

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 311**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2010 E 10715600 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2417128**

54 Título: **6-(3-Aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidinas como antagonistas del receptor de ADP**

30 Prioridad:

08.04.2009 WO PCT/IB2009/051486

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

21.04.2016

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 2 567 311 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

6-(3-Aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidinas como antagonistas del receptor de ADP

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a ciertos derivados de 6-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidina y su uso como antagonistas del receptor P2Y₁₂ en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o afecciones vasculares periféricas, vasculares viscerales, hepáticas y renales, cardiovasculares y cerebrovasculares, , asociadas con la agregación de las plaquetas que incluyen trombosis en humanos y otros mamíferos.

Antecedentes de la Invención

10 La hemostasia se conoce como el equilibrio natural para mantener la fluidez de la sangre en el sistema vascular y para prevenir la excesiva pérdida de sangre posterior a la lesión de vasos sanguíneos por la rápida formación de un coágulo sólido de sangre. Después del daño vascular, la contracción de los vasos y la adhesión de las plaquetas se da inmediatamente seguido por la agregación de las plaquetas, la activación de la cascada de coagulación y finalmente también del sistema fibrinolítico. Las anomalías hemostáticas pueden dar lugar a un sangrado excesivo o trombosis, ambas situaciones que amenazan la vida.

15 Se ha desarrollado una serie de agentes antiplaquetas durante los últimos años en base a mecanismos diferentes de acción. El agente más ampliamente usado en la terapia antiplaquetaria es la aspirina, la cual inhibe irreversiblemente la ciclooxigenasa-1 y con ello afecta la ruta del tromboxano. Aunque no es óptimamente eficiente, el tratamiento con aspirina permanece como la terapia convencional contra la cual se comparan y se juzgan los nuevos productos terapéuticos.

20 Otros fármacos como los inhibidores de la fosfodiesterasa dipiridamol y cilostazol, así como los antagonistas de la vitamina K (warfarina), se comercializan pero no muestran todas las características deseables para tales fármacos. Tres antagonistas del receptor GPIIb/IIIa potentes intravenosamente aplicables (abciximab, eptifibatida, y tirofiban) que bloquean la agregación de las plaquetas están disponibles en el mercado. Además, algunos antagonistas de GPIIb/IIIa oralmente activos (por ejemplo, sibrafiiban, xemilofiban u orbofiiban) no han sido exitosos en el desarrollo clínico hasta ahora.

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

30 Los antagonistas del receptor ADP de plaquetas se han identificado y muestran una inhibición de la agregación de plaquetas y actividad antitrombótica. Los antagonistas más eficaces conocidos hasta ahora son las tienopiridinas ticlopidina, clopidogrel y CS-747, los cuales se han usado clínicamente como agentes antitrombóticos. Podría mostrarse que estos fármacos, a través de sus metabolitos reactivos, bloquean irreversiblemente el subtipo P2Y₁₂ del receptor de ADP.

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

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

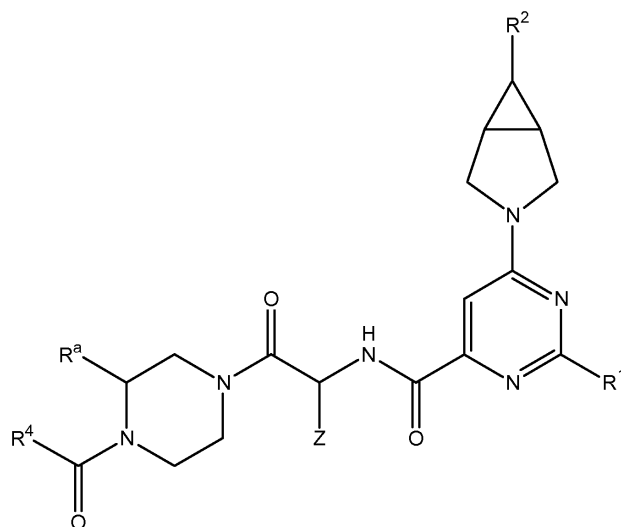
40 El documento WO 2006/114774 describe derivados de 2-fenil-4-(carbonilmetilaminocarbonil)-pirimidina como antagonistas del receptor P2Y₁₂. Sin embargo, a diferencia de los compuestos de la presente invención, los compuestos descritos en el documento WO 2006/114774 no tienen alguna sustitución 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-ilo en el núcleo pirimidina. El documento WO 2008/031556 describe un derivado de 3-(pirimidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina como antagonista del receptor H₄ de histamina.

Descripción de la invención

45 Los presentes inventores han descubierto ahora de manera sorprendente que los derivados de 6-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidina de fórmula I descritos posteriormente en el presente documento también muestran propiedades antagonistas del receptor P2Y₁₂.

Posteriormente en el presente documento se presentan diversas modalidades de la presente invención :

- 1) La presente invención primeramente se refiere a los compuestos de fórmula I



I

en la que

R^1 representa fenilo que no está sustituido o está mono, di o tri-sustituido (preferentemente no sustituido o mono o di-sustituido y más preferentemente no sustituido o mono-sustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y fluoroalquilo (C_1-C_3);

Z representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo, ciclopropilmetilo, hidroxialquilo (C_1-C_3), carboxialquilo (C_1-C_3), cianoalquilo (C_1-C_3), $P(O)(R^6)_2$ -alquilo (C_1-C_3), 1H-tetrazol-5-ilalquilo (C_1-C_3) o bencilo;

R^2 representa ciano, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COOR^3$, hidroxialquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_2)-alquilo (C_1-C_2), carboxialquilo (C_1-C_3), 1H-tetrazol-5-ilo o $-NHR^5$;

con la condición que, si R^2 representa $-COOR^3$, Z representa carboxialquilo (C_1-C_3) o $P(O)(R^6)_2$ -alquilo (C_1-C_3);

R^a representa hidrógeno o metilo;

R^3 representa alquilo (C_1-C_4);

R^4 representa alcoxi (C_1-C_6) o benciloxi;

R^5 representa hidrógeno o *terc*-butoxicarbonilo;

R^6 representa hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), R^7-OCH_2O- o R^8 -alquilo (C_1-C_4)-NH-;

R^7 representa alquilcarbonilo (C_1-C_4) o alcoxycarbonilo (C_1-C_4); y

R^8 representa alcoxycarbonilo (C_1-C_4);

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

Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de fórmula I pueden de este modo estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de una manera conocida por un experto en la materia.

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

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la presente invención. Las definiciones se destinan a aplicarse uniformemente a lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones salvo que una definición de otro modo expresamente establecida proporcione una definición más amplia o más estrecha.

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

El término "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. El término "alquilo (C_x-C_y)" (siendo x e y cada uno un número entero), se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alquilo (C_1-C_4) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

En el caso en el que alquilo (C₁-C₄) sea un sustituyente de R¹ el término preferentemente se refiere a metilo y etilo, y más preferentemente a metilo.

En el caso en el que "Z" represente alquilo (C₁-C₄) el término preferentemente se refiere a metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo y *terc*-butilo, más preferentemente a metilo, etilo e *iso*-propilo, y muy preferiblemente a *iso*-propilo.

En el caso en el que "R³" represente alquilo (C₁-C₄) el término preferentemente se refiere a metilo y etilo, y más preferentemente a etilo.

El término "fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene de uno a tres átomos de carbono en los que uno o más (y posiblemente todos) átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. El término "fluoroalquilo (C_x-C_y)" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo fluoroalquilo como se define anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo fluoroalquilo (C₁-C₃) contiene de uno a tres átomos de carbono en los cuales de uno a siete átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefieren los grupos fluoroalquilo (C₁) tales como trifluorometilo y el más preferido es trifluorometilo.

El término "hidroxi-alquilo (C_x-C_y)" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por hidroxilo. Por ejemplo un grupo hidroxi-alquilo (C₁-C₃) se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene 1 a 3 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por hidroxilo. Los ejemplos representativos de grupos hidroxi-alquilo (C_x-C_y) incluyen hidroxi-metilo, 1-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-propilo, 3-hidroxi-propilo y 1-hidroxi-1-metil-etilo.

En el caso en el que "Z" represente hidroxi-alquilo (C₁-C₃) el término preferentemente se refiere a 1-hidroxi-etilo.

En el caso en el que "R²" represente hidroxi-alquilo (C₁-C₃) el término preferentemente se refiere a hidroxi-metilo.

El término "carboxi-alquilo (C_x-C_y)" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por -COOH. Por ejemplo un grupo carboxi-alquilo (C₁-C₃) se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene de 1 a 3 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por -COOH. Ejemplos representativos de grupos carboxi-alquilo (C_x-C_y) incluyen carboxi-metilo, 1-carboxi-etilo, 2-carboxi-etilo, 1-carboxi-propilo, 2-carboxi-propilo, 3-carboxi-propilo y 1-carboxi-1-metil-etilo.

En el caso en el que "Z" represente carboxi-alquilo (C₁-C₃) el término preferentemente se refiere a carboxi-metilo y 2-carboxi-etilo y más preferentemente a 2-carboxi-etilo.

En el caso en el que "R²" represente carboxi-alquilo (C₁-C₃) el término preferentemente se refiere a carboxi-metilo y 2-carboxi-etilo y más preferentemente a carboxi-metilo.

El término "ciano-alquilo (C_x-C_y)" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por ciano. Por ejemplo un grupo ciano-alquilo (C₁-C₃) se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene 1 a 3 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por ciano. Los ejemplos representativos de grupos ciano-alquilo (C_x-C_y) incluyen ciano-metilo, 1-ciano-etilo, 2-ciano-etilo, 1-ciano-propilo, 2-ciano-propilo, 3-ciano-propilo y 1-ciano-1-metil-etilo. Se prefieren ciano-metilo y 2-ciano-etilo y el más preferido es ciano-metilo.

El término "P(O)(R⁶)₂-alquilo (C_x-C_y)" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo (R⁶)₂(O)P- en el cual el grupo se une al grupo alquilo a través del átomo de fósforo. Por ejemplo un grupo P(O)(R⁶)₂-alquilo (C₁-C₃) se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene de 1 a 3 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo (R⁶)₂(O)P-. Los ejemplos representativos de grupos P(O)(R⁶)₂-alquilo (C_x-C_y) incluyen P(O)(R⁶)₂-metilo, 1-[P(O)(R⁶)₂]-etilo, 2-[P(O)(R⁶)₂]-etilo, 1-[P(O)(R⁶)₂]-propilo, 2-[P(O)(R⁶)₂]-propilo, 3-[P(O)(R⁶)₂]-propilo y 1-[P(O)(R⁶)₂]-1-metil-etilo. Se prefieren P(O)(R⁶)₂-metilo y 2-[P(O)(R⁶)₂]-etilo y el más preferido es P(O)(R⁶)₂-metilo.

El término "1*H*-tetrazol-5-il-alquilo (C_x-C_y)" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por 1*H*-tetrazol-5-ilo. Por ejemplo un grupo 1*H*-tetrazol-5-il-alquilo (C₁-C₃) se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene de 1 a 3 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por 1*H*-tetrazol-5-ilo. Los ejemplos representativos de grupos 1*H*-tetrazol-5-il-alquilo (C_x-C_y) incluyen 1*H*-tetrazol-5-il-metilo, 1-(1*H*-tetrazol-5-il)-etilo, 2-(1*H*-tetrazol-5-il)-etilo, 1-(1*H*-tetrazol-5-il)-propilo, 2-(1*H*-tetrazol-5-il)-propilo, 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-propilo y 1-metil-1-(1*H*-tetrazol-5-il)-etilo. Se prefieren 1*H*-tetrazol-5-il-metilo y 2-(1*H*-tetrazol-5-il)-etilo, y el más preferido es 2-(1*H*-tetrazol-5-il)-etilo.

