metoxifenilborónico (32 mg) y Pd(PPh₃)₄ (6 mg) en DME (1 ml) y Na₂CO₃ 2 M (0,173 ml) se agitó a 80 °C en atmósfera de argón durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de celite, la torta se lavó con EA y los disolventes se retiraron mediante evaporación. El material bruto se purificó mediante CC (eluyente A: DCM; eluyente B: MeOH; gradiente: 2 % a 20 % de B) proporcionando el compuesto deseado (80 mg).

CL-EM: t_R = 1,07 min; [M+H]⁺: 653,68.

10 3.7. éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-(4-metoxi-fenil)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3 fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Una solución del intermedio 3.6 (80 mg) en HCl 4 M en dioxano (2,5 ml) y agua (0,25 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. Se añadió tolueno y la mezcla se sometió a evaporación. El material bruto se purificó mediante CL-EM preparativa (II) proporcionando el compuesto deseado (32 mg).

CL-EM: t_R = 0,93 min; [M+H]⁺: 597,71.

15 **Ejemplo 4: éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[6-fenil-4-tiofen-3-il-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

4.1. éster etílico del ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-fenil-4-tiofen-3-il-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 3, etapa 3.6, reemplazando el ácido 4-metoxifenilborónico por ácido tiofen-3-borónico.

CL-EM: t_R = 1,05 min; [M+H]⁺: 629,67.

4.2. éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[6-fenil-4-tiofen-3-il-piridin-2-carbonil]-amino]-3 fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 3, etapa 3.7, reemplazando el intermedio 3.6 por el intermedio 4.1. El compuesto se purificó mediante CL-EM preparativa (II).

CL-EM: t_R = 0,91 min; [M+H]⁺: 573,50.

Ejemplo 5: éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4,6-difenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

30 5.1. éster etílico del ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[4,6-difenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 3, etapa 3.6, reemplazando el ácido 4-metoxifenilborónico por ácido fenilborónico.

CL-EM: t_R = 1,06 min; [M+H]⁺: 623,57.

5.2. éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4,6-difenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 3, etapa 3.7, reemplazando el intermedio 3.6 por el intermedio 5.1. El compuesto se purificó mediante CL-EM preparativa (II), seguida por CC (fase inversa; eluyente A: agua/TFA 100/1; eluyente B: MeCN/TFA 100/1; gradiente: 5 % hasta 90 % de B).

CL-EM: t_R = 0,92 min; [M+H]⁺: 567,51.

40 **Ejemplo 6: éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-ciclopropil-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

6.1. éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-ciclopropil-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(dietoxi-fosforil)-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 3, etapa 3.6, reemplazando el ácido 4-metoxifenilborónico por ácido ciclopropilborónico.

45 CL-EM: t_R = 1,01 min; [M+H]⁺: 587,69.

6.2. éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-ciclopropil-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3 fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 3, etapa 3.7, reemplazando el intermedio 3.6 por el intermedio 6.1. El compuesto se purificó mediante CL-EM preparativa (III), seguida por CC (fase inversa; eluyente A: agua/TFA 100/1; eluyente B: MeCN/TFA 100/1; gradiente: 5 % a 90 % de B).

CL-EM: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+$: 531,46.

Ejemplo 7: éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

7.1. éster etílico del ácido 4-((R)-3-(etoxi-hidroxi-fosforil)-2-[[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Una solución del intermedio 3.5 (50 mg) y (R)-3-pirrolidinol (31 mg) en THF (1 ml) se calentó en un horno de microondas a 160 °C durante 30 min. El disolvente se retiró mediante evaporación y el material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

CL-EM: $t_R = 0,70$ min; $[M+H]^+$: 604,40.

7.2. éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.20, reemplazando el intermedio 1.19 por el intermedio 7.1. Sin embargo, el compuesto se purificó mediante CL-EM preparativa (IV).

CL-EM: $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+$: 576,20.

Ejemplo 8: éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-(2-metoxi-etilamino)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

8.1. éster etílico del ácido 4-((R)-3-(etoxi-hidroxi-fosforil)-2-[[4-(2-metoxi-etilamino)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Una solución del intermedio 3.5 (50 mg) y 2-metoxi-etilamina (0,5 ml) en THF (1 ml) se calentó en un horno de microondas a 160 °C durante 5 h. El disolvente se retiró mediante evaporación y el material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

CL-EM: $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+$: 592,50.

8.2. éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-(2-metoxi-etilamino)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.20, reemplazando el intermedio 1.19 por el intermedio 8.1. No obstante, el compuesto se purificó mediante CL-EM preparativa (IV).

CL-EM: $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+$: 564,30.

Ejemplo 9: éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-(2-hidroxi-etilamino)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

9.1. éster etílico del ácido 4-((R)-3-(etoxi-hidroxi-fosforil)-2-[[4-(2-hidroxi-etilamino)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 8, etapa 8.1, reemplazando la 2-metoxi-etilamina por etanolamina.

CL-EM: $t_R = 0,69$ min; $[M+H]^+$: 578,58.

9.2. éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-(2-hidroxi-etilamino)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.20, reemplazando el intermedio 1.19 por el intermedio 9.1. No obstante, el compuesto se purificó mediante CL-EM preparativa (IV).

CL-EM: $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+$: 550,37.

Ejemplo 10: éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-(2-metoxi-etil)-metil-amino]-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino)-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

10.1. *éster etílico del ácido 4-[(R)-3-(etoxi-hidroxi-fosforil)-2-[(4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

5 Una solución del intermedio 3.5 (50 mg) y *N*-(2-metoxietil)metilamina (39 μ l) en NMP (1 ml) se calentó en un horno de microondas a 120 °C durante 1 h. Se añadieron 10 eq. de *N*-(2-metoxietil)metilamina y la mezcla se calentó a 120 °C durante 8 h. Se añadieron 10 eq. más de *N*-(2-metoxietil)metilamina y la mezcla se calentó a 120 °C durante 6 h. El disolvente se retiró y el material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

CL-EM: $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+$: 606,40.

10.2. *éster etílico del ácido 4-[(R)-2-[(4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino)-3-fosfopropionil]-piperazin-1-carboxílico:*

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.20, reemplazando el intermedio 1.19 por el intermedio 10.1. No obstante, el compuesto se purificó mediante CL-EM preparativa (IV).

CL-EM: $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+$: 578,58.

Ejemplo 11: éster etílico del ácido 4-[(R)-2-[(4-bencilamino-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-fosfopropionil]-piperazin-1-carboxílico:

15 11.1. *éster etílico del ácido 4-[(R)-2-[(4-bencilamino-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-(etoxi-hidroxi-fosforil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

Una solución del intermedio 3.5 (50 mg) y bencilamina (192 μ l) en NMP (1 ml) se calentó en un horno de microondas a 120 °C durante 12 h. Se añadieron 20 eq. de bencilamina y la mezcla se calentó a 120 °C durante 6 h. El disolvente se retiró y el material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

20 CL-EM: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+$: 624,66.

11.2. *éster etílico del ácido 4-[(R)-2-[(4-bencilamino-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-fosfopropionil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.20, reemplazando el intermedio 1.19 por el intermedio 11.1. No obstante, el compuesto se purificó mediante CL-EM preparativa (IV).

25 CL-EM: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+$: 596,06.

Ejemplo 12: éster butílico del ácido 4-(-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-2-fosfono-acetil)-piperazin-1-carboxílico:

12.1. *sal de litio de acetato de benciloxicarbonilamino-(dimetoxi-fosforilo):*

30 Se disolvió éster trimetílico del Cbz- \square -fosfinglicina (1,6 g) en EtOH (5 ml) y se trató con una solución de LiOH.H₂O (408 mg) en MeOH/H₂O (5 ml/ 2 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y el disolvente se retiró. El material bruto (1,5 g) se usó directamente en la etapa siguiente.

CL-EM: $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+$: 318,06.

12.2. *éster butílico del ácido 4-[2-benciloxicarbonilamino-2-(dimetoxi-fosforil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico:*

35 A una solución del intermedio 12.1 (1,5 g) en DCM (5 ml) se añadió DIPEA (3,4 ml) y HATU (2,2 g). Después de agitación a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió el intermedio 2.2 (1,1 g). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y se añadió H₂O. Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se retiró mediante evaporación. El material bruto se purificó mediante CC (Hept/EA 2/8) proporcionando el compuesto deseado (1,1 g).