- 5 El término "R⁸-alquilo (C_x-C_y)-NH-" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo amino en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono, en el que el grupo alquilo está sustituido con R⁸. Por ejemplo un grupo R⁸-alquilo (C₁-C₄)-NH- se refiere a un grupo amino en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, en el que el grupo alquilo está sustituido con R⁸. Preferentemente el sustituyente R⁸ y el átomo de nitrógeno del grupo amino se unen al mismo átomo de carbono del grupo alquilo. Los ejemplos de grupos R⁸-alquilo (C_x-C_y)-NH- incluyen, pero no se limitan a, 1-alcoxicarbonil-etilamino y notablemente 1-etoxicarbonil-etilamino.
- 10 El término "alquilcarbonilo (C_x-C_y)" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo de la fórmula alquilo (C_x-C_y)-C(O)- en el que el grupo alquilo (C_x-C_y) es un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alquilcarbonilo (C₁-C₄) se refiere a un grupo de la fórmula alquilo (C₁-C₄)-C(O)- en el que el grupo alquilo (C₁-C₄) es un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilcarbonilo (C_x-C_y) incluyen metilcarbonilo (acetilo) y etilcarbonilo. Se prefiere acetilo.
- 15 El término "alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono. El término "alcoxi (C_x-C_y)" (siendo x e y cada uno un número entero), se refiere a un grupo alcoxi como se define anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alcoxi (C₁-C₆) contiene de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentoxi, neopentiloxi, *iso*-pentiloxi, *n*-hexiloxi e *iso*-hexiloxi.
- 20 En el caso en el que "R⁴ⁿ" represente alcoxi (C₁-C₆) el término preferentemente se refiere a etoxi, *n*-propoxi, *n*-butoxi, *n*-pentoxi y *n*-hexiloxi, y más preferentemente un *n*-butoxi.
- En el caso en el que "R⁶ⁿ" represente alcoxi (C₁-C₄) el término preferentemente se refiere a metoxi, etoxi y *n*-propoxi, y más preferentemente a etoxi.
- 25 El término "alcoxi (C_x-C_y)-alquilo (C_x-C_y)" (siendo x, x' y y' cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por alcoxi (C_x-C_y) como se define anteriormente que contiene de x' a y' átomos de carbono. Por ejemplo un grupo "alcoxi (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂)" se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene de 1 a 2 átomos de carbono en la que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alcoxi como se define anteriormente que contiene de 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi (C_x-C_y)-alquilo (C_x-C_y) incluyen metoxi-metilo, etoxi-metilo, 1-metoxi-etilo, 2-metoxi-etilo, 1-etoxi-etilo y 2-etoxi-etilo. Se prefiere metoxi-metilo.
- 30 El término "alcoxicarbonilo (C_x-C_y)" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo de fórmula alcoxi (C_x-C_y)-C(O)- en el que el grupo alcoxi (C_x-C_y) es un grupo alcoxi como se define anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo "alcoxicarbonilo (C₁-C₄)" se refiere a un grupo de fórmula alcoxi (C₁-C₄)-C(O)- en el que el grupo alcoxi (C₁-C₄) es un grupo alcoxi como se define anteriormente que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxicarbonilo (C_x-C_y) incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, *iso*-propoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *iso*-butoxicarbonilo, *sec*-butoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.
- 35 En el caso en el que "R⁷ⁿ" represente alcoxicarbonilo (C₁-C₄) el término preferentemente se refiere a metoxicarbonilo y etoxicarbonilo, y más preferentemente a etoxicarbonilo.
- En el caso en el que "R⁸ⁿ" represente alcoxicarbonilo (C₁-C₄) el término preferentemente se refiere a metoxicarbonilo y etoxicarbonilo, y más preferentemente a etoxicarbonilo.
- 40 El término "alcoxicarbonil (C_x-C_y)-alquilo (C_x-C_y)" (siendo x, x', y e y' cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alcoxicarbonilo (C_x-C_y) como se define anteriormente que contiene de x' a y' átomos de carbono. Por ejemplo un grupo "alcoxicarbonil (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₃)" se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene de 1 a 3 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alcoxicarbonilo como se define anteriormente que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxicarbonil (C_x-C_y)-alquilo (C_x-C_y) incluyen alcoxicarbonil (C_x-C_y)-metilo, 2-alcoxicarbonil (C_x-C_y)-etilo y 3-alcoxicarbonil (C_x-C_y)-propilo, en el que el grupo alcoxicarbonilo (C_x-C_y) representa por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, *iso*-propoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *iso*-butoxicarbonilo, *sec*-butoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.
- 45 Además, los siguientes párrafos proporcionan definiciones de diversos otros términos. Dichas definiciones se destinan a aplicarse uniformemente a través de toda la especificación y las reivindicaciones salvo que una definición de otro modo expresamente establecida proporcione una definición más amplia o más estrecha.
- 50 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácido y/o base inorgánicas u
- 55

orgánicas, no tóxicas. Puede hacerse referencia a "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

El término "temperatura ambiente" como se usa en el presente documento se refiere a una temperatura de 25°C.

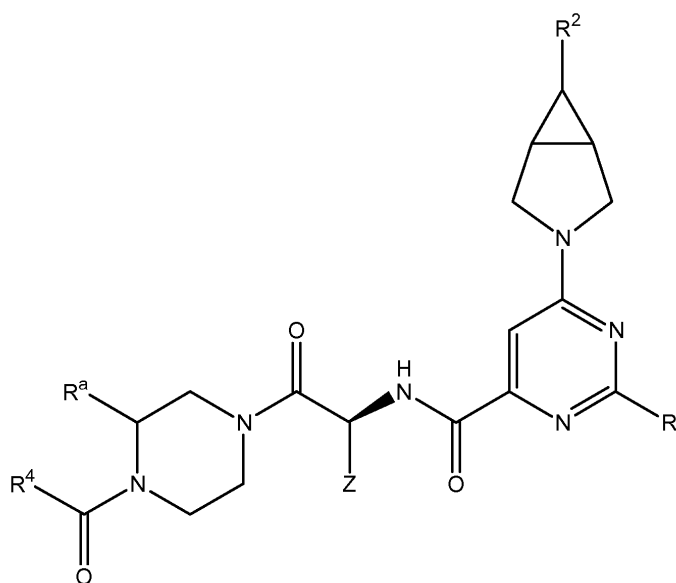
Salvo que se use con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere en la solicitud actual a un intervalo que se extiende desde X menos el 10 % de X a X más el 10 % de X y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos el 5 % de X a X más el 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" (o alternativamente el término "alrededor") colocado antes de una temperatura "Y" se refiere en la solicitud actual a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C a Y más 10 °C y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C a Y más 5 °C.

- 2) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 1), en la que
 R^1 representa fenilo que está no sustituido o mono-sustituido con halógeno (especialmente flúor), alquilo (C₁-C₂) (especialmente metilo) o fluoroalquilo (C₁) (especialmente trifluorometilo);
 Z representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclopropilmetilo, hidroxialquilo (C₁-C₂) (especialmente 1-hidroxietilo), carboxialquilo (C₁-C₂) (especialmente 2-carboxietilo), cianoalquilo (C₁-C₂) (especialmente ciano-
 metilo), P(O)(R⁶)₂-alquilo (C₁-C₂) o (especialmente P(O)(R⁶)₂-metilo), 1*H*-tetrazol-5-il-alquilo (C₁-C₂) (especialmente 2-(1*H*-tetrazol-5-il)-etilo) o bencilo;
 R^2 representa ciano, -COOH, -CONH₂, -COOR³, hidroxialquilo (C₁-C₂) (especialmente hidroximetilo), metoximetilo, carboxialquilo (C₁-C₂) (especialmente carboximetilo o 2-carboxietilo), 1*H*-tetrazol-5-ilo o-NHR⁵;
 con la condición que, si R^2 representa -COOR³, Z representa carboxialquilo (C₁-C₂) o P(O)(R⁶)₂-alquilo (C₁-C₂);
 R^a representa hidrógeno o metilo;
 R^3 representa alquilo (C₁-C₂) o (especialmente etilo);
 R^4 representa alcoxi (C₁-C₆) o benciloxi;
 R^5 representa hidrógeno o *tert*-butoxicarbonilo;
 R^6 representa hidroxilo, R⁷-OCH₂O- o R⁸-alquilo (C₁-C₄)-NH- (especialmente hidroxilo o R⁷-OCH₂O-);
 R^7 representa alquilcarbonilo (C₁-C₂) (especialmente acetilo) o alcocarbonilo (C₁-C₂) (especialmente etoxicarbonilo);
 R^8 representa alcocarbonilo (C₁-C₂) (especialmente etoxicarbonilo);
 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 3) Una reivindicación adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con la modalidad 1) o 2), en la que R^1 representa fenilo el cual está no sustituido o mono-sustituido con flúor, metilo o trifluorometilo;
 Z representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) (especialmente *iso*-propilo), ciclopropilo, 1-hidroxietilo, 2-carboxietilo, ciano-
 metilo o 2-(1*H*-tetrazol-5-il)-etilo;
 R^2 representa ciano, -COOH, -CONH₂, hidroximetilo, metoximetilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, 1*H*-tetrazol-5-
 ilo o-NHR⁵;
 R^a representa hidrógeno;
 R^4 representa alcoxi (C₁-C₆); y
 R^5 representa hidrógeno o *tert*-butoxicarbonilo;
 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 4) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 1) o 2), en la que
 R^1 representa fenilo el cual está no sustituido o mono-sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₂) o trifluorometilo;
 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 5) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en la que
 R^1 representa fenilo el cual está no sustituido o mono-sustituido con flúor, metilo o trifluorometilo;
 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 6) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 1), 2), 4) o 5), en la que
 Z representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclopropilmetilo, hidroxialquilo (C₁-C₂) (especialmente 1-hidroxietilo), carboxialquilo (C₁-C₂) (especialmente 2-carboxietilo), cianoalquilo (C₁-C₂) (especialmente ciano-
 metilo), P(O)(R⁶)₂-alquilo (C₁-C₂) (especialmente P(O)(R⁶)₂-metilo), 1*H*-tetrazol-5-il-alquilo (C₁-C₂) (especialmente 2-(1*H*-tetrazol-5-il)-
 etilo) o bencilo;
 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 7) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) o 4) a 6), en la que
 Z representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) (especialmente *iso*-propilo), ciclopropilo, 1-hidroxietilo, 2-carboxietilo, ciano-
 metilo, P(O)(R⁶)₂-metilo (especialmente fosfono-metilo o [bis-acetoximetoxi-fosforil]-metilo) o 2-(1*H*-tetrazol-

- 5-ii)-etilo;
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 8) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en la que
5 Z representa *iso*-propilo, ciclopropilo, 1-hidroxietilo, 2-carboxietilo o 2-(1*H*-tetrazol-5-il)-etilo;
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 9) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 8), en la que
10 Z representa *iso*-propilo, ciclopropilo, 1-hidroxietilo o 2-(1*H*-tetrazol-5-il)-etilo;
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 10) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 9), en la que
Z representa *iso*-propilo;
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 15 H) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 9), en la que
Z representa 2-(1*H*-tetrazol-5-il)-etilo;
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 12) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 8), en la que
20 Z representa 2-carboxietilo;
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 13) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) o 4 a 6), en la que
25 Z representa P(O)(R⁶)₂-alquilo (C₁-C₂) o (especialmente P(O)(R⁶)₂-metilo);
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 14) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) o 4 a 7), en la que
30 Z representa P(O)(R⁶)₂-metilo (especialmente fosfonometilo o [bis-acetoximetoxi-fosforil]-metilo);
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 15) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 14), en la que
35 R² representa ciano, -COOH, -CONH₂, hidroximetilo, metoximetilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, 1*H*-tetrazol-5-ilo o -NHR⁵;
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 16) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 15), en la que
R² representa ciano, -COOH, -CONH₂, carboximetilo, 1*H*-tetrazol-5-ilo o -NHR⁵;
40 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 17) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 15), en la que
R² representa hidroximetilo o metoximetilo;
45 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 18) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 17), en la que
R^a representa hidrógeno;
50 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 19) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) o 4) a 17),
55 en la que
R^a representa metilo;
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 20) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 19), en la que
R⁴ representa alcoxi (C₁-C₆);

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

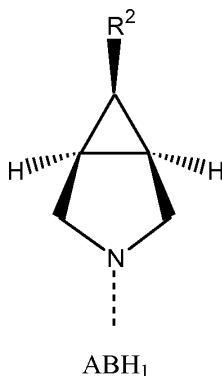
- 21) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 20), en la que R^4 representa etoxi, *n*-propoxi, *n*-butoxi, *n*-pentoxi o *n*-hexiloxi;
 5 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 22) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 21), en la que R^4 representa *n*-butoxi;
 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 10 23) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), en la que R^5 representa hidrógeno;
 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 15 24) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 4) a 7) o 13) a 23), en la que R^6 representa hidroxilo, R^7 -OCH₂O- o R^8 -alquilo (C₁-C₄)-NH- (especialmente hidroxilo o R^7 -OCH₂O-);
 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 20 25) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 4) a 7) o 13) a 24), en la que R^6 representa hidroxilo;
 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 25 26) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 4) a 7) o 13) a 24), en la que R^6 representa R^7 -OCH₂O- o R^8 -alquilo (C₁-C₄)-NH- (especialmente R^7 -OCH₂O-);
 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 30 27) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 4) a 7), 13) a 24) o 26), en la que R^7 representa alquilcarbonilo (C₁-C₂) (especialmente acetilo) o alcóxicarbonilo (C₁-C₂) (especialmente etóxicarbonilo);
 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 35 28) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 4) a 7), 13) a 24) o 26), en la que R^7 representa acetilo;
 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 40 29) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 4) a 7), 13) a 24) o 26), en la que R^8 representa alcóxicarbonilo (C₁-C₂) (especialmente etóxicarbonilo);
 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 30) Una realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 29), en la que, en el caso en el que "Z" sea diferente de hidrógeno, el centro estereogénico del resto aminoácido tiene una configuración como se representa en la fórmula I_{ST} a continuación



I_{ST}

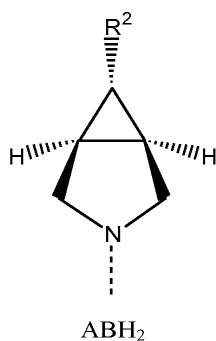
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 5 31) Una realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 30), en la que el resto 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-ilo tiene una configuración como se representa en la fórmula ABH₁ a continuación



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

- 10 32) Otra realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 30), en la que el resto 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-ilo tiene una configuración como se representa en la fórmula ABH₂ siguiente



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

33) Una realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 32), en la que, en el caso en el que R^a represente metilo, el centro estereogénico dentro del resto piperazina se configura (R); y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

5 34) Los compuestos preferidos de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1) se seleccionan del grupo que consiste en:

- ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-3-carboxipropilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 10 ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-3-carboxipropilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-3-carboxipropilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-3-carboxipropilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 15 éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 α)-6-terc-butoxicarbonilamino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 β)-6-terc-butoxicarbonilamino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 α)-6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 β)-6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 α)-6-hidroximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 25 éster butílico del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 α)-6-metoximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metilpropilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 30 ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metilpropilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-etoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metilpropilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 35 ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-2-metil-1-(4-propoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-2-metil-1-(4-pentiloxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 40 ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-hexiloxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metilpropilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 α)-6-carbamoil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 α)-6-ciano-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 45 éster butílico del ácido 4-((S)-3-metil-2-((2-fenil-6-[(1 α ,5 α ,6 α)-6-(1H-tetrazol-5-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 β)-6-carbamoil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 50 éster butílico del ácido 4-((S)-3-metil-2-((2-fenil-6-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-(1H-tetrazol-5-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 β)-6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 β)-6-carboximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 55 éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 β)-6-carboximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-(2-carboxi-etil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 60 éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-(2-carboxi-etil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metilpropilcarbamoil]-2-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metilpropilcarbamoil]-2-p-tolil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;

- ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metilpropilcarbamoil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-((R)-4-butoxicarbonil-3-metil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 5 ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-((R)-4-benciloxicarbonil-3-metil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 10 ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 15 ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-butilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-pentilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 20 ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-3-metil-butilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-1-ciclopropilmetil-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-1-ciclopropil-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 25 ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(1S,2R)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2,2-dimetil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 30 ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-[6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2,2-dimetil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-bencil-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-[6-[(S)-1-bencil-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 35 ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metilpropilcarbamoil]-2-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-ciano-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 40 ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-[6-[(R)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-1-(dietoxi-fosforilmetil)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-[6-[(R)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-1-fosfonometil-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 45 éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-[6-[(R)-1-(bis-acetoximetoxi-fosforilmetil)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- diamida del ácido N,N'-bis-((S)-1-etoxicarbonil)-2-[[4-[(1 α ,5 α ,6 α)-6-etoxicarbonil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-2-fenil-pirimidin-6-carbonil)-amino]-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico; y
- 50 éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-[6-[(R)-1-(bis-etoxicarboniloximetoxi-fosforilmetil)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;

o una sal (en particular una sal farmacéuticamente aceptable) de un compuesto tal; en el que se entiende bien que cualquier centro estereogénico de cualquier compuesto listado anteriormente, que no se asigna explícitamente, puede estar en la configuración absoluta (R) o (S).

- 55 35) Un objeto adicional de la presente invención son los compuestos de fórmula I, como se define en una de las realizaciones 1) a 34) 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 forma de composiciones farmacéuticas para la administración entérica o parenteral.

- 60 36) La presente invención de este modo también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 34) anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un vehículo, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptable. En particular, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula I y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una forma que será familiar para cualquier experto en la materia (véase por ejemplo Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21a Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicada por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos descritos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica con materiales vehículos sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

37) Los compuestos de acuerdo con la fórmula I como se define en una de las realizaciones 1) a 34) anteriores y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados:

- ❖ para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades que incluyen angina estable, angina inestable, infarto al miocardio, embolia (incluyendo complicaciones de aterosclerosis, en particular ictus embólico), trombosis arterial (incluyendo complicaciones trombóticas arteriales primarias de aterosclerosis, en particular apoplejía trombótica), trombosis venosa (en particular trombosis de venas profundas), trombosis secundaria a daño vascular o a inflamación (incluyendo vasculitis, arteritis y glomerulonefritis), enfermedades venooclusivas, ataques isquémicos transitorios, enfermedades vasculares periféricas, infarto de miocardio con o sin trombólisis, enfermedad mieloproliferativa, trombocitemia, enfermedad de células falciformes, enfermedad inflamatoria del intestino, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico;

- ❖ para prevenir complicaciones trombóticas de septicemia, síndrome de distrés respiratorio en adultos, síndrome anti-fosfolípido, trombocitopenia inducida por heparina y pre-eclampsia/eclampsia;

- ❖ para prevenir complicaciones vasculares después de ciertos procedimientos de cirugía (en particular revascularización coronaria como angioplastia (PTCA), otras cirugías de injerto vascular, endarterectomía o colocación de endoprótesis vascular) o después de traumatismo accidental;

- ❖ para prevenir rechazo de injerto de órganos;

- ❖ para prevenir complicaciones en afecciones en las que los vasoespasmos dan lugar a vasoconstricción y de este modo a isquemia de tejido o muerte del tejido (necrosis).

38) Por lo tanto, un objeto particular de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I como se define en una de las realizaciones 1) a 34) anteriores, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para los usos listados en la realización 37) anterior, y para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos vasculares oclusivos en general.

39) Más generalmente, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I como se define en una de las realizaciones 1) a 34) anteriores, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos vasculares oclusivos así como al uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o afecciones vasculares periféricas, vasculares viscerales, hepáticas y renales, cardiovasculares y cerebrovasculares asociadas a la agregación de las plaquetas, incluyendo trombosis en humanos y en otros mamíferos.

40) Entre los usos mencionados anteriormente de los compuestos de fórmula I o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la fabricación de medicamentos de acuerdo con la modalidad 38) anterior, se preferirán los usos para fabricar medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de infarto de miocardio, trombosis arterial (en particular apoplejía trombótica), ataques isquémicos transitorios, enfermedad vascular periférica y angina estable e inestable.

41) La invención se refiere adicionalmente al uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las modalidades 1) a 34) anteriores, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la conservación de productos sanguíneos *in vitro* (por ejemplo, la conservación de concentrados de plaquetas), o para la prevención de la oclusión en sangre extra-corpórea o máquinas de tratamiento de productos sanguíneos (tales como máquinas de diálisis renal o máquinas de plasmaféresis)

La presente memoria descriptiva también describe procedimientos de tratamiento para los trastornos mencionados en la realización 37) anterior, comprendiendo dichos procedimientos la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 34), o de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto tal.

La presente memoria descriptiva también describe compuestos marcados isotópicamente, especialmente compuestos de fórmula I marcados con ²H (deuterio), cuyos compuestos son idénticos a los compuestos de fórmula I excepto por que uno o más átomos se han reemplazado cada uno por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada normalmente en la naturaleza. Los compuestos de fórmula I marcados isotópicamente, especialmente marcados con ²H (deuterio) y las sales de los

5 mismos están dentro de la descripción de la presente memoria descriptiva. La sustitución de hidrógeno con el isótopo ^2H (deuterio) más pesado puede dar lugar a una mayor estabilidad metabólica, dando como resultado por ejemplo una vida media *in vivo* aumentada o unos requerimientos de dosificación reducidos, o puede dar lugar a una inhibición reducida de las enzimas del citocromo P450, dando como resultado por ejemplo un perfil de seguridad mejorado. En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I no se marcan isotópicamente. Los compuestos de fórmula I marcados isotópicamente pueden prepararse por analogía a los procedimientos descritos posteriormente en el presente documento, pero usando la variación isotópica apropiada de los reactivos o los materiales de partida adecuados.

10 Cualquier referencia a un compuesto de fórmula I en el presente texto ha de entenderse que se refiere también a las sales (y especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, como sea apropiado y conveniente. Las preferencias indicadas para los compuestos de fórmula I por supuesto, se aplican cambiando lo que se tenga que cambiar a las sales y a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I. Lo mismo se aplica a estos compuestos como medicamentos, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como principios activos, a los usos de estos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades de acuerdo con la presente invención o a los compuestos para el tratamiento de las enfermedades de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante el procedimiento descrito a continuación.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA I

20 Abreviaturas:

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

| | | |
|----|-------------------|--|
| | AcOH | ácido acético |
| | ADP | adenosín difosfato |
| | ac. | acuoso |
| 25 | Bn | bencilo |
| | Boc | <i>tert</i> -butoxicarbonilo |
| | BSA | albúmina de suero bovino |
| | <i>n</i> -BuLi | <i>n</i> -butilitio |
| | reactivo Burgess | hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio |
| 30 | Cbz | benciloxicarbonilo |
| | CC | cromatografía en columna |
| | CV | volumen de la columna |
| | DCC | <i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida |
| | DCM | diclorometano |
| 35 | DIBAL | hidruro de diisobutilaluminio |
| | DIPEA | diisopropiletilamina |
| | DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| | DMF | <i>N,N</i> -dimetilformamida |
| | DMP | periyodinano de Dess-Martin |
| 40 | DMPU | <i>N,N'</i> -dimetilpropilenurea |
| | dpm | desintegraciones por minuto |
| | DPPA | azida de difenil fosforilo |
| | EA | acetato de etilo |
| | EDCI | clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida |
| 45 | EDTA | ácido etilendiaminotetraacético |
| | Et | etilo |
| | EtOH | etanol |
| | Et ₂ O | éter dietílico |
| | HATU | hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio |
| 50 | Hept | heptano |
| | HOBT | 1-hidroxibenzotriazol |
| | HV | vacío alto |
| | CL-EM | Cromatografía Líquida-Espectrometría de Masas |
| | Me | metilo |
| 55 | MeCN | acetonitrilo |
| | MeI | yoduro de metilo |
| | MeOH | metanol |
| | NaHMDS | bis(trimetilsilil)amida sódica |
| | NMM | <i>N</i> -metilmorfolina |
| 60 | NMP | <i>N</i> -metilpirrolidona |
| | org. | orgánico |

| | | |
|----|----------------|---|
| | Pd/C | paladio en carbono |
| | Ph | fenilo |
| | PyBOP | hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidin-fosfonio |
| | TA | temperatura ambiente |
| 5 | SDS | dodecil sulfato sódico |
| | TBAF | fluoruro de tetrabutilamonio |
| | TBDMS | terc-butildimetilsililo |
| | tBu | terc-butilo |
| | TEA | triethylamina |
| 10 | TFA | ácido trifluoroacético |
| | THF | tetrahidrofurano |
| | TLC | cromatografía en capa fina |
| | t _R | tiempo de retención |
| | Tris | tris(hidroximetil)aminometano |

15 Rutas de preparación general:

Un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con la secuencia general de reacciones descrita en los esquemas a continuación en los que Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R^a son como se define para la fórmula (I). Los compuestos obtenidos también pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una manera conocida por sí mismos.

En general, todas las transformaciones químicas pueden realizarse de acuerdo con metodologías convencionales bien conocidas como se describe en la bibliografía o como se describe en los procedimientos a continuación o en la parte experimental.