CL-EM: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+$: 486,01.

40 12.3. *éster butílico del ácido 4-[2-amino-2-(dimetoxi-fosforil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.18, reemplazando el intermedio 1.17 por el intermedio 12.2.

CL-EM: $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+$: 352,55.

45 12.4. *éster butílico del ácido 4-(2-(dimetoxi-fosforil)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-acetil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.19, reemplazando el intermedio 1.18 por el intermedio 12.3. El material bruto se purificó mediante CC (EA/MeOH 1/0 a 1/9).

CL-EM: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+$: 632,31.

5 **12.5. éster butílico del ácido 4-(-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-2-fosfono-acetil)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.20, reemplazando el intermedio 1.19 por el intermedio 12.4. El material bruto se purificó mediante CC (fase inversa; eluyente A: H₂O/TFA 100/1; eluyente B: MeCN/TFA 100/1; gradiente: 5 a 90 % de B).

CL-EM: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+$: 604,47.

10 **Ejemplo 13: éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-5-fosfono-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:**

13.1. éster metílico del ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-5-hidroxi-pentanoico:

15 A una solución fría (-15 °C) de Cbz-Glu-OMe (1,5 g) en THF (70 ml) se añadió *N*-metilmorfolina (0,616 ml) seguida por clorofornato de isobutilo (0,731 ml) gota a gota. Después de 30 min de agitación a -15 °C, se añadió NaBH₄ (576 mg), seguido de MeOH gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 15 min y se inactivó mediante la adición de solución 1 M de KHSO₄. La mezcla se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se retiró mediante evaporación proporcionando el producto bruto como un aceite incoloro (1,5 g).

CL-EM: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+$: 282,11.

13.2. éster metílico del ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-5-yodo-pentanoico:

20 A una solución del intermedio 13.1 (1,4 g) en THF (40 ml) se añadieron imidazol (545 mg) y PPh₃ (1,97 g). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió yoduro (1,9 g) en porciones. Después de 10 min, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió una solución de Na₂S₂O₃ a la mezcla que se diluyó adicionalmente con Et₂O. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se retiró mediante evaporación proporcionando el compuesto bruto como un aceite amarillo (3,5 g).

CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+$: 391,87.

13.3. éster metílico del ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-5-(dietoxi-fosforil)-pentanoico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.15, reemplazando el intermedio 1.14 por el intermedio 13.2.

30 CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+$: 402,02.

13.4. ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-5-(dietoxi-fosforil)-pentanoico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.16, reemplazando el intermedio 1.15 por el intermedio 13.3.

CL-EM: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+$: 388,19.

35 **13.5. éster butílico del ácido 4-[(S)-2-benciloxicarbonilamino-5-(dietoxi-fosforil)-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.17, reemplazando el intermedio 1.16 por el intermedio 13.4 y reemplazando la 1-etoxicarbonilpiperazina por el intermedio 2.2.

CL-EM: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+$: 555,98.

13.6. éster butílico del ácido 4-[(S)-2-amino-5-(dietoxi-fosforil)-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico:

40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.18, reemplazando el intermedio 1.17 por el intermedio 13.5.

CL-EM: $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+$: 422,12.

13.7. éster butílico del ácido 4-((S)-5-(dietoxi-fosforil)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.19, reemplazando el intermedio 1.18 por el intermedio 13.6. El compuesto se purificó mediante CC (EA/MeOH 10/1 a 9/1).

CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+$: 702,13.

5 **13.8. éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-5-fosfopentanoil)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.20, reemplazando el intermedio 1.19 por el intermedio 13.7. El compuesto se purificó mediante CC (fase inversa, agua/MeCN 1/0 a 0/1) y luego mediante TLC preparativa (EA/MeOH 2/1).

CL-EM: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+$: 646,10.

10 **Ejemplo 14: éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-5-fosfopentanoil)-piperazin-1-carboxílico:**

14.1. éster metílico del ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-5-hidroxi-pentanoico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 13, etapa 13.1, reemplazando Cbz-Glu-OMe por Cbz-D-Glu-OMe.

15 CL-EM: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+$: 282,11.

14.2. éster metílico del ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-5-yodo-pentanoico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 13, etapa 13.2, reemplazando el intermedio 13.1 por el intermedio 14.1.

CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+$: 391,84.

20 **14.3. éster metílico del ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-5-(dietoxi-fosforil)-pentanoico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.15, reemplazando el intermedio 1.14 por el intermedio 14.2.

CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+$: 402,02.

14.4. ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-5-(dietoxi-fosforil)-pentanoico:

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.16, reemplazando el intermedio 1.15 por el intermedio 14.3.

CL-EM: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+$: 388,09.

14.5. éster butílico del ácido 4-[(R)-2-benciloxicarbonilamino-5-(dietoxi-fosforil)-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.17, reemplazando el intermedio 1.16 por el intermedio 14.4 y reemplazando la 1-etoxicarbonilpiperazina por el intermedio 2.2. El compuesto se purificó mediante CC (Hept/EA 2/8, después EA/MeOH 10/1).

CL-EM: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+$: 556,02.

14.6. éster butílico del ácido 4-[(R)-2-amino-5-(dietoxi-fosforil)-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.18, reemplazando al intermedio 1.17 por el intermedio 14.5.

CL-EM: $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+$: 422,13.

14.7. éster butílico del ácido 4-((R)-5-(dietoxi-fosforil)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.19, reemplazando el intermedio 1.18 por el intermedio 13.6. El compuesto se purificó mediante CC (EA/MeOH 8/2, luego EA/MeOH 9/1).

CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+$: 702,42.

14.8. éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-5-fosfopentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.20, reemplazando el intermedio 1.19 por el intermedio 14.7. El compuesto se purificó mediante CC (fase inversa, agua/MeCN 1/0 a 0/1) y luego mediante TLC preparativa (EA/MeOH 2/1).

CL-EM: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+$: 646,12.

5 **Ejemplo 15: éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[6-(2-fluoro-fenil)-4-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfopropionil)-piperazin-1-carboxílico:**

15.1. *éster butílico del ácido 4-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(dietoxi-fosforil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.17, reemplazando el intermedio 1.16 por el intermedio 3.2 y reemplazando 1-etoxicarbonilpiperazina por el intermedio 2.2. No obstante, el compuesto se purificó dos veces mediante CC (primera CC: Hept/EA 88/12 a 0/100, seguido por EA/MeOH 9/1, seguido por EA/MeOH/NEt₃ 8/2/0,1; segunda CC: Hept/EA 1/1 a 0/1).

CL-EM: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+$: 494,54.

15.2. *éster butílico del ácido 4-[(R)-2-amino-3-(dietoxi-fosforil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 3, etapa 3.4, reemplazando al intermedio 3.3 por el intermedio 15.1.

CL-EM: $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+$: 394,37.

15.3. *4-fenil-piridin-2-carbonitrilo:*

20 A una solución de 4-fenilpiridina N-óxido (5 g) en DCM (50 ml) se añadió a temperatura ambiente trimetilsililcianida (11 ml), seguida de cloruro de acetilo (3,1 ml) durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa al 10 % de Na₂CO₃ y la mezcla se extrajo con EA. La fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se retiraron mediante evaporación. La filtración usando un taco de gel de sílice (Hept/EA 1/1) proporciona el compuesto deseado (450 mg).

CL-EM: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+$: 181,52.

25 15.4. *1-oxi-4-fenil-piridin-2-carbonitrilo:*

Se añadió MCPBA (766 mg) a una solución del intermedio 15.3 (400 mg) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 40-45 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se retiró mediante filtración y el sólido se lavó con DCM. La solución se concentró y se añadió Et₂O al residuo. La suspensión así obtenida se sometió a filtración y el sólido blanco se combinó con el primer lote proporcionando el compuesto deseado (410 mg).

30 CL-EM: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+$: 197,48.

15.5. *6-cloro-4-fenil-piridin-2-carbonitrilo:*

35 Al intermedio 15.4 (400 mg) se añadió, a temperatura ambiente, POCl₃ (5,3 ml) y la suspensión se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió cuidadosamente a una solución enfriada en hielo de NaOH. La suspensión resultante se sometió a filtración y el sólido blanco se lavó con agua y se secó a alto vacío proporcionando el producto deseado (350 mg).

CL-EM: $t_R = 1,06$ min; $[M+H+CH_3CN]^+$: 257,30.

15.6. *ácido 6-cloro-4-fenil-piridin-2-carboxílico:*

40 Se calentó el intermedio 15.5 (350 mg) en HCl concentrado (37 %, 12 ml) a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a agua enfriada en hielo (100 ml) y una solución concentrada de NaOH (32 %, 10 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con EA. La fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl concentrado y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se retiraron mediante evaporación proporcionando el compuesto deseado (330 mg).

CL-EM: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+$: 234,13.

15.7. *éster butílico del ácido 4-[(R)-2-[(6-cloro-4-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-(dietoxi-fosforil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

45 A una solución enfriada en hielo del intermedio 15.6 (300 mg) en MeCN (6 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,109 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se enfrió nuevamente hasta 0 °C y se añadió lentamente NEt₃ (0,357 ml), seguido por una solución del intermedio 15.2 (505 mg) en MeCN (4 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió el intermedio

- 15.2 (150 mg) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió nuevamente el intermedio 15.2 (150 mg) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadieron EA y agua a la mezcla. La fase orgánica se lavó con una solución de Na₂CO₃ y con salmuera. Las fases acuosas se extrajeron con EA y las fases orgánicas combinada se secaron (Na₂SO₄) y se retiraron mediante evaporación proporcionando el producto deseado como un aceite marrón (950 mg).
- 5 CL-EM: t_R = 1,06 min; [M+H]⁺: 609,04.
- 15.8. éster butílico del ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-(2-fluoro-fenil)-4-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*
- Una mezcla del intermedio 15.7 (100 mg), ácido 2-fluorobencenoborónico (30 mg), K₃PO₄ (70 mg) y Pd(PPh₃)₄ (9,5 mg) en dioxano (0,5 ml) se agitó a 110 °C en atmósfera de argón durante toda la noche. El disolvente se retiró mediante evaporación. El material bruto se purificó mediante TLC preparativa (DCM/acetona 5/3) proporcionando el compuesto deseado como un aceite incoloro (35 mg).
- 10 CL-EM: t_R = 1,12 min; [M+H]⁺: 669,59.
- 15.9. éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[6-(2-fluoro-fenil)-4-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*
- 15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 3, etapa 3.7, reemplazando el intermedio 3.6 por el intermedio 15.8. No obstante, el compuesto se purificó mediante CL-EM preparativa (III).
- CL-EM: t_R = 0,98 min; [M+H]⁺: 613,20.
- Ejemplo 16: éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-fenil-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**
- 20 *16.1. éster butílico del ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[4-fenil-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*
- Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 15, etapa 15.8, reemplazando el ácido 2-fluorobencenoborónico por ácido 3-trifluorometilfenilborónico.
- 25 CL-EM: t_R = 1,15 min; [M+H]⁺: 719,72.
- 16.2. éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-fenil-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*
- Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 15, etapa 15.9, reemplazando el intermedio 15.8 por el intermedio 16.1.
- 30 CL-EM: t_R = 1,02 min; [M+H]⁺: 663,55.
- Ejemplo 17: éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[6-(4-fluoro-fenil)-4-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**
- 17.1. éster butílico del ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[6-(4-fluoro-fenil)-4-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*
- 35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 15, etapa 15.8, reemplazando el ácido 2-fluorobencenoborónico por ácido 4-fluorobencenoborónico.
- CL-EM: t_R = 1,12 min; [M+H]⁺: 669,97.
- 17.2. éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[6-(4-fluoro-fenil)-4-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*
- 40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 15, etapa 15.9, reemplazando el intermedio 15.8 por el intermedio 17.1.
- CL-EM: t_R = 0,98 min; [M+H]⁺: 613,67.
- Ejemplo 18: éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-fenil-6-p-tolil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**
- 45 *18.1. éster butílico del ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[4-fenil-6-p-tolil-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 15, etapa 15.8, reemplazando el ácido 2-fluorobencenoborónico por ácido 4-tolilborónico.

CL-EM: $t_R = 1,13$ min; $[M+H]^+$: 665,73.

5 **18.2. éster butílico del ácido 4-((R)-2-[(4-fenil-6-p-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 15, etapa 15.9, reemplazando el intermedio 15.8 por el intermedio 18.1.

CL-EM: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+$: 609,18.

10 **Ejemplo 19: éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((1S,2S)-2-metoximetil-ciclopropil)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

19.1. (E)-3-tributilestanil-prop-2-en-1-ol:

A alcohol propargílico puro (1,77 ml) se añadió hidruro de tributilestaño (10,3 ml) seguido por 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (378 mg). La mezcla se calentó durante 2,5 h a 80 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante CC (EA/Hept 5/95) proporcionando el compuesto deseado (5,4 g).

15 RMN de 1H ($CDCl_3$): 6,22 (m, 2H); 4,20 (m, 2H); 1,57-1,28 (m, 18H); 0,92 (t, 9H).

19.2. ((1R,2S)-2-tributilestanil-ciclopropil)-metanol:

20 A una solución de dimetoxietano (1,8 ml) en DCM anhidro (70 ml) enfriado hasta -13 °C en atmósfera de argón se añadió lentamente dietilestaño (18,5 ml), seguido por diyodometano (3 ml) en DCM (20 ml) durante un período de 30 min manteniendo mientras la temperatura interna a alrededor de -12,5 °C. Después de completar la adición, la solución resultante se agitó durante 30 min a -10 °C. Se añadió lentamente una solución (4R,5R)-2-butil-N,N,N',N'-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-4,5-dicarboxamida en DCM (25 ml) para mantener la temperatura interna por debajo de -10 °C, seguida inmediatamente por una solución del intermedio 19.1 (3,2 g) en DCM (25 ml) gota a gota (siendo la temperatura interna entre -10 °C y -8 °C). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una solución acuosa de NH_4Cl (10 ml) y una solución acuosa 1 M de HCl (10 ml). La mezcla se diluyó con H_2O , la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM y Et_2O . Las fases orgánicas combinadas se secaron usando $MgSO_4$ y se retiraron mediante evaporación. Mediante CC (Hept/EA 100/0 a 95:5) se obtuvieron 3,18 g del compuesto deseado.

30 RMN de 1H ($CDCl_3$): 3,55 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 1,54-1,44 (m, 6H); 1,36-1,24 (m, 6H); 1,14-1,03 (m, 1H); 0,90 (t, 9H); 0,83-0,78 (m, 6H); 0,75-0,69 (m, 1H); 0,55-0,50 (m, 2H); -0,20 - -0,30 (m, 1H),

Rotación óptica (589 nm, $CHCl_3$, 26,6°C, $l = 10$ cm, 99,6 mg en 10 ml, $c = 1,0$): rotación óptica específica = +14,74.

19.3. Tributyl-((1S,2R)-2-metoximetil-ciclopropil)-estaño:

35 A una solución del intermedio 19.2 (9,5 g) en THF (200 ml) se añadió NaH (2,27 g, 60 % en aceite mineral) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó 30 min a temperatura ambiente. Se añadió MeI (7,55 ml) y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron usando $MgSO_4$ y se retiraron mediante evaporación proporcionando el compuesto deseado como un aceite amarillo pálido (10,49 g).

RMN de 1H ($CDCl_3$): 3,45 (dd, 1H); 3,38 (s, 3 H); 3,12 (dd, 1H); 1,55-1,47 (m, 6H); 1,37-1,28 (m, 6H); 1,05 (m, 1H); 0,91 (t, 9H); 0,83 (m, 6H); 0,56 (m, 2H); -0,30 (m, 1H).

40 **19.4. éster butílico del ácido 4-((R)-2-[(4-cloro-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-(dietoxi-fosforil)-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.17, reemplazando el intermedio 1.16 por el intermedio 1.9 y reemplazando 1-etoxicarbonilpiperazina por el intermedio 15.2. No obstante, el compuesto se purificó mediante CC (Hept/EA 1/1 a 0/1).