25 Los diversos compuestos de fórmula I pueden prepararse usando las rutas generales resumidas en el Esquema 1 a continuación.



| | | |
|---|---|---|
| Z' = alcoxicarbonil (C ₁ -C ₄)-alquilo (C ₁ -C ₃) (R ^{2P} = R ²) | → | Z = carboxialquilo (C ₁ -C ₃) |
| Z' = ciano-alquilo (C ₁ -C ₃) (R ^{2P} = R ²) | → | Z = 1H-tetrazol-5-il-alquilo (C ₁ -C ₃) |
| R ^{2P} = -COOR ³ (Z' = Z) | → | R ² = -COOH |
| R ^{2P} = alcoxicarbonil(C ₁ -C ₄)-alquilo (Z' = Z) | → | R ² = carboxialquilo (C ₁ -C ₃) |
| R ^{2P} = -NH-PG ₁ (Z' = Z) | → | R ² = -NH ₂ |
| R ^{2P} = -CONH ₂ (Z' = Z) | → | R ² = ciano o 1H-tetrazol-5-ilo |
| R ^{2P} = PG ₂ -O-alquilo (C ₁ -C ₃) (Z' = Z) | → | R ² = hidroxialquilo (C ₁ -C ₃) |

Esquema 1

Los ácidos de fórmula I en la que Z es carboxi-alquilo (C₁-C₃) pueden obtenerse (Esquema 1) por hidrólisis de los compuestos correspondientes de fórmula II en la que Z' es alcoxicarbonil (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₃) en condiciones convencionales, bien en condiciones básicas usando reactivos convencionales tales como NaOH o LiOH en una mezcla de agua y un solvente orgánico adecuado tal como THF, MeOH o EtOH, o bien en condiciones ácidas usando reactivos convencionales tales como TFA en un solvente orgánico tal como DCM.

Los derivados de tetrazol de fórmula I en la que Z es 1H-tetrazol-5-il-alquilo (C₁-C₃) pueden prepararse (Esquema 1) por conversión de los derivados ciano correspondientes de fórmula II en la que Z' es ciano-alquilo (C₁-C₃) usando bien la metodología bien conocida con azida sódica o bien alternativamente usando trimetilsililazida en presencia de TBAF.

Los compuestos de fórmula I en la que R² es -COOH o carboxi-alquilo (C₁-C₃) pueden obtenerse (Esquema 1) por

dioxano o Et₂O y preferentemente a una temperatura a aproximadamente TA, o con bromuro de trimetilsililo o yoduro de trimetilsililo en un disolvente adecuado tal como DCM o MeCN y preferentemente a una temperatura a aproximadamente TA (esquema 1a).

5 Los compuestos de fórmula I.2, en la que R⁶ representa R⁷-OCH₂O-, pueden prepararse mediante la reacción entre un ácido fosfónico de fórmula I.1 y un derivado haluro apropiado de fórmula R⁷-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).

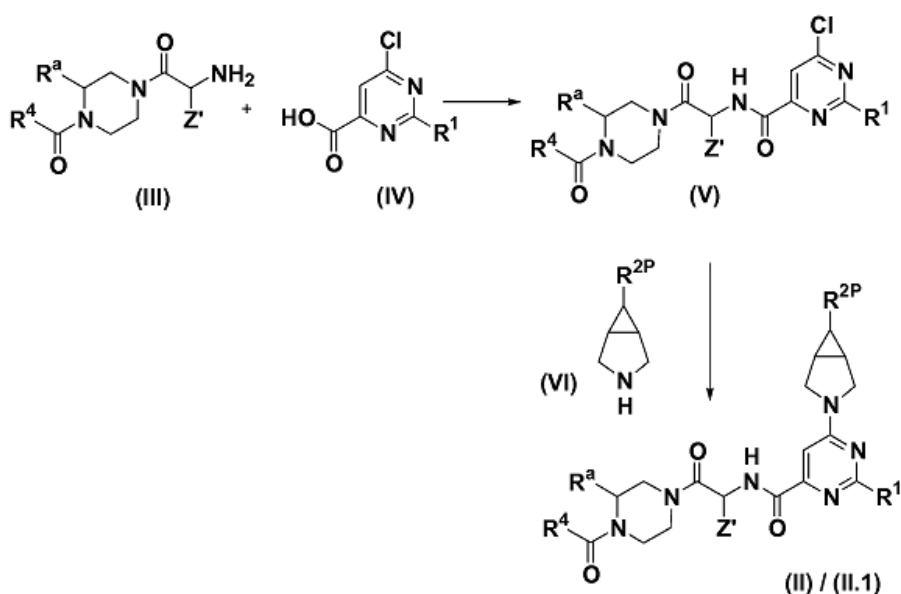
10 Los compuestos de fórmula I.2, en la que R⁶ representa R⁸ -alquilo (C₁-C₄)-NH-, pueden prepararse mediante la reacción entre un ácido fosfónico de fórmula I.1 y un éster de alquilo de aminoácido apropiado (preferiblemente un éster de alquilo de α-aminoácido) de fórmula R⁸-alquilo (C₁-C₄)-NH₂ en presencia de una base adecuada (por ejemplo, NEt₃) y una mezcla de activación de reactivos tales como una combinación de disulfuro de 2,2'-dipiridilo y PPh₃ en un disolvente adecuado tal como piridina anhidro y preferentemente a una temperatura de aproximadamente 60 °C (esquema 1a).

15 *Preparación de los compuestos de fórmula II y de fórmula II.1*

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse usando la ruta resumida en el Esquema 2 y 2a posteriores. Ha de entenderse que para algunos significados de los restos Z' y R^{2P} los compuestos de fórmula II también son compuestos de fórmula I.

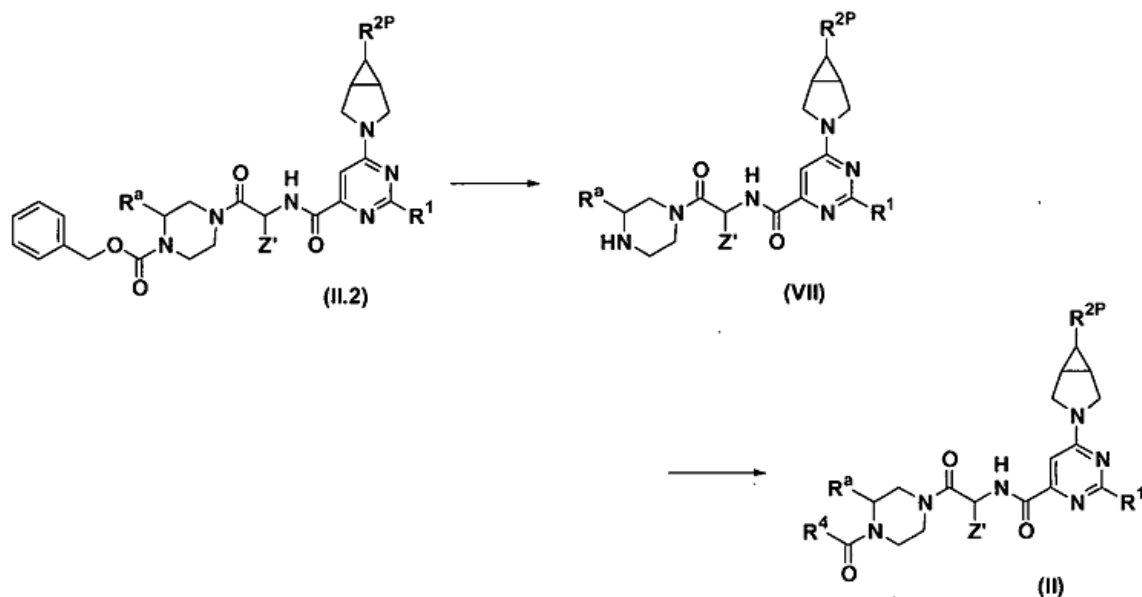
20 Los compuestos de fórmula V en la que Z' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclopropilmetilo, hidroxi-alquilo (C₁-C₃), ciano-alquilo (C₁-C₃), P(O)(R⁶)₂-alquilo (C₁-C₃) (R⁶ = etoxi), alcóxicarbonil (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₃) o bencilo pueden obtenerse (Esquema 2) acoplado el derivado piperazina de fórmula III en la que Z' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclopropilmetilo, hidroxi-alquilo (C₁-C₃), ciano-alquilo (C₁-C₃), P(O)(R⁶)₂-alquilo (C₁-C₃) (R⁶ = etoxi), alcoxil (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₃) o bencilo con un compuesto de fórmula IV usando procedimientos convencionales de acoplamiento peptídico tales como PyBOP o HATU, 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 TA.

30 El intermedio resultante de fórmula V puede convertirse después en un compuesto de fórmula II o de fórmula II.1 en la que Z' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclopropilmetilo, hidroxi-alquilo (C₁-C₃), ciano-alquilo (C₁-C₃), P(O)(R⁶)₂-alquilo (C₁-C₃) (R⁶ = etoxi), alcóxicarbonil (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₃) o bencilo y R^{2P} es -CONH₂, -COOR³, alcóxicarbonil (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₃), PG₂-O-alquilo (C₁-C₃), alcoxil (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂) o -NH-PG₁ por reacción de sustitución nucleófila aromática con un compuesto de fórmula VI en la que R^{2P} es -CONH₂, -COOR³, alcóxicarbonil (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₃), PG₂-O-alquilo (C₁-C₃), alcoxil (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂) o -NH-PG₁ opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como NEt₃, DIPEA o N-metilmorfolina, llevándose a cabo la reacción en un disolvente adecuado tal como DCM, THF, MeCN o DMF y preferentemente entre TA y 70 °C.



Esquema 2

Alternativamente, los compuestos de fórmula II pueden prepararse usando la ruta resumida en el Esquema 2a posterior.



Esquema 2a

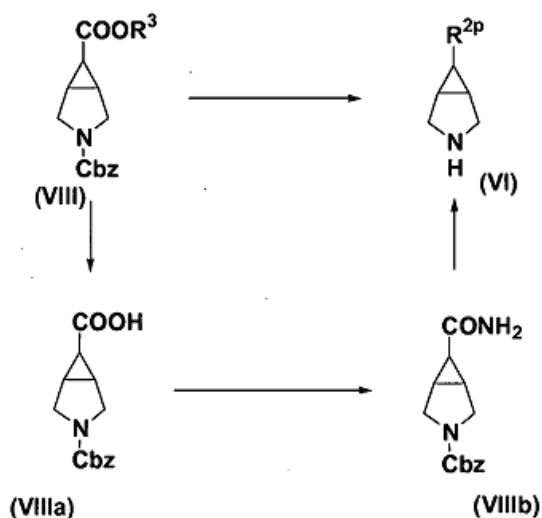
- 5 Los compuestos de fórmula II.2, preparados de acuerdo con el esquema de reacción 2 (R⁴ = benciloxi), pueden hidrogenarse (por ejemplo, paladio en carbono en EtOH, MeOH o EA, en hidrógeno) para dar los compuestos de fórmula VII. La reacción de los compuestos de fórmula VII con un reactivo de fórmula R⁴COCl (siendo R⁴ alcoxi (C₁-C₆)) en presencia de una base adecuada tal como NEt₃ o DIPEA en un solvente adecuado tal como DCM y entre 0 °C y TA da lugar a compuestos de fórmula II en la que R⁴ es alcoxi (C₁-C₆).

Preparación de los compuestos de fórmula IV

- 10 Los compuestos de fórmula IV pueden prepararse usando la ruta descrita en el documento WO06114774, rutas de preparación generales, preparación de los compuestos de fórmula IV, Esquema 4a.

Preparación de los compuestos de fórmula VI

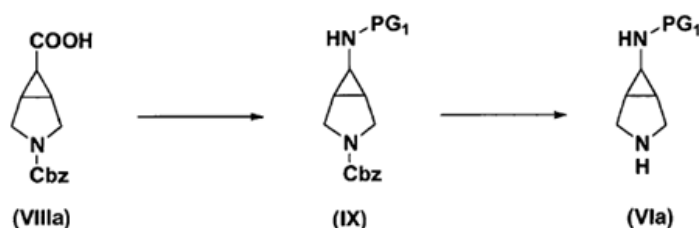
Los compuestos de fórmula VI en la que R^{2p} es -COOR³ o -CONH₂ pueden prepararse usando la ruta resumida en el Esquema 3 posterior.