45 CL-EM: $t_R = 1,07$ min; $[M+H]^+$: 609,29.

19.5. éster butílico del ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[4-((1S,2S)-2-metoximetil-ciclopropil)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Una solución del intermedio 19.3 (90 mg), del intermedio 19.4 (95 mg) y $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg) en tolueno (1,5 ml) se desgasificó y se calentó hasta 130 °C durante 16 h en atmósfera de argón. Se añadieron las mismas cantidades del

intermedio 19.3 y Pd(PPh₃)₄ y la mezcla se calentó adicionalmente a 130 °C durante 20 h. Se añadieron agua y EA y las fases se separaron. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se retiró mediante evaporación. El material bruto se purificó mediante CC (EA/MeOH 1/0 a 1/1) proporcionando el compuesto deseado como un aceite amarillo (45 mg).

CL-EM: t_R = 1,05 min; [M+H]⁺: 659,75.

- 5 **19.6. éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((1S,2S)-2-metoximetil-ciclopropil)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 3, etapa 3.7, reemplazando el intermedio 3.6 por el intermedio 19.5.

CL-EM: t_R = 0,90 min; [M+H]⁺: 603,71.

- 10 **Ejemplo 20: éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((1S,2S)-2-hidroximetil-ciclopropil)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

20.1. *éster butílico del ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[4-((1S,2S)-2-hidroximetil-ciclopropil)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

- 15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 19, etapa 19.5, reemplazando el intermedio 19.3 por el intermedio 19.2. No obstante, el compuesto se purificó mediante CC (Hept/EA 1/1 a 0/1, luego EA/MeOH 1/1).

CL-EM: t_R = 0,97 min; [M+H]⁺: 645,57.

20.2. *éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((1S,2S)-2-hidroximetil-ciclopropil)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

- 20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 3, etapa 3.7, reemplazando el intermedio 3.6 por el intermedio 20.1.

CL-EM: t_R = 0,84 min; [M+H]⁺: 589,61.

Ejemplo 21: éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

- 25 21.1. *éster etílico del ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.17, reemplazando el intermedio 1.16 por el intermedio 1.10 y reemplazando 1-etoxicarbonilpiperazina por el intermedio 3.4.

CL-EM: t_R = 0,84 min; [M+H]⁺: 647,05.

- 30 21.2. *éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.20, reemplazando el intermedio 1.19 por el intermedio 21.1. Sin embargo no se llevó un procesamiento, la mezcla de reacción se retiró mediante evaporación y el residuo se purificó mediante CL-EM preparativa (IV) seguida por CL-EM preparativa (V).

- 35 CL-EM: t_R = 0,72 min; [M+H]⁺: 590,44.

Ejemplo 22: éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

22.1. *éster butílico del ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

- 40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.17, reemplazando el intermedio 1.16 por el intermedio 1.10 y reemplazando 1-etoxicarbonilpiperazina por el intermedio 15.2. El compuesto se purificó mediante CC (EA/MeOH 1/0 a 9/1).

CL-EM: t_R = 0,90 min; [M+H]⁺: 674,72.

- 45 22.2. *éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.20, reemplazando el intermedio 1.19 por el intermedio 22.1. El compuesto se purificó mediante CC (fase inversa, agua/MeCN 95/5 a 10/90).

CL-EM: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+$: 618,22.

5 **Ejemplo 23: éster etílico del ácido 4-((S)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

23.1. *éster metílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(dietoxi-fosforil)-propiónico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 3, etapa 3.1, reemplazando Boc-3-yodo-L-Ala-OMe por Boc-3-yodo-D-Ala-OMe.

10 RMN de 1H ($CDCl_3$): 6,12 (s an., 1H); 5,71 (s an., 1H); 4,11 (m, 4H); 3,77 (s, 3H); 2,33 (m, 2H); 1,41 (s, 9H); 1,33 (m, 6H).

23.2. *ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(dietoxi-fosforil)-propiónico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.16, reemplazando al intermedio 1.15 por el intermedio 23.1.

15 CL-EM: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+$: 326,29.

23.3. *éster etílico del ácido 4-[(S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(dietoxi-fosforil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.17, reemplazando el intermedio 1.16 por el intermedio 23.2.

CL-EM: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+$: 466,21.

20 23.4. *sal clorhidrato del éster etílico del ácido 4-[(S)-2-amino-3-(dietoxi-fosforil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.2, reemplazando el intermedio 2.1 por el intermedio 23.3 y reemplazando MeOH por EA.

CL-EM: $t_R = 0,66$ min; $[M+H]^+$: 366,12.

25 23.5. *éster etílico del ácido 4-((S)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 12, etapa 12.2, reemplazando el intermedio 12.1 por el intermedio 1.10 y reemplazando el intermedio 2.2 por el intermedio 23.4. El compuesto se purificó mediante CC (EA/Hept/MeOH 1/1/0 a 9/0/1).

CL-EM: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+$: 646,85.

30 23.6. *éster etílico del ácido 4-((S)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.20, reemplazando el intermedio 1.19 por el intermedio 23.5. El compuesto se purificó mediante CC (fase inversa, agua/MeCN 95/5 a 50/50).

35 CL-EM: $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+$: 590,23.

Ejemplo 24: éster etílico del ácido 4-[(S)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(4-fosfono-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

24.1. *éster etílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-yodo-fenil)-propiónico:*

40 A una solución de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-yodo-fenil)-propiónico (3 g) en EtOH anhídrido (38 ml) se añadieron DMAP (187 mg) y PyBOP (6 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se repartió entre EA y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 % y $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4) y se retiró mediante evaporación. El material bruto resultante se purificó mediante CC (Hept/EA 1/0 a 0/1) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (3 g).

CL-EM: $t_R = 1,10$ min; $[M+H]^+$: 419,78.

45 24.2. *éster etílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-[4-(dietoxi-fosforil)-fenil]-propiónico:*

A una solución del intermedio 24.1 (3 g) en MeCN (128 ml) se añadieron tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (254 mg), fosfito de dietilo (1,4 ml) y NEt_3 (2 ml). La mezcla se agitó a 70 °C, se añadió una cantidad adicional de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (846 mg) y la mezcla se sometió a reflujo. El MeCN se retiró por evaporación y el residuo se recogió en EA. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 %, NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se retiró mediante evaporación. El material bruto se purificó dos veces mediante CC (Hept/EA 9/1 a 0/1; luego DCM/MeOH 1/0 a 20/1) proporcionando el compuesto del título como una resina incolora (2,79 g).

CL-EM: $t_R = 0,98$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 430,05.

24.3. ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-[4-(dietoxi-fosforil)-fenil]-propiónico:

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.16, reemplazando el intermedio 1.15 por el intermedio 24.2.

CL-EM: $t_R = 0,86$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 402,01.

24.4. éster etílico del ácido 4-[(S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-[4-(dietoxi-fosforil)-fenil]-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 12, etapa 12.2, reemplazando el intermedio 12.1 por el intermedio 24.3 y reemplazando el intermedio 2.2 por 1-etoxicarbonilpiperazina. El compuesto se purificó mediante CC (EA/MeOH 1/0 a 40/1).

CL-EM: $t_R = 0,93$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 542,01.

20 *24.5. sal clorhidrato del éster etílico del ácido 4-[(S)-2-amino-3-[4-(dietoxi-fosforil)-fenil]-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.2, reemplazando el intermedio 2.1 por el intermedio 24.4 y reemplazando MeOH por EA.

CL-EM: $t_R = 0,69$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 442,11.

25 *24.6. éster etílico del ácido 4-[(S)-3-[4-(dietoxi-fosforil)-fenil]-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 12, etapa 12.2, reemplazando el intermedio 12.1 por el intermedio 1.10 y reemplazando el intermedio 2.2 por el intermedio 24.5. El compuesto se purificó mediante CC (EA/MeOH 1/0 a 98/2).

CL-EM: $t_R = 0,89$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 722,87.

30 *24.7. éster etílico del ácido 4-[(S)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(4-fosfono-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.20, reemplazando el intermedio 1.19 por el intermedio 24.6. El material bruto se purificó mediante CC (fase inversa, agua/MeCN 95/5 a 20/80).

35 CL-EM: $t_R = 0,75$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 666,03.

Ejemplo 25: éster butílico del ácido 4-[(R)-2-[(4-isopropil-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

25.1. éster butílico del ácido 4-[(R)-2-[(4-cloro-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-(dietoxi-fosforil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.17, reemplazando el intermedio 1.16 por el intermedio 1.9 y reemplazando la 1-etoxicarbonilpiperazina por el intermedio 15.2. El compuesto se purificó mediante CC (EA/Hept 1/1 a 1/0).

CL-EM: $t_R = 1,07$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 609,71.

45 *25.2. éster butílico del ácido 4-[(R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[(4-isopropil-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

A una solución del intermedio 25.1 (26 mg) en THF (0,4 ml) se añadieron a temperatura ambiente, acetilacetato de hierro(III) (0,8 mg) y una solución 1 M de bromuro de isopropilmagnesio en THF (0,13 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se añadió una cantidad adicional de una solución 1 M de bromuro de

isopropilmagnesio en THF (0,21 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó adicionalmente durante 15 min, se inactivó con una solución 1 M de HCl acuoso y se extrajo dos veces con EA. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se retiró mediante evaporación y el material bruto se purificó mediante CC (EA/MeOH 1/0 a 25/1), proporcionando el compuesto del título como una resina amarillenta (14 mg).

5 CL-EM: t_R = 1,09 min; [M+H]⁺: 617,63.

25.3. éster butílico del ácido 4-{(R)-2-[(4-isopropil-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil}-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.20, reemplazando el intermedio 1.19 por el intermedio 25.2. El material bruto se purificó mediante CC (fase inversa, agua/MeCN 95/5 a 20/80).

CL-EM: t_R = 0,94 min; [M+H]⁺: 561,54.

Ejemplo 26: éster butílico del ácido 4-{(R)-2-[(4-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil}-piperazin-1-carboxílico:

26.1. ácido 4-metoxi-6-fenil-piridin-2-carboxílico:

15 A una solución del intermedio 1.9 (1 g) en DMF anhídrido (5 ml) y MeOH anhídrido (3 ml) se añadió gota a gota, a temperatura ambiente, una solución 5,4 M de metóxido de sodio en MeOH (3.2 ml). La suspensión resultante se agitó a 100 °C, se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se trató con agua, el material insoluble se retiró mediante filtración y se secó a alto vacío, proporcionando el producto bruto como un sólido beis (1 g).

CL-EM: t_R = 0,68 min; [M+H]⁺: 230,37.

20 *26.2. éster butílico del ácido 4-{(R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[(4-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-propionil}-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 12, etapa 12.2, reemplazando el intermedio 12.1 por el intermedio 26.1 y reemplazando el intermedio 2.2 por el intermedio 15.2. El compuesto se purificó mediante CC (EA/MeOH 1/0 a 100/1).

25 CL-EM: t_R = 1,04 min; [M+H]⁺: 605,60.

26.3. éster butílico del ácido 4-{(R)-2-[(4-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil}-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.20, reemplazando el intermedio 1.19 por el intermedio 26.2. El material bruto se purificó mediante CC (fase inversa, agua/MeCN 95/5 a 20/80).

CL-EM: t_R = 0,88 min; [M+H]⁺: 549,57.

Ejemplo 27: éster butílico del ácido 4-{(R)-2-[(6-fenil-4-pirrolidin-1-il-piridin-2-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil}-piperazin-1-carboxílico:

35 *27.1. éster butílico del ácido 4-3-(etoxi-hidroxi-fosforil)-2-[(6-fenil-4-pirrolidin-1-il-piridin-2-carbonil)-amino]-propionil}-piperazin-1-carboxílico:*

40 Una solución del intermedio 25.1 (58 mg) y pirrolidina (68 μl) en THF (0,5 ml) se calentó en un horno de microondas a 120 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó y se reemplazó por NMP (0,5 ml) y se añadieron 10 eq. adicionales de pirrolidina. La mezcla se calentó a 120 °C durante 1 h y se purificó directamente mediante CL-EM preparativa (I) proporcionando un aceite amarillo (47 mg) que consistía en una mezcla del compuesto deseado y algo de fosfonato de dietilo correspondiente.

CL-EM: t_R = 0,82 min; [M+H]⁺: 616,50.

27.2. éster butílico del ácido 4-{(R)-2-[(6-fenil-4-pirrolidin-1-il-piridin-2-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil}-piperazin-1-carboxílico:

45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.20, reemplazando el intermedio 1.19 por el intermedio 27.1. No obstante, el compuesto se purificó mediante CL-EM preparativa (IV).

CL-EM: t_R = 0,79 min; [M+H]⁺: 588,28.

Ejemplo 28: formiato de 4-{(R)-2-[2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-1-fosfonometil-etilcarbamoil]-6-fenil-piridin-4-il}-1-metil-piperazin-1-io:

28.1. éster butílico del ácido 4-(3-(etoxi-hidroxi-fosforil)-2-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 27, etapa 27.1, reemplazando la pirrolidina por 1-metilpiperazina. No obstante, el compuesto se purificó mediante CL-EM preparativa (IV).

5 CL-EM: $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+$: 645,17.

28.2. formiato de 4-((R)-2-[2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-1-fosfonometil-etilcarbamoil]-6-fenil-piridin-4-il)-1-metil-piperazin-1-a:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.20, reemplazando el intermedio 1.19 por el intermedio 28.1. No obstante, el compuesto se purificó mediante CL-EM preparativa (IV).

10 CL-EM: $t_R = 0,70$ min; $[M+H]^+$: 617,31.

Ejemplo 29: éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[6-fenil-(R)-4-(tetrahydro-furan-3-ilamino)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

29.1. éster butílico del ácido 4-(3-(etoxi-hidroxi-fosforil)-2-[[6-fenil-4-pirrolidin-1-il-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

15 Una mezcla de reacción que contenía el intermedio 25.1 (100 mg), tolueno-4-sulfonato de (R)-(+)-3-aminotetrahydrofurano (43 mg), acetato(2'-di-terc-butilfosfina-1,1'-bifenil-2-il)paladio (9,7 mg) y NaOtBu (46 mg) en tolueno (1 ml) a 90 °C en atmósfera argón hasta que se completó la reacción. El disolvente se evaporó al vacío y el producto bruto (119 mg) se usó sin purificación adicional.

CL-EM: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+$: 632,16.

20 29.2. éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[6-fenil-(R)-4-(tetrahydro-furan-3-ilamino)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.20, reemplazando el intermedio 1.19 por el intermedio 27.1 y añadiéndose 10 eq. de TMSBr después de 1 h, agitándose la mezcla de reacción adicionalmente durante 1 h. No obstante, el compuesto se purificó mediante CL-EM preparativa (IV).

25 CL-EM: $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+$: 604,14.

Ejemplo 30: éster butílico del ácido 4-((R)-2-[(2-hidroximetil-6'-fenil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

30 Una mezcla de reacción que contenía el intermedio 25.1 (100 mg), 2-hidroximetil-piperidina (382 mg), acetato(2'-di-tert-butilfosfin-1,1'-bifenil-2-il)paladio (1,5 mg) y NaOtBu (46 mg) en tolueno (1 ml) se calentó a 90 °C en atmósfera de argón durante 3 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se filtró usando RP-18 (ca. 5 g) para retirar la amina. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa, usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.20, reemplazando el intermedio 1.19 por el producto bruto. No obstante, el compuesto se purificó mediante CL-EM preparativa (IV), proporcionando un sólido amarillo (6 mg).

CL-EM: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+$: 632,59.

35 **Ejemplo 31: éster butílico del ácido 4-((R)-2-[(4-ciclopropilamino-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 30, reemplazando 2-hidroximetil-piperidina por ciclopropilamina. No obstante, el compuesto se purificó mediante CL-EM preparativa (IV).

CL-EM: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+$: 574,38.

40 **Ejemplo 32: éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[6-fenil-4-fenilamino-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 30, reemplazando la 2-hidroximetil-piperidina por anilina. No obstante, el compuesto se purificó mediante CL-EM preparativa (IV).

CL-EM: $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+$: 610,14.

45 **Ejemplo 33: éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[6-fenil-4-propilamino-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 30, reemplazando la 2-hidroximetilpiperidina por propilamina. No obstante, el compuesto se purificó mediante CL-EM preparativa (IV).

CL-EM: $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+$: 576,16.

5 **Ejemplo 34: éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-(2-carboxi-etilamino)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 30, reemplazando la 2-hidroximetilpiperidina por clorhidrato de éster etílico de □-alanina. No obstante, el compuesto se purificó mediante CL-EM preparativa (IV).

CL-EM: $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+$: 606,27.