Esquema 3

El derivado ácido (VIIIa) puede obtenerse por una reacción de saponificación de un compuesto de fórmula VIII usando condiciones convencionales tales como aquellas ya descritas para la síntesis de los compuestos de fórmula I. La reacción posterior del derivado de ácido con NH_4OH en presencia de cloroformiato de isobutirilo, una base tal como NMM en un disolvente adecuado tal como THF, preferentemente entre -15°C y TA, da acceso al derivado amida (VIIIb). El derivado amida VIIIb así como el derivado éster de fórmula VIII pueden desprotegerse para dar los compuestos de fórmula VI usando procedimientos convencionales para la retirada de un grupo Cbz que se conocen bien por los expertos en la materia (por ejemplo paladio en carbón en EtOH, MeOH o EA, en hidrógeno).

Los compuestos de fórmula VI en la que $\text{R}^{2\text{P}}$ es NH-PG_1 pueden prepararse (Esquema 3a) convirtiendo el derivado ácido VIIIa en el derivado amina correspondiente de fórmula IX a través de una redistribución de Curtius en condiciones convencionales usando DPPA en un disolvente adecuado tal como tolueno o THF entre TA y reflujo y opcionalmente añadiendo terc-butanol. El intermedio de fórmula IX puede desprotegerse selectivamente en el átomo de nitrógeno del anillo (en la presencia de PG_1) usando procedimientos convencionales para la retirada de un grupo Cbz tales como aquellos ya descritos para la síntesis de los compuestos de fórmula VI en la que $\text{R}^{2\text{P}}$ es $-\text{COOR}^3$ o $-\text{CONH}_2$ (véase Esquema 3).

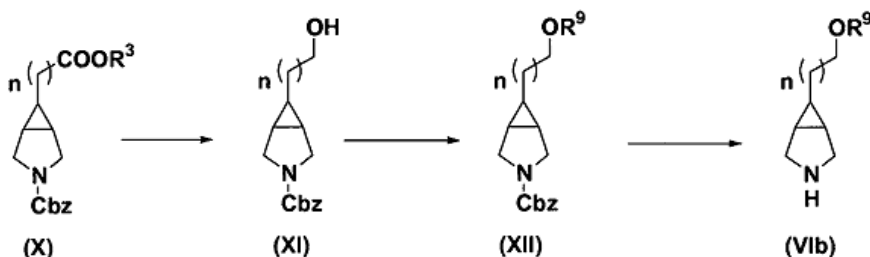


Esquema 3a

Síntesis de compuestos de fórmula VI en la que $\text{R}^{2\text{P}}$ es NH-PG_1

Los compuestos de fórmula VI en la que $\text{R}^{2\text{P}}$ es alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_2$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$) o $\text{PG}_2\text{-O}$ -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) (siendo PG_2 un grupo protector adecuado para una función alcohol tal como un grupo protector sililo) pueden prepararse usando la ruta resumida en el Esquema 3b posterior. El derivado alcohol de fórmula XI puede obtenerse por reducción de la función éster de un compuesto de fórmula X usando un agente reductor tal como DIBAL en un solvente adecuado tal como DCM entre -10°C y TA. La función alcohol puede protegerse después con un grupo protector adecuado para una función alcohol tal como un grupo protector sililo como TBDMS para dar el compuesto de fórmula XII en la que R^9 es PG_2 . Los grupos protectores de la función alcohol adecuados y los procedimientos de protección y desprotección se conocen bien por un experto en la materia (véase en particular "Protective groups in organic synthesis", Greene T.W. y Wuts P.G.M., Wiley-Interscience, 1999).

La O-alquilación de un derivado alcohol de fórmula XI puede realizarse usando un agente de alquilación de fórmula $\text{R}^9\text{-LG}$ (en la que LG representa un grupo saliente tal como un átomo halógeno), en disolventes adecuados como THF o DMF, en presencia de una base apropiada tal como NaH, proporcionando el compuesto de fórmula XII en la que R^9 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$). Los intermedios diferentes de fórmula XII pueden desprotegerse finalmente para dar compuestos de fórmula VIb en la que R^9 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$) o PG_2 , usando condiciones convencionales para la retirada de un grupo Cbz como se describe anteriormente.

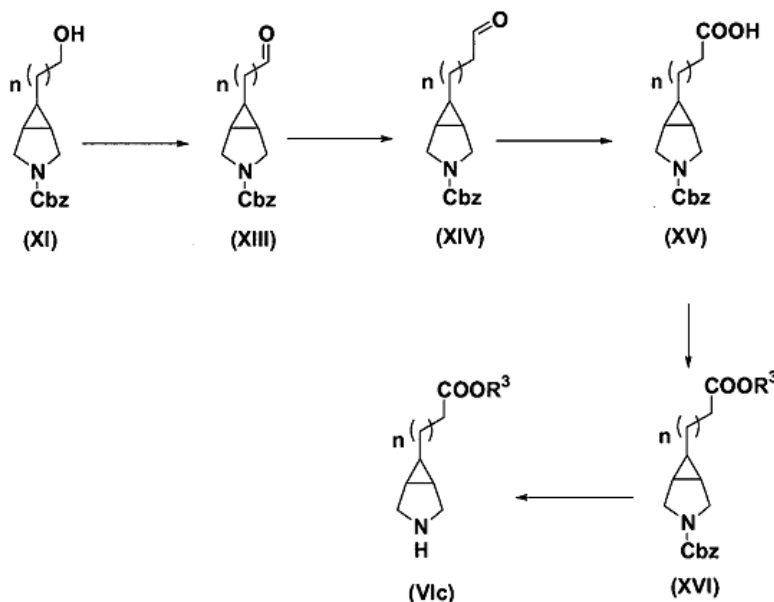


Esquema 3b

Síntesis de compuestos de fórmula VI en la que $\text{R}^{2\text{P}}$ es alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_2$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$) o $\text{PG}_2\text{-O}$ -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) (R^9 = alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$) y $n = 0, 1$ o $\text{R}^9 = \text{PG}_2$ y $n = 0, 1, 2$).

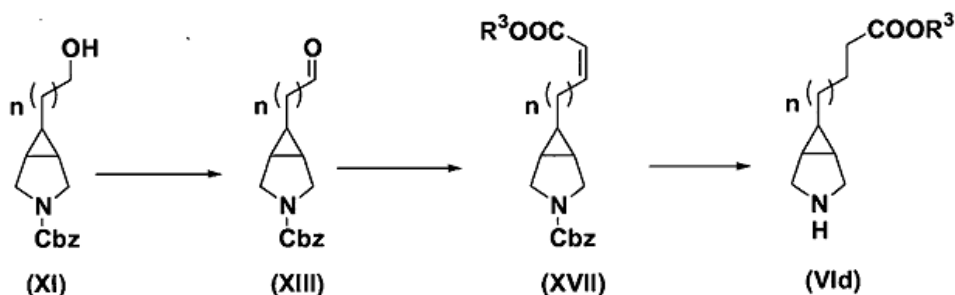
Los compuestos de fórmula VI en la que $\text{R}^{2\text{P}}$ es alcoxycarbonil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) pueden prepararse por la ruta descrita en el Esquema 3c. Los derivados alcohol de fórmula XI pueden oxidarse usando reactivos oxidantes conocidos tales como Peryodinano Dess-Martin, en presencia de una base adecuada tal como bicarbonato sódico, en un solvente adecuado tal como DCM y preferentemente a una temperatura alrededor de TA. Los aldehídos

intermedios de fórmula XIII pueden convertirse en un aldehído alargado de fórmula XIV a través una olefinación de Wittig usando cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio en presencia de una base adecuada tal como NaHMDS y en un disolvente adecuado tal como THF, preferentemente a una temperatura entre -78 °C y TA. El enoléter obtenido puede hidrolizarse después al derivado aldehído alargado correspondiente de fórmula XIV en condiciones convencionales (por ejemplo, HCl en acetona). La oxidación posterior del derivado aldehído alargado para formar el derivado de ácido de fórmula XV puede llevarse a cabo en condiciones de oxidación de Pinnick, usando clorito sódico en presencia de 2-metil-2-buteno, en un solvente adecuado tal como terc-butanol y a una temperatura alrededor de TA. La esterificación del derivado de ácido de fórmula XV en condiciones convencionales (por ejemplo, R³OH, DCC, DMAP en DCM) da el intermedio de fórmula XVI. La escisión del grupo Cbz produce el compuesto de fórmula VIc en la que n es 0, 1 o 2.



Síntesis de compuestos de fórmula VI en la que R^{2P} es alcóxicarbonil (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₃) (n = 0, 1 o 2)

Alternativamente los compuestos de fórmula VI en la que R^{2P} es alcóxicarbonil (C₁-C₄)-alquilo (C₂-C₃) pueden prepararse por la ruta descrita en el Esquema 3d. Los aldehídos intermedios de fórmula XIII pueden convertirse en un éster α,β-insaturado de fórmula XVII usando condiciones convencionales para una olefinación de Wittig, usando un reactivo adecuado de fórmula Ph₃P=CH-COOR³, en un disolvente adecuado tal como THF y preferentemente calentando a una temperatura alrededor de 75°C. La retirada de Cbz de los intermedios de fórmula XVII proporciona, en condiciones de hidrogenación como se describe anteriormente, acceso al derivado éster de fórmula VIId en la que n es 0 o 1.



20

Síntesis de compuestos de fórmula VI en la que R^{2P} es alcóxicarbonil (C₁-C₄)-alquilo (C₂-C₃) (n = 0 o 1).

Preparación de los compuestos de fórmula VIII

Los compuestos de fórmula VIII y X (n = 0) pueden prepararse usando la ruta descrita por Brighty K. E. y col. en Synlett (1996), 1097-1099.

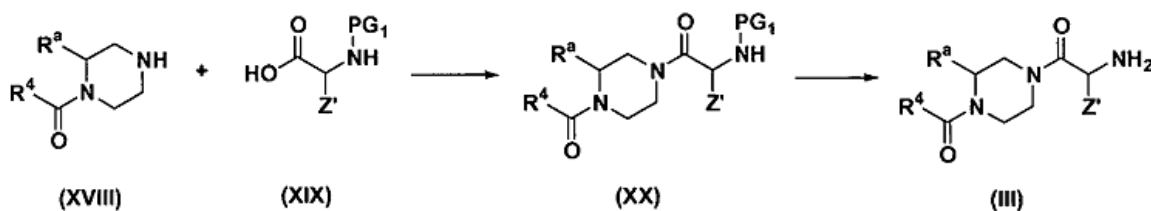
Preparación de los compuestos de fórmula X

Los compuestos de fórmula X en la que n es 1 pueden prepararse por elongación de la cadena de los compuestos de fórmula X en la que n es 0, realizando sucesivamente la primera etapa descrita en el Esquema 3b seguida de las primeras cuatro etapas descritas en el Esquema 3c.

- 5 Los compuestos de fórmula X en la que n es 2 pueden prepararse por elongación de la cadena de los compuestos de fórmula X en la que n es 1, siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de los compuestos de fórmula X en la que n es 1.

Preparación de los compuestos de fórmula III

Los compuestos de fórmula III pueden prepararse usando la ruta resumida en el Esquema 4 posterior.



Esquema 4

- 10 Un compuesto de fórmula XVIII puede acoplarse con el derivado ácido de fórmula XIX (en la que PG₁ es un grupo protector adecuado para una función amina como Boc y Z' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclopropilmétilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), alcoxicarbonil (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₃), cianoalquilo (C₁-C₃), bencilo o P(O)(R⁶)₂-alquilo (C₁-C₃) (R⁶ = etoxi)) usando reactivos de acoplamiento peptídico convencionales tales como HOBt, EDCI, opcionalmente en presencia de DMAP, opcionalmente en presencia de una base tal como DIPEA, en un disolvente adecuado tal como DCM o una mezcla de DCM y THF, a una temperatura alrededor de TA. El intermedio resultante de fórmula XX puede desprotegerse después usando procedimientos convencionales tales como TFA en DCM (véase por ejemplo, "Protective groups in organic synthesis", Greene T. W. y Wuts P. G. M., Wiley-Interscience, 1999) para proporcionar el compuesto de fórmula III.

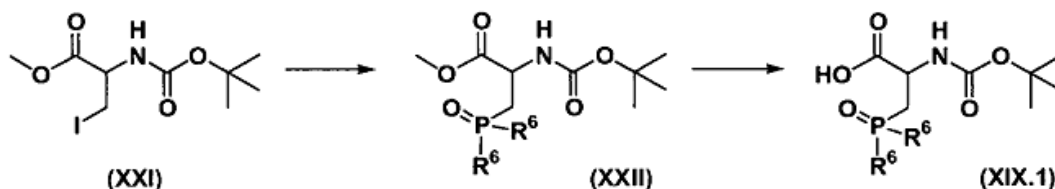
Preparación de los compuestos de fórmula XVIII

Los compuestos de fórmula XVIII, si no están disponibles en el mercado, pueden prepararse usando la ruta descrita en el documento WO06114774, rutas de preparación generales, preparación de los compuestos de fórmula V, Esquema 5.

Preparación de los compuestos de fórmula XIX

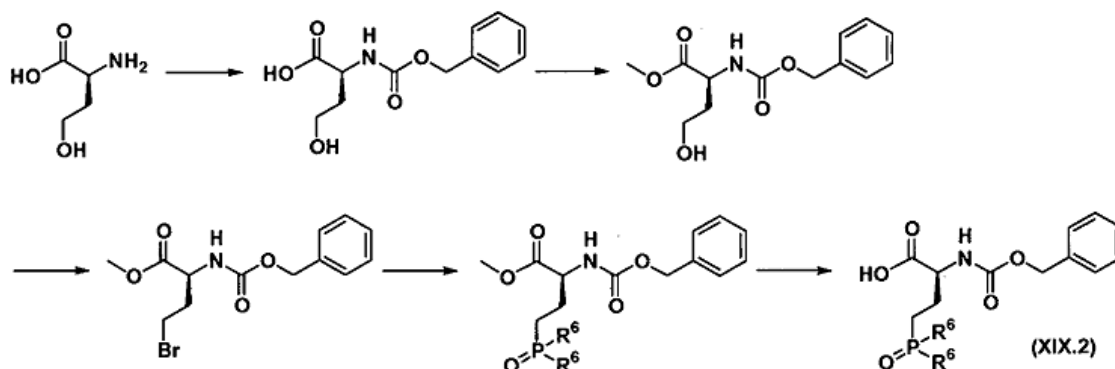
- 25 Si no están disponibles en el mercado, estos compuestos pueden prepararse de acuerdo con procedimientos convencionales por un experto en la materia a partir de compuestos disponibles en el mercado.

Los compuestos de fórmula XIX en la que Z' es P(O)(R⁶)₂-metilo, siendo R⁶ alcoxi (C₁-C₄) y preferentemente etoxi, pueden prepararse usando la ruta resumida en el Esquema de reacción 5a posterior.



Esquema 5a

- 30 Los compuestos de fórmula XIX.1 pueden obtenerse en dos etapas partiendo de Boc-3-yodo-Ala-OMe XXI disponible en el mercado en una reacción de Arbuzov por ejemplo usando P(R⁶)₃, siendo R⁶ alcoxi (C₁-C₄) y preferentemente etilo, a reflujo para dar los compuestos XXII seguido de una reacción de saponificación usando condiciones básicas convencionales tales como aquellas ya descritas por el Esquema 1 para dar compuestos de fórmula XIX.1.
- 35 Los compuestos de fórmula XIX en la que Z' es 2-[P(O)(R⁶)₂]-etilo, siendo R⁶ alcoxi (C₁-C₄) y preferentemente etoxi, pueden prepararse usando la ruta resumida en el Esquema 5b posterior.



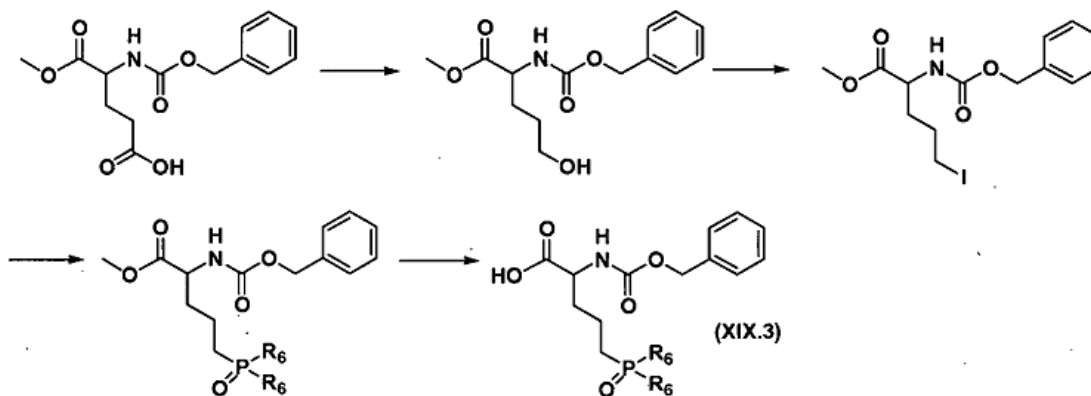
Esquema 5b

La homoserina se protege en primer lugar en el nitrógeno con un grupo Cbz usando condiciones convencionales conocidas por un experto en la materia (por ejemplo, Cbz-Cl, NaOH ac. en dioxano). La sal de dicitohexilamina de la molécula obtenida se prepara y el éster metílico se forma usando Mel en DMF a una temperatura alrededor de TA. La función hidroxí se sustituye después por un bromuro usando condiciones convencionales tales como PPh₃ y CBr₄, en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂, preferentemente entre 0 °C y TA. Las siguientes dos etapas se realizan usando condiciones tales como aquellas ya descritas para la síntesis de los compuestos de fórmula XIX.1 (véase Esquema 5a).

5

Los compuestos de fórmula XIX en la que Z' es 3-[P(O)(R⁶)₂]-propilo, siendo R⁶ alcoxi (C₁-C₄) y preferentemente etoxi, pueden prepararse usando la ruta resumida en el Esquema 5c posterior.

10



Esquema 5c

El compuesto hidroxí puede obtenerse formando un anhídrido mezclado en la función ácida de Cbz-Glu-OMe usando un reactivo cloroformiato, 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 mezclado se reduce usando un agente reductor adecuado tal como NaBH₄ en presencia de MeOH, a una temperatura alrededor de -15 °C. La función hidroxí puede sustituirse después por un yoduro usando condiciones convencionales tales como imidazol, PPh₃ e I₂, en un disolvente adecuado tal como THF, preferentemente entre 0 °C y TA. Las siguientes dos etapas pueden realizarse usando condiciones tales como aquellas ya descritas para la síntesis de los compuestos de fórmula XIX.1 (véase Esquema 5a).

15

20 Ejemplos

Métodos de caracterización usados:

Los tiempos de retención de CL-EM se han obtenido usando las siguientes condiciones de elución: Se usó una columna X-terra® (MS C18 5 µm, 4,6x50 mm). Los dos disolventes de elución fueron como sigue: disolvente A = agua + ácido fórmico al 0,06 %; disolvente B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0,06 %. La velocidad de caudal del eluyente fue 3 ml/min y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t a partir del inicio de la elución se resumen en la tabla a continuación (se usó un gradiente lineal entre dos puntos de tiempo consecutivos):

25

ES 2 567 311 T3

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

Métodos de CL-EM preparativa usados:

Las purificaciones por CL-EM preparativa se han realizado usando las condiciones descritas posteriormente.

- 5 Si no se indica de otro modo se usan las siguientes condiciones: Se usó una columna Zorbax® (PrepHT SB.Aq 5 mm, 21,2x50 mm). Los dos disolventes de elución fueron como sigue: disolvente A = agua + ácido fórmico al 0,2 %; disolvente B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0,2 %. La velocidad de caudal del eluyente fue 95 ml/min y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t a partir del inicio de la elución se resumen en las tablas a continuación (se usó un gradiente lineal entre dos puntos de tiempo consecutivos):

I) CL-EM Preparativa (I):

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

10

II) CL-EM Preparativa (II):

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

III) CL-EM Preparativa (III):

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

- 15 IV) CL-EM Preparativa (IV):

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

V) CL-EM Preparativa (V):

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

VI) CL-EM Preparativa (VI):

- 20 Columna Phenomenex® (Luna C18 10u 22,5x5 cm); eluyente: disolvente A = H₂O + HCO₂H al 0,5 %; disolvente B = CH₃CN + HCO₂H al 0,5 %; caudal: 50 ml/min;

| | | | | | | | |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| t (min) | 0 | 1,0 | 3,6 | 4,1 | 4,8 | 5,1 | 5,3 |
| Disolvente A (%) | 100 | 100 | 60 | 5 | 5 | 100 | 100 |
| Disolvente B (%) | 0 | 0 | 40 | 95 | 95 | 0 | 0 |

En los siguientes ejemplos, el intermedio A se refiere a ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico, preparado como se describe en el documento WO06114774, Ejemplo 24, intermedio 24.3.

Ejemplo 1: ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-3-carboxi-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

5 **1.1. Éster 6-etílico de éster 3-bencilico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3,6-dicarboxílico:**

Una solución de diazoacetato de etilo (31 ml) en dicloroetano (240 ml) se añadió lentamente (durante 5 h) a una mezcla de 3-pirrolin-1-carboxilato de bencilo (10,6 ml) y acetato de rodio (II) (141 mg) en dicloroetano (120 ml) calentado a 80 °C. El solvente se evaporó y el residuo se recuperó en Hept/EA 1/1 y se filtró a través de alúmina neutra. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por CC (Hept/EA 3/1 a 2/1) para proporcionar 4,63 g del exo isómero deseado éster 6-etílico de éster 3-bencilico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3,6-dicarboxílico así como 3,11 g del endo isómero éster 6-etílico de éster 3-bencilico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3,6-dicarboxílico.

CL-EM: (Exo isómero) $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+$: 290,30.

1.2. Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

15 El intermedio 1.1 (200 mg) se hidrogenó en EtOH (3 ml) con Pd/C (húmedo, 5 %, 80 mg) durante 7 h. La mezcla se filtró a través de celite y se evaporó. El secado por HV proporcionó 100 mg del compuesto deseado como un aceite naranja.

CL-EM: $t_R = 0,35$ min; $[M+H]^+$: 156,25.

RMN 1H (CDCl₃): 4,13 (c, 2H); 3,09 (d, 2H); 2,98 (d, 2H); 2,03 (s, 2H); 1,46 (s, 1H); 1,28 (t, 3H).

20 **1.3. Éster butílico del ácido 4-bencil-piperazin-1-carboxílico:**

A una solución de 1-bencil-piperazina (1,97 ml) y NEt₃ (1,9 ml) en DCM (100 ml) se añadió clorofornio de n-butilo (1,47 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadió agua, se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 3,13 g de un aceite amarillo.

CL-EM: $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+$: 277,42.

25 **1.4. Éster butílico del ácido piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.2, reemplazando el intermedio 1.3 al intermedio 1.1.

CL-EM: $t_R = 0,54$ min; $[M+H+MeCN]^+$: 226,39.

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

30 Se disolvieron Cbz-(L)Glu(OtBu)-OH (10 g), hidrato de HOBT (5 g), clorhidrato de EDCI (6,3 g), intermedio 1.4 (6 g) y DIPEA (10 ml) en DCM/THF (1/1, 84 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadieron DCM y una solución de NaHCO₃ acuosa a la mezcla y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución de NaHSO₄ 1 M, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. CC del producto bruto (EA/Hept 1/2) ofreció 13,8 g del compuesto deseado.

CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+$: 506,49.

35 **1.6. Sal de ácido acético de éster butílico del ácido 4-((S)-2-amino-4-terc-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.2, reemplazando el intermedio 1.5 al intermedio 1.1 y usando EtOH/AcOH (100/1) en lugar de EtOH.

CL-EM: $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+$: 372,49.

40 **1.7. Éster butílico del ácido 4-((S)-4-terc-butoxicarbonil-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

Una solución del Intermedio A (630 mg) y PyBOP (1,54 g) en DCM (20 ml) se dejó agitar a TA durante 10 min. Se añadieron el Intermedio 1.6 (1 g) y DIPEA (0,55 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a TA. Una solución de NaHCO₃ ac. se añadió y la fase org. se lavó adicionalmente con H₂O, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. CC (EA/Hept 8/92 hasta 66/34) del producto bruto ofreció 970 mg del compuesto deseado.

45 CL-EM: $t_R = 1,18$ min; $[M+H]^+$: 588,16.

1.8. Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[(S)-3-terc-butoxicarbonil-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

50 A una solución del intermedio 1.7 (150 mg) en THF (2 ml) se añadieron el intermedio 1.2 (47 mg) y DIPEA (96 μ l). La mezcla resultante se agitó a 60 °C hasta la conversión completa. Se añadieron agua y DCM y las fases se separaron. Las fases ac. se lavaron con DCM y las fases org. combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron

para proporcionar 202 mg del compuesto deseado como una espuma amarilla.
CL-EM: $t_R = 1,19$ min; $[M+H]^+$: 707,25.