10 **Ejemplo 35: éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-3-metil-piperazin-1-carboxílico:**

35.1. *éster etílico del ácido 3-metil-piperazin-1-carboxílico:*

15 A una solución de 2-metilpiperazina (10,0 g) en MeOH (120 ml), H₂O (40 ml) y AcOH se añadió a -5 °C, gota a gota durante 25 min cloroformato de etilo (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Luego, se añadió H₂O (100 ml) y el MeOH se evaporó al vacío. La fase acuosa se diluyó con tolueno (70 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (50 ml). La fase acuosa se basificó después con NaOH (2 M, 80 ml) y se extrajo con tolueno (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron usando MgSO₄ y se evaporaron al vacío proporcionando el compuesto deseado (8,5 g).

CL-EM: $t_R = 0,34$ min; $[M+H+CH_3CN]^+$: 214,40.

20 35.2. *éster etílico del ácido 4-((R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(dietoxi-fosforil)-propionil)-3-metil-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.17, reemplazando 1-etoxicarbonilpiperazina por el intermedio 35.1 y reemplazando el intermedio 1.16 por el intermedio 3.2.

CL-EM: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+$: 479,66.

25 35.3. *éster etílico del ácido 4-((R)-2-amino-3-(dietoxi-fosforil)-propionil)-3-metil-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 3, etapa 3.4, reemplazando el intermedio 3.3 por el intermedio 35.2.

CL-EM: $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+$: 380,38.

30 35.4. *éster etílico del ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-3-metil-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.17, reemplazando 1-etoxicarbonilpiperazina por el intermedio 35.3 y reemplazando el intermedio 1.16 por el intermedio 1.10. No obstante, el compuesto se purificó mediante CC (EA/Hept 1/1 a 1/0, seguido por DCM/MeOH 97/3 a 95/5).

CL-EM: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+$: 660,16.

35 35.5. *éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-3-metil-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.20, reemplazando el intermedio 1.19 por el intermedio 35.4. No obstante, el compuesto se purificó mediante CL-EM preparativa (IV).

CL-EM: $t_R = 0,73$; $[M+H]^+$: 604,30.

40 **Ejemplo 36: éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-(2-metoxi-etoxi)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

36.1. *ácido 4-(2-metoxi-etoxi)-6-fenil-piridin-2-carboxílico:*

45 A una suspensión de sodio (35 mg) en THF anhidro (3 ml) se añadió 2-metoxi-etanol (0,24 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después a 50 °C hasta la desaparición completa de las partículas de sodio. A esta solución de alcóxido se añadió gota a gota una solución del intermedio 1.9 (200 mg) en THF anhidro (0,8 ml) y la suspensión resultante se agitó a reflujo. Se preparó una solución adicional de alcóxido tal como se ha descrito anteriormente (sodio (35 mg), 2-metoxi-etanol (0,24 ml) y THF anhidro (3 ml)) y se añadió a la mezcla de

reacción. La suspensión se agitó a reflujo y se concentró al vacío. El residuo se recogió en agua y la solución acuosa se acidificó hasta pH 2 con HCl al 25 % y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se retiró mediante evaporación, proporcionando un aceite amarillo (204 mg).

CL-EM : $t_R = 0,71$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 274,26.

- 5 **36.2. éster butílico del ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[4-(2-metoxi-etoxi)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 12, etapa 12.2, reemplazando el intermedio 12.1 por el intermedio 36.1 y reemplazando el intermedio 2.2 por el intermedio 15.2. El compuesto se purificó mediante CC (EA/MeOH 1/0 a 25/1).

10 CL-EM : $t_R = 1,03$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 649,77.

- 36.3. éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-(2-metoxi-etoxi)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.20, reemplazando el intermedio 1.19 por el intermedio 36.2. El material bruto se purificó mediante CC (fase inversa, agua/MeCN 95/5 a 20/80).

CL-EM: $t_R = 0,88$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 593,46.

Ejemplo 37: éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-metil-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

- 20 **37.1. éster butílico del ácido 4-((R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-[[4-metil-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 25, etapa 25.2, reemplazando la solución 1 M de bromuro de isopropilmagnesio en THF por una solución 1 M de bromuro de metilmagnesio en THF.

CL-EM: $t_R = 1,04$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 589,98.

- 25 **37.2. éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-metil-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.20, reemplazando el intermedio 1.19 por el intermedio 37.1. El material bruto se purificó mediante CC (fase inversa, agua/MeCN 95/5 a 20/80).

CL-EM: $t_R = 0,89$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 533,46.

- 30 **Ejemplo 38: éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

- 38.1. éster metílico del ácido (S)-2-amino-4-bromo-butírico:**

35 Una solución de sal bromhidrato de ácido (S)-(+)-2-amino-4-bromobutírico (5 g) en una solución 3 M de HCl en MeOH (57 ml) se sometió a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se retiró mediante evaporación proporcionando, después de secado a alto vacío, el compuesto deseado como un aceite marrón (3,97 g).

CL-EM: $t_R = 0,27$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 193,18.

- 38.2. éster metílico del ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-4-bromo-butírico:**

40 A una suspensión del intermedio 38.1 (3,95 g) en DCM/agua (18 ml, 1/2) se añadió NaHCO_3 (2,6 g). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió Cbz-Cl (2,48 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió DCM/agua y las fases se separaron. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se retiró mediante evaporación proporcionando el compuesto deseado como un aceite amarillo pálido (5,1 g).

CL-EM: $t_R = 0,97$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 327,12.

- 38.3. éster metílico del ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-4-(dietoxi-fosforil)-butírico:**

45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.15, reemplazando el intermedio 1.14 por el intermedio 38.2.

CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 388,44.

38.4. ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-4-(dietoxi-fosforil)-butírico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.16, reemplazando el intermedio 1.15 por el intermedio 38.3.

CL-EM: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+$: 374,24.

5 38.5. éster butílico del ácido 4-[(S)-2-benciloxicarbonilamino-4-(dietoxi-fosforil)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.17, reemplazando el intermedio 1.16 por el intermedio 38.4 y reemplazando la 1-etoxicarbonilpiperazina por el intermedio 2.2.

CL-EM: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+$: 542,40.

38.6. éster butílico del ácido 4-[(S)-2-amino-4-(dietoxi-fosforil)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.18, reemplazando el intermedio 1.17 por el intermedio 38.5.

CL-EM: $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+$: 408,55.

38.7. éster butílico del ácido 4-((S)-4-(dietoxi-fosforil)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 15, etapa 15.7, reemplazando el intermedio 15.2 por el intermedio 38.6 y reemplazando el intermedio 15.6 por el intermedio 1.10. No obstante, el compuesto se purificó mediante TLC preparativa (DCM/acetona 2/3).

CL-EM: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+$: 688,73.

20 38.8. éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-4-fosfonobutiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.20, reemplazando el intermedio 1.19 por el intermedio 38.7.

CL-EM: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+$: 632,04.

25 Ejemplo 39: éster butílico del ácido 4-((R)-3-(bis-acetoximetoxi-fosforil)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Una solución del intermedio 22.2 (50 mg) y Et_3N (0,041 ml) en NMP (0,6 ml) se agitó 20 min a temperatura ambiente. Luego, se añadió acetato de bromometilo (0,092 ml) seguido por NaI (13 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 45 °C. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se lavó con agua (5x). Posteriormente, cada fase acuosa se extrajo con tolueno (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron usando Na_2SO_4 y se evaporaron a sequedad. Mediante CC (EA) se obtienen 6 mg del producto deseado.

30 CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+$: 762,30.

Ejemplo 40: éster butílico del ácido 4-((R)-3-(bis-etoxicarboniloximetoxi-fosforil)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

35 Una solución del intermedio 22.2 (100 mg) en DMPU absoluto (0,3 ml) y NEt_3 (68 μ L) se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron carbonato de clorometiletilo (650 mg, preparado tal como se describe en el documento WO2004092189) y NaI (29 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y la fase acuosa se extrajo con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se secaron usando Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. Mediante CC (EA) se obtuvieron 19 mg del producto deseado.