1.9. **Ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-3-carboxi-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

- 5 Una solución del intermedio 1.8 (100 mg) en EtOH (0,6 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio (LiOK.H₂O, 24 mg en H₂O/MeOH 0,2 ml/0,5 ml). Después de la agitación durante toda la noche a TA, la mezcla se concentró y se añadieron H₂O y Et₂O. La fase ac. se acidificó (solución de HCl 1 M) y se extrajo con Et₂O. La fase org. resultante se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. CC (EA/MeOH 9/1 a 1/1) del producto bruto proporcionó 41 mg del compuesto deseado como un polvo beis.
- 10 CL-EM: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+$: 623,21.

Ejemplo 2: Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-3-carboxi-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

2.1. **Éster 6-etílico de éster 3-bencilico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3,6-dicarboxílico:**

- 15 El compuesto se obtuvo junto con el intermedio 1.1 como se describe en el Ejemplo 1, etapa 1.1.
CL-EM: (Endo isómero) $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+$: 290,32.

2.2. **Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

- Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.2, reemplazando el intermedio 2.1 al intermedio 1.1.
RMN ¹H (CDCl₃): 4,15 (c, 2H); 3,26 (d, 2H); 3,12 (d, 2H); 1,92 (d, 2H); 1,70 (t, 1H); 1,30 (t, 3H).

- 20 2.3. **Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-3-terc-butoxicarbonil-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 2.2 al intermedio 1.2.
CL-EM: $t_R = 1,13$ min; $[M+H]^+$: 707,33.

- 25 2.4. **Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-3-carboxi-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 2.3 al intermedio 1.8.
CL-EM: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+$: 623,25.

- 30 **Ejemplo 3: Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-3-carboxi-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

A una solución del intermedio 1.8 (87 mg) en DCM (3 ml) se añadió TFA (0,47 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h y los disolventes se evaporaron. CC (EA/MeOH 9/1) proporcionó 81 mg del compuesto deseado como una espuma naranja.

- 35 CL-EM: $t_R = 1,07$ min; $[M+H]^+$: 651,31.

Ejemplo 4: Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-3-carboxi-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 3, reemplazando el intermedio 2.3 al intermedio 1.8.

- 40 CL-EM: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+$: 651,33.

Ejemplo 5: Éster butílico del ácido 4-((S)-2-{6-((1 α ,5 α ,6 α)-6-terc-butoxicarbonilamino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5.1. **Éster 3-bencilico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3,6-dicarboxílico:**

- 45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 1.1 al intermedio 1.8.
CL-EM: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+$: 262,27.

5.2. **Éster bencilico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-6-terc-butoxicarbonilamino-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico:**

- 50 A una solución del intermedio 5.1 (198 mg) en tolueno (5 ml) se añadieron TEA (0,211 ml), azida de difenilfosforilo (0,164 ml) y terc-butanol (0,711 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por CC (EA/Hept 1/2) para proporcionar 79 mg del

compuesto deseado como un aceite naranja.

CL-EM: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+$: 333,14.

5.3. Éster terc-butílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-carbámico:

5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.2, reemplazando el intermedio 5.2 al intermedio 1.1.

CL-EM: $t_R = 0,57$ min; $[M+H]^+$: 199,57.

5.4. Éster butílico del ácido 4-((S)-4-terc-butoxicarbonil-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 α)-6-terc-butoxicarbonilamino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 5.3 al intermedio 1.2.

CL-EM: $t_R = 1,18$ min; $[M+H]^+$: 750,37.

5.5. Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 α)-6-terc-butoxicarbonilamino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 5.4 al intermedio 1.8.

CL-EM: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+$: 694,13.

Ejemplo 6: Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 β)-6-terc-butoxicarbonilamino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

6.1. Éster 3-bencilico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3,6-dicarboxílico:

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 2.1 al intermedio 1.8.

CL-EM: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+$: 262,33.

6.2. Éster bencilico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-6-terc-butoxicarbonilamino-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico:

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 5, etapa 5.2, reemplazando el intermedio 6.1 al intermedio 5.1.

CL-EM: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+$: 333,29.

6.3. Éster terc-butílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-carbámico:

30 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.2, reemplazando el intermedio 6.2 al intermedio 1.1.

CL-EM: $t_R = 0,55$ min; $[M+H]^+$: 199,56.

6.4. Éster butílico del ácido 4-((S)-4-terc-butoxicarbonil-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 β)-6-terc-butoxicarbonilamino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 6.3 al intermedio 1.2.

CL-EM: $t_R = 1,16$ min; $[M+H]^+$: 750,38.

6.5. Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 β)-6-terc-butoxicarbonilamino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 6.4 al intermedio 1.8.

CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+$: 694,15.

Ejemplo 7: Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 α)-6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 3, reemplazando el intermedio 5.4 al intermedio 1.8.

CL-EM: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+$: 594,23.

Ejemplo 8: Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 β)-6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 3, reemplazando el intermedio

6.4 al intermedio 1.8.

CL-EM: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+$: 594,23.

Ejemplo 9: Éster butílico del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 α)-6-hidroxi-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5 **9.1. Éster bencílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-6-hidroxi-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico:**

Una solución del intermedio 1.1 (400 mg) en DCM (20 ml) se enfrió a -10 °C. Una solución de DIBAL 1 M en DCM (5,5 ml) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentar a TA durante 2 h. Se añadió NaHCO₃ ac. y las fases se separaron. La fase org. se lavó con una solución de NaOH diluida. Las fases ac. se extrajeron nuevamente con DCM y EA. Las fases org. se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para proporcionar 309 mg del compuesto deseado como un aceite naranja.

10 CL-EM: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+$: 248,34.

9.2. Éster bencílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico:

A una solución del intermedio 9.1 (150 mg) en DCM (2 ml) se añadieron TBDMSCI (100 mg) e imidazol (41 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h, se añadieron TBDMSCI (45 mg) e imidazol (20 mg) adicionales y la mezcla de reacción se agitó durante otras 2 h. Se añadió agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución de NH₄Cl ac., se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar 222 mg del compuesto deseado como un aceite naranja.

15 CL-EM: $t_R = 1,18$ min; $[M+H]^+$: 362,19.

9.3. (1 α ,5 α ,6 α)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano:

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.2, reemplazando el intermedio 9.2 al intermedio 1.1.

CL-EM: $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+$: 228,15.

9.4. Éster butílico del ácido 4-[(S)-4-terc-butoxicarbonil-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 α)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 9.3 al intermedio 1.2.

CL-EM: $t_R = 1,30$ min; $[M+H]^+$: 779,26.

9.5. Éster butílico del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 α)-6-hidroxi-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 3, reemplazando el intermedio 9.4 al intermedio 1.8.

CL-EM: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+$: 609,34.

Ejemplo 10: Éster butílico del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 α)-6-metoximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 **10.1 Éster bencílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-6-metoximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico:**

A una solución enfriada en hielo del intermedio 9.1 (150 mg) en THF (4,5 ml) se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 72 mg), seguido de MeI (0,114 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 48 h. Se añadieron agua y EA y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto bruto se purificó por TLC preparativa (EA/Hept 1/1) para proporcionar 128 mg del compuesto deseado como un aceite naranja.

40 CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+$: 262,11.

10.2 (1 α ,5 α ,6 α)-6-Metoximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.2, reemplazando el intermedio 10.1 al intermedio 1.1.

45 RMN ¹H (CDCl₃): 3,33 (s, 3H); 2,99 (d, 2H); 2,82 (d, 2H); 1,42 (s, 2H); 1,31 (s, 1H); 1,00- 0,87 (m, 3H).

10.3. Éster butílico del ácido 4-[(S)-4-terc-butoxicarbonil-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 α)-6-metoximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 10.2 al intermedio 1.2. El compuesto se purificó por CC (EA).

50 CL-EM: $t_R = 1,18$ min; $[M+H]^+$: 679,32.

10.4. *Éster butílico del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 α)-6-metoximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 3, reemplazando el intermedio 10.3 al intermedio 1.8.

5 CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+$: 623,28.

Ejemplo 11: Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

11.1. *Éster butílico del ácido 4-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

10 A una solución de Boc-(L)-Val-OH (400 mg) en DCM (12 ml) se añadieron DIPEA (0,991 ml), DMAP (22 mg), hidrato de HOBT (298 mg), clorhidrato de EDCl (423 mg) e intermedio 1.4 (343 mg). La mezcla se agitó a TA durante 6 h. Se añadió una solución de NaHCO₃ ac. a la mezcla y las fases se separaron. La fase org. se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar 844 mg del compuesto deseado como un aceite beis.
CL-EM: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+$: 386,42.

11.2. *Sal de trifluoroacetato de éster butílico del ácido 4-((S)-2-amino-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 3, reemplazando el intermedio 11.1 al intermedio 1.8.

CL-EM: $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+$: 286,25.

11.3. *Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-(benzotriazol-1-iloxi)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.7, reemplazando el intermedio 11.2 al intermedio 1.6. El compuesto se purificó sin embargo por CC (Hept/EA 1/1).
CL-EM: $t_R = 1,16$ min; $[M+H]^+$: 601,07.

11.4. *Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:*

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 11.3 al intermedio 1.7 y reemplazando el intermedio 2.2 al intermedio 1.2. El compuesto se purificó sin embargo por CC (Hept/EA 1/1).
CL-EM: $t_R = 1,11$ min; $[M+H]^+$: 621,29.

30 11.5. *Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 11.4 al intermedio 1.8. El compuesto se purificó sin embargo por CC (EA/MeOH 9/1).
CL-EM: $t_R = 1,07$ min; $[M+H]^+$: 593,05.

35 **Ejemplo 12: Ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

12.1. *Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:*

40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 11.4 al intermedio 1.7. El compuesto se purificó sin embargo por CC (Hept/EA 1/1 a EA).
CL-EM: $t_R = 1,17$ min; $[M+H]^+$: 621,11.

12.2. *Ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:*

45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 12.1 al intermedio 1.8.
CL-EM: $t_R = 1,07$ min; $[M+H]^+$: 593,11.

Ejemplo 13: Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-etoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

13.1. *Éster bencílico del ácido 4-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

50 A una solución de Boc-(L)-Val-OH (2 g) en DCM (5 ml) se añadió DIPEA (4,7 ml) y HATU (5,2 g). Después de agitar a TA durante 10 min, se añadió una solución de éster bencílico del ácido piperazin-1-carboxílico en DCM (5 ml) y la

mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 2 h. Se añadió agua y las fases se separaron. La fase org. se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para dar 9,3 g del compuesto deseado como un aceite beis.
CL-EM: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+$: 419,93.

13.2. Éster bencilico del ácido 4-((S)-2-amino-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 3, reemplazando el intermedio 13.1 al intermedio 1.8.
CL-EM: $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+$: 319,26.

13.3. Éster bencilico del ácido 4-((S)-2-[(6cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.7, reemplazando el intermedio 13.2 al intermedio 1.6. El compuesto se purificó sin embargo por CC (Hept/EA 7/3).
CL-EM: $t_R = 1.16$ min; $[M+H]^+$: 535,96.

13.4. Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-benciloxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

- 15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 13.3 al intermedio 1.7 y reemplazando el intermedio 2.2 al intermedio 1.2.
CL-EM: $t_R = 1,16$ min; $[M+H]^+$: 655,06.

13.5. Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-2-metil-1-(piperazin-1-carbonil)-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

- 20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.2, reemplazando el intermedio 13.4 al intermedio 1.1.
CL-EM: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+$: 521,07.

13.6. Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-etoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

- 25 A una solución enfriada en hielo del intermedio 13.5 (147 mg) y NEt_3 (47 μ l) en DCM (3 ml) se añadió etilcloroformiato (27 μ l). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 1 h. Se añadió agua, la fase org. se separó, se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El producto bruto se purificó por CC (Hept/EA 1/1) para dar 89 mg de un aceite incoloro.
CL-EM: $t_R = 1,10$ min; $[M+H]^+$: 592,98.

- 30 *13.7. Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-etoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 13.6 al intermedio 1.8.
CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+$: 565,03.

- 35 **Ejemplo 14: ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-2-Metil-1-(4-propoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

14.1. Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-2-Metil-1-(4-propoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

- 40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 13, etapa 13.6, reemplazando el propilcloroformiato al etilcloroformiato.
CL-EM: $t_R = 1,13$ min; $[M+H]^+$: 606,90.