40 CL-EM: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+$: 822,32.

Ejemplo 41: diamida de ácido N,N'-bis-((S)-1-etoxicarboniletil)-2-((R)-[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico:

45 Una solución del intermedio 22.2 (200 mg), HCl H-Ala-OEt (149 mg) y NEt_3 (0,27 ml) en piridina absoluta (1 ml) se calentó a 60 °C durante 10 min. Luego, se añadió una solución de aldritol-2 (2,2'-dipiridil disulfuro) (250 mg) y PPh_3 (297 mg) en piridina absoluta (1 ml) previamente agitada a temperatura ambiente durante 10 min y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera 10 ml y se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron usando Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. El residuo se purifica mediante CC (EA, luego acetona) proporcionando 48 mg del producto deseado.

CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+$: 816,40.

Ejemplo 42: éster butílico del ácido 4-[(R)-2-((6-fenil-4-[(tetrahydro-furan-3-il)oxi]-piridin-2-carbonil)-amino)-3-fosfono-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

42.1. ácido 6-fenil-4-(tetrahydro-furan-3-iloxi)-piridin-2-carboxílico:

5 A sodio (118 mg) suspendido en THF anhidro (8 ml) se añadió 3-hidroxi-tetrahydrofurano (0,83 ml) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, luego 1 h a 65 °C. Se añadió una solución del intermedio 1.9 (400 mg) en THF anhidro (8 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días a 75 °C. El disolvente se evaporó después a presión reducida y el residuo se recogió en H₂O. La fase acuosa se lavó con Et₂O (2x) y la fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl al 25 %. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x),
10 y la fase orgánica combinada se secó usando Na₂SO₄ anhidro y se concentró a sequedad. La purificación mediante CC (fase inversa; eluyente A: H₂O/TFA (1 %); eluyente B: MeCN/TFA (1 %); gradiente: 1 a 95 % de B) proporcionó 80 mg del producto deseado.

CL-EM: $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+$: 286,29.

15 *42.2. éster butílico del ácido 4-[(R)-3-(dietoxi-fosforil)-2-((6-fenil-4-[(tetrahydro-furan-3-il)oxi]-piridin-2-carbonil)-amino)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:*

A una solución del intermedio 42.1 (80 mg) y del intermedio 15.2 (55 mg) en DCM/THF (0,7 ml, 4:1) se añadió DIPEA (48 \square) seguido de HATU (106 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 3,5 h a temperatura ambiente. Se añadió Na₂CO₃ acuoso saturado y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron usando Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. La purificación mediante CC (EA/MeOH 1:0 a 0:1) proporcionó 39 mg del producto deseado.
20

CL-EM: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+$: 661,64.

42.3. éster butílico del ácido 4-[(R)-2-((6-fenil-4-[(tetrahydro-furan-3-il)oxi]-piridin-2-carbonil)-amino)-3-fosfono-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

25 A una solución del intermedio 42.2 (36 mg) en MeCN (0,16 ml) se añadió bromuro de trimetilsililo (0,141 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió H₂O (1 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo 5x con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron usando MgSO₄ y se concentraron a sequedad. El material bruto se purificó mediante CC (fase inversa; eluyente A: H₂O; eluyente B: MeCN; gradiente: 5 a 80 % de B) y luego mediante TLC preparativa (DCM/MeOH 9:1 a 3:1) proporcionando 2,2 mg del producto deseado.

30 CL-EM: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+$: 605,15.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Ensayo de unión del receptor P2Y₁₂

Procedimiento

35 Se cultivaron células de ovario de hámster chino (CHO) con expresión recombinante del receptor humano P2Y₁₂ en placas de cultivo de células de 24 pocillos. Las células se lavaron tres veces con tampón de unión (Tris 50 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, 0,5 % de BSA). Las células se incubaron después con 0,5 ml por pocillo de tampón de unión que contenía 2-metil-tio-adenosin 5'-difosfato (2-metil-S-ADP) marcado con tritio (entre 100.000 y 300.000 dpm por pocillo) y diversas concentraciones de los compuestos de ensayo. Después de incubación a temperatura ambiente durante 2 horas, las células se lavaron tres veces con tampón de unión. Luego, las células se solubilizaron mediante la adición de 0,5 ml de tampón de solubilización (SDS, NaOH, EDTA). El contenido de cada pocillo se transfirió después a viales de contadores beta y se añadieron 2,0 ml de líquido de centelleo *Ultima Gold*. Después de la cuantificación de la señal asociada a la célula, se calculó la medida de la inhibición de manera relativa a la máxima inhibición posible demostrada por la adición de un exceso de 2-metil-S-ADP frío.
40

Resultados

45 Usando el procedimiento descrito anteriormente para el ensayo de unión del receptor P2Y₁₂, se miden las CI₅₀ en el intervalo de 1 nM a 929 nM, con un valor promedio aritmético de aproximadamente 48 nM, para los compuestos de los ejemplos 1 a 42.

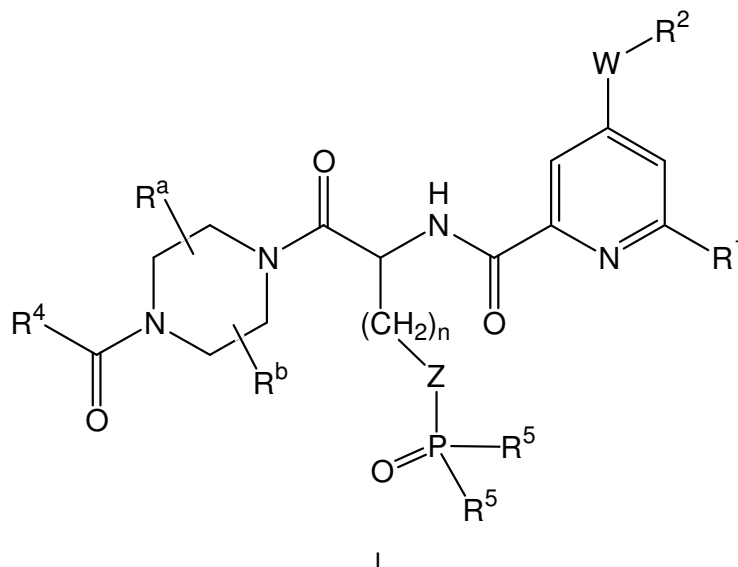
Por ejemplo, pueden obtenerse los siguientes resultados usando el procedimiento descrito anteriormente para el ensayo de unión del receptor P2Y₁₂:

ES 2 476 045 T3

Ejemplo N°	IC ₅₀ en el ensayo de unión del receptor P2Y ₁₂ (nM)
12	186
14	30
17	19
20	5
24	1
31	4
36	2
39	3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que

- 5 R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes independientemente seleccionados cada uno del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;

W representa un enlace y R^2 representa alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo, arilo o heteroarilo; o

W representa -O- y R^2 representa alquilo (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_4) o heterociclilo; o

- 10 W representa $-NR^3-$, R^2 representa alquilo (C_1-C_4), carboxialquilo (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_4), heterociclilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo y R^3 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); 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 que los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico se seleccionan independientemente de entre $-CH_2-$, $-CHR^x-$, $-O-$, $-S-$, $-CO-$ y $-NR^y-$, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más de un miembro seleccionado del grupo que consiste en $-CHR^x-$, $-O-$, $-S-$, $-CO-$ y $-NR^y-$, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi (C_1-C_6)-metilo o alcoxi (C_1-C_6) y representando R^y hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);

- 15 R^a representa hidrógeno o metilo;
- R^b representa hidrógeno o metilo;
- R^4 representa alcoxi (C_1-C_6);
- 20 R^5 representa hidroxilo, R^6-OCH_2O- o R^7 -alquil (C_1-C_4)-NH-;
- R^6 representa alquil (C_1-C_4)-carbonilo o alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo;
- R^7 representa alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo;

n representa 0, 1, 2 o 3 y Z es un enlace o n es 1 y Z es fenilo;

en donde

- 25 el término "arilo" se refiere a un grupo fenilo o naftilo; cualquier grupo arilo tal como se define en el presente documento puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_6);

- 30 el término "aralquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en cualquier combinación, se refiere a un grupo arilo adjunto al resto molecular principal a través de un grupo alquilo (C_1-C_4) en el que, no obstante, el grupo arilo puede estar no sustituido o estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_6);

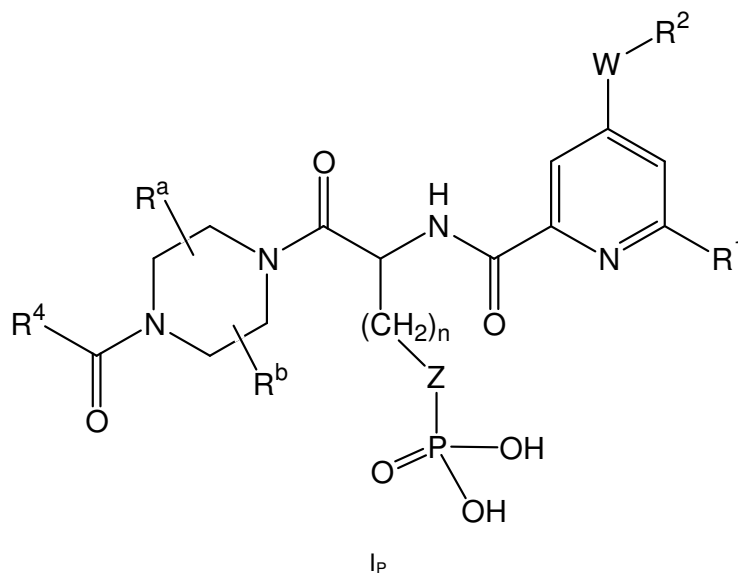
el término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en cualquier combinación, se refiere a un resto hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono que puede estar sustituido una vez con hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi (C₁-C₆)-metilo o alcoxi (C₁-C₆);

5 el término "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un sistema anular aromático mono-, bi- o tricíclico que contiene hasta 14 átomos de anillo en el que al menos uno de los anillos contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; el grupo heteroarilo puede estar no sustituido o estar sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆), trifluorometilo y trifluorometoxi;

10 el término "heterociclilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en cualquier combinación, se refiere a un resto monocíclico saturado no sustituido de 4 a 6 miembros de anillo que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, entendiéndose, no obstante, que (i) un grupo heterocíclico no está unido al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno, (ii) un grupo heterocíclico de 4 miembros de anillo contiene solo un heteroátomo que es un átomo de nitrógeno y (iii) un grupo heterocíclico no contiene 2 átomos de azufre; el átomo de azufre de un grupo heterocíclico puede estar en forma oxidada, es decir, como un sulfóxido o un sulfonilo;

15 o una sal de dicho compuesto.

2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que también es un compuesto de fórmula I_P



en la que

20 R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes independientemente seleccionados cada uno del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi;

W representa un enlace y R² representa alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo, arilo o heteroarilo; o

W representa -O- y R² representa alquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₄) o heterociclilo; o

25 W representa -NR³-, R² representa alquilo (C₁-C₄), carboxialquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₄), heterociclilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo y R³ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄); o

30 W representa -NR³- y R² y R³ forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en el que los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico se seleccionan cada uno independientemente de entre -CH₂-, -CHR^x-, -O-, -S-, -CO- y -NR^y-, entendiéndose sin embargo que dicho anillo heterocíclico no contiene más de un miembro seleccionado del grupo que consiste en -CHR^x-, -O-, -S-, -CO- y -NR^y-, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi (C₁-C₆)-metilo o alcoxi (C₁-C₆) y representando R^y hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);

R^a representa hidrógeno o metilo;

R^b representa hidrógeno o metilo;

35 R⁴ representa alcoxi (C₁-C₆);

n representa 0, 1, 2 o 3 y Z es un enlace o n es 1 y Z es fenilo;

o una sal de un compuesto tal.

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;

5 o una sal de un compuesto tal.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que W representa un enlace;

o una sal de un compuesto tal.

10 5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que W representa -O-;

o una sal de un compuesto tal.

15 6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que W representa -NR³-, R² representa alquilo (C₁-C₄), carboxialquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₄), heterociclilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo y R³ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), o en la que W representa -NR³- y R² y R³ forman, junto con el nitrógeno que los porta, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en el que los miembros necesarios para completar dicho anillo heterocíclico se seleccionan cada uno de manera independiente de entre -CH₂-, -CHR^x-, -O-, -S-, -CO- y -NR^y-, entendiéndose, sin embargo, que dicho anillo heterocíclico no contiene más de un miembro seleccionado de grupo que consiste en -CHR^x-, -O-, -S-, -CO- y -NR^y-, representando R^x hidroxilo, hidroximetilo, alcoxi (C₁-C₆)metilo o alcoxi (C₁-C₆) y representado R^y hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);

20 o una sal de un compuesto tal.

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que R⁴ representa alcoxi (C₂-C₄);

o una sal de un compuesto tal.

25 8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 7, en la que R⁵ representa R⁶-OCH₂O- o R⁷-alquil (C₁-C₄)-NH-;

o una sal de un compuesto tal.

9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

- éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

30 - éster butílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

- éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-(4-metoxi-fenil)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

35 - éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[6-fenil-4-tiofen-3-il-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

- éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4,6-difenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

- éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-ciclopropil-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

40 - éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

- éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-(2-metoxi-etilamino)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

- éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-(2-hidroxi-etilamino)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

45 - éster etílico del ácido 4-((R)-2-[[4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

- éster etílico del ácido 4-((*R*)-2-[(4-bencilamino-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-(-2-[[4-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-2-fosfono-acetil)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 - éster butílico del ácido 4-((*S*)-2-[[4-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-5-fosfono-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((*R*)-2-[[4-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-5-fosfono-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 - éster butílico del ácido 4-((*R*)-2-[[6-(2-fluoro-fenil)-4-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((*R*)-2-[[4-fenil-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((*R*)-2-[[6-(4-fluoro-fenil)-4-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 - éster butílico del ácido 4-((*R*)-2-[[4-fenil-6-*p*-tolil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((*R*)-2-[[4-((*1S,2S*)-2-metoximetil-ciclopropil)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((*R*)-2-[[4-((*1S,2S*)-2-hidroximetil-ciclopropil)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 - éster etílico del ácido 4-((*R*)-2-[[4-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((*R*)-2-[[4-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 - éster etílico del ácido 4-((*S*)-2-[[4-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster etílico del ácido 4-((*S*)-2-[[4-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-(4-fosfono-fenil)-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((*R*)-2-[[4-isopropil-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 - éster butílico del ácido 4-((*R*)-2-[[4-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((*R*)-2-[[6-fenil-4-pirrolidin-1-il-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 - éster butílico del ácido 4-((*R*)-2-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-fosfonometil-amino]-acetil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((*R*)-2-[[6-fenil-(*R*)-4-(tetrahydro-furan-3-ilamino)-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((*R*)-2-[[2-hidroximetil-6'-fenil-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,4']bipiridinil-2'-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 40 - éster butílico del ácido 4-((*R*)-2-[[4-ciclopropilamino-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((*R*)-2-[[6-fenil-4-fenilamino-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 - éster butílico del ácido 4-((*R*)-2-[[6-fenil-4-propilamino-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;

- éster butílico del ácido 4-((*R*)-2-[[4-(2-carboxi-etilamino)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster etílico del ácido 4-((*R*)-2-[[4-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-3-metil-piperazin-1-carboxílico;
- 5 - éster butílico del ácido 4-((*R*)-2-[[4-(2-metoxi-etoxi)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((*R*)-2-[[4-metil-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 - éster butílico del ácido 4-((*S*)-2-[[4-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-4-fosfono-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- o una sal de un compuesto tal.
- 10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:
 - éster butílico del ácido 4-((*R*)-3-(bis-acetoximetoxi-fosforil)-2-[[4-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
 - 15 - éster butílico del ácido 4-((*R*)-3-(bis-etoxicarboniloximetoxi-fosforil)-2-[[4-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
 - diamida de ácido N,N'-bis-((*S*)-1-etoxicarboniletil)-2-((*R*)-[4-((*S*)-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino)-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico; y
 - éster butílico del ácido 4-((*R*)-2-[[6-fenil-4-[(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
 - 20 - éster butílico del ácido 4-((*R*)-2-[[6-fenil-4-[(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-piridin-2-carbonil]-amino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carboxílico;
 - o una sal de un compuesto tal.
 - 11. Como medicamento, un compuesto de fórmula I tal como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 - 25 12. Una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula I tal como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
 - 13. Uso de un compuesto de fórmula I tal como se ha definido en la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos vasculares oclusivos.
 - 30 14. Un compuesto de fórmula I tal como se ha definido en la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de un trastorno vascular oclusivo.