14.2. Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-2-metil-1-(4-propoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

- 45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 14.1 al intermedio 1.8. El compuesto se purificó sin embargo por CL-EM preparativa (IV).
CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+$: 578,98.

Ejemplo 15: Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-2-metil-1-(4-pentiloxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

- 50 *15.1. Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-2-metil-1-(4-pentiloxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 13, etapa 13.6, reemplazando el pentilcloroformiato al etilcloroformiato.
CL-EM: $t_R = 1,18$ min; $[M+H]^+$: 635,03.

5 **15.2. Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-2-metil-1-(4-pentiloxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 15.1 al intermedio 1.8.
CL-EM: $t_R = 1,10$ min; $[M+H]^+$: 606,85.

10 **Ejemplo 16: Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-hexiloxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

16.1. Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-hexiloxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metilpropilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 13, etapa 13.6, reemplazando el hexilcloroformiato al etilcloroformiato.
CL-EM: $t_R = 1,21$ min; $[M+H]^+$: 649,07.

16.2. Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-hexiloxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 16.1 al intermedio 1.8. El compuesto se purificó sin embargo por CL-EM preparativa (II).
CL-EM: $t_R = 1,13$ min; $[M+H]^+$: 621,03.

Ejemplo 17: Éster butílico del ácido 4-((S)-2-{[6-((1 α ,5 α ,6 α)-6-carbamoil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino}-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

17.1. Éster bencilico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-6-carbamoil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico:

25 A una solución enfriada a -15 °C del intermedio 5.1 (840 mg) en THF (40 ml) se añadió NMM (0,39 ml) seguido de isobutilcloroformiato (0,46 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 20 min. Se añadió NH₄OH (25 % en H₂O, 0,48 ml), la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 2 h. Se añadió NH₄OH (25 % en agua, 0,24 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió KHSO₄ ac. 1 M y la mezcla se extrajo con EA. Las fases org. se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para proporcionar 662 mg del compuesto deseado como un sólido beis.
30 CL-EM: $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+$: 261,10.

17.2. Amida del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.2, reemplazando el intermedio 17.1 al intermedio 1.1.
CL-EM: $t_R = 0,19$ min; $[M+H]^+$: 127,48.

35 **17.3. Éster butílico del ácido 4-((S)-2-{[6-((1 α ,5 α ,6 α)-6-carbamoil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino}-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 11.3 al intermedio 1.7 y reemplazando el intermedio 17.2 al intermedio 1.2. El compuesto sin embargo se purificó por CC (Hept/EA 1/2 seguido de EA/MeOH 1/1).
CL-EM: $t_R = 1,07$ min; $[M+H]^+$: 592,04.

Ejemplo 18: Éster butílico del ácido 4-((S)-2-{[6-((1 α ,5 α ,6 α)-6-ciano-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino}-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

45 A una solución del intermedio 17,3 (256 mg) en DCM (12,5 ml) se añadió Reactivo de Burgess (361 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h 30 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por CC (Hept/EA 1/5). El compuesto impuro obtenido se recuperó en EA, se lavó con agua, con NH₄Cl saturado y con NaHCO₃ saturado, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo nuevamente se purificó por CC (Hept/EA 1/5) para proporcionar 218 mg del compuesto deseado como un sólido blanco.
CL-EM: $t_R = 1,13$ min; $[M+H]^+$: 574,10.

50 **Ejemplo 19: Éster butílico del ácido 4-[(S)-3-metil-2-((2-fenil-6-[(1 α ,5 α ,6 α)-6-(1H-tetrazol-5-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:**

Al compuesto del Ejemplo 18 (110 mg) se añadió NaN₃ (13,7 mg) seguido de ZnBr₂ (43 mg) y agua (0,8 ml). La

mezcla de reacción se agitó a 110 °C en un horno microondas durante la noche. Se añadió NaN₃ (7 mg) seguido de ZnBr₂ (21 mg) y la mezcla se calentó adicionalmente a 110 °C durante la noche. La mezcla se acidificó y se añadió EA. Las fases se separaron y la fase ac. se lavó con EA. Las fases org. combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. CC del producto bruto (Ea/MeOH 9/1) proporcionó 88 mg del compuesto deseado como un sólido blanco.

CL-EM: t_R = 1,08 min; [M+H]⁺: 617,08.

Ejemplo 20: Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1α,5α,6β)-6-carbamoil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

20.1. Éster bencilico del ácido (1α,5α,6β)-6-carbamoil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 17, etapa 17.1, reemplazando el intermedio 6.1 al intermedio 5.1.

CL-EM: t_R = 0,74 min; [M+H]⁺: 261,13.

20.2. Amida del ácido (1α,5α,6β)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.2, reemplazando el intermedio 20.1 al intermedio 1.1.

CL-EM: t_R = 0,19 min; [M+H]⁺: 127,47.

20.3. Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1α,5α,6β)-6-carbamoil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 17, etapa 17.3, reemplazando el intermedio 20.2 al intermedio 17.2. El compuesto sin embargo se purificó por CC (EA/MeOH 9/1 realizado dos veces).

CL-EM: t_R = 1,02 min; [M+H]⁺: 592,02.

Ejemplo 21: Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1α,5α,6β)-6-ciano-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 18, reemplazando el intermedio 20.3 al intermedio 17.3.

CL-EM: t_R = 1,11 min; [M+H]⁺: 574,01.

Ejemplo 22: Éster butílico del ácido 4-((S)-3-metil-2-((2-fenil-6-[(1α,5α,6β)-6-(1H-tetrazol-5-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 19, reemplazando el compuesto del Ejemplo 21 al compuesto del Ejemplo 18.

CL-EM: t_R = 1,03 min; [M+H]⁺: 617,09.

Ejemplo 23: Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1α,5α,6β)-6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

23.1. Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se obtuvo junto con el intermedio 11.3 realizando la reacción descrita en el Ejemplo 11, etapa 11.3.

CL-EM: t_R = 1,16 min; [M+H]⁺: 502,05.

23.2. Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1α,5α,6β)-6-terc-butoxicarbonilamino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 23.1 al intermedio 1.7 y reemplazando el intermedio 6.3 al intermedio 1.2. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 1/1 hasta EA).

CL-EM: t_R = 1,15 min; [M+H]⁺: 664,10.

23.3. Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1α,5α,6β)-6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 3, reemplazando el intermedio 23.2 al intermedio 1.8. El compuesto sin embargo se purificó por CC (EA hasta EA/MeOH 1/1).

CL-EM: t_R = 0,91 min; [M+H]⁺: 564,09.

Ejemplo 24: Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1α,5α,6α)-6-carboximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-

pirimidin-4-carbonil]-amino}-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**24.1. Ésteres bencilicos del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-6-hidroximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico:**

A una solución enfriada a -25 °C del intermedio 1.1 (3 g) en DCM (150 ml) se añadió gota a gota una solución de DIBAL (1 M en THF, 42 ml). La mezcla de reacción se agitó a -25 °C durante 10 min. Se añadió NaHCO₃ ac. sat. y la fase org. se lavó con agua. Las fases ac. se extrajeron con DCM y EA, las fases org. combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para proporcionar 1,28 g del compuesto deseado como un aceite naranja.
CL-EM: t_R = 0,79 min; [M+H]⁺: 248,06.

24.2. Éster bencilico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-6-formil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico:

Se añadió DMP (15 % en DCM, 20 ml) a una solución del intermedio 24.1 (1,27 g) en DCM (20 ml) a TA. Después de agitar durante 2 h 40 a TA, se añadió NaHCO₃ ac. sat. y las fases se separaron. La fase org. se secó (MgSO₄) y se evaporó. CC (Hept/EA 12/88 hasta EA) del producto bruto proporcionó 620 mg del compuesto deseado como un aceite naranja.
CL-EM: t_R = 0,86 min; [M+H]⁺: 246,04.

24.3. Éster bencilico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-6-(2-metoxi-vinil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico:

A una solución enfriada a -78 °C de cloruro de (metoximetil)-trifenilfosfonio (1,81 g) en THF (5 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio (1,07 g). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y se añadió una solución del intermedio 24.2 (260 mg) en THF (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y a TA durante 1 h. Se añadieron EA y agua, la fase org. se secó (MgSO₄) y se evaporó. CC (Hept/EA 1/1) del producto bruto proporcionó 249 mg del compuesto deseado como un aceite naranja.
CL-EM: t_R = 1,04 min; [M+H]⁺: 274,12.

24.4. Éster bencilico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-6-(2-oxo-etil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico:

Una solución de HCl (25 % en agua, 2,2 ml) se añadió a una solución del intermedio 24.3 (172 mg) en acetona (4,4 ml). Después de 5 min de agitación, la mezcla se vertió en NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EA. La fase org. se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar 159 mg del compuesto deseado como un aceite naranja.
CL-EM: t_R = 0,91 min; [M+H]⁺: 260,12.

24.5. Éster bencilico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-6-carboximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico:

A una solución enfriada en hielo del intermedio 24.4 (155 mg) en tBuOH (12,5 ml) y 2-metil-2-buteno (0,632 ml) se añadió NaClO₂ (81 mg). El baño de hielo se retiró, la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche y se evaporó completamente. El residuo se recuperó en agua/DCM. Las fases se separaron, la fase ac. se acidificó con HCl ac. al 25 % y se extrajo con DCM. Las fases org. combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para proporcionar 185 mg del compuesto deseado como un aceite naranja.
CL-EM: t_R = 0,87 min; [M+H]⁺: 276,12.

24.6. Éster bencilico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-6-etoxicarbonilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico:

A una solución del intermedio 24.5 (180 mg) en DCM (6 ml) se añadió EtOH (0,114 ml), DMAP (80 mg) y DCC (135 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para proporcionar 364 mg del compuesto deseado como un sólido naranja.
CL-EM: t_R = 1,01 min; [M+H]⁺: 304,16.

24.7. Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-acético:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.2, reemplazando el intermedio 24.6 al intermedio 1.1.
CL-EM: t_R = 0,45 min; [M+H]⁺: 170,15.

24.8. Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 α)-6-etoxicarbonilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino}-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 24.7 al intermedio 1.2 y reemplazando el intermedio 11.3 al intermedio 1.7. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 1/2).
CL-EM: t_R = 1,18 min; [M+H]⁺: 635,11.

24.9. Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 α)-6-carboximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino}-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el

intermedio 24.8 al intermedio 1.8.
CL-EM: $t_R = 1,08$ min; $[M+H]^+$: 606,94.

Ejemplo 25: Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 β)-6-carboximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5 **25.1. Éster bencílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-6-hidroximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 24, etapa 24.1, reemplazando el intermedio 1.2 al intermedio 1.1.
CL-EM: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+$: 248,06.

25.2. Éster bencílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-6-formil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 24, etapa 24.2, reemplazando el intermedio 25.1 al intermedio 24.1.
CL-EM: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+$: 246,03.

25.3. Éster bencílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-6-(2-metoxi-vinil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico:

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 24, etapa 24.3, reemplazando el intermedio 25.2 al intermedio 24.2.
CL-EM: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+$: 274,15.

25.4. Éster bencílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-6-(2-oxo-etil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico:

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 24, etapa 24.4, reemplazando el intermedio 25.3 al intermedio 24.3.
CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+$: 260,13.

25.5. Éster bencílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-6-carboximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 24, etapa 24.5, reemplazando el intermedio 25.4 al intermedio 24.4.
CL-EM: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+$: 276,17.

25 **25.6. Éster bencílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-6-etoxicarbonilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 24, etapa 24.6, reemplazando el intermedio 25.5 al intermedio 24.5.
CL-EM: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+$: 304,16.

25.7. Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-acético:

30 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 24, etapa 24.7, reemplazando el intermedio 25.6 al intermedio 24.6.
CL-EM: $t_R = 0,47$ min; $[M+H]^+$: 170,12.

25.8. Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 β)-6-etoxicarbonilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 25.7 al intermedio 1.2 y reemplazando el intermedio 11.3 al intermedio 1.7. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 1/2).
CL-EM: $t_R = 1,18$ min; $[M+H]^+$: 635,11.

40 **25.9. Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 β)-6-carboximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 24, etapa 24.9, reemplazando el intermedio 25.8 al intermedio 24.8.
CL-EM: $t_R = 1,09$ min; $[M+H]^+$: 606,81.

45 **Ejemplo 26: Éster butílico del ácido 4-[(S)-2-((1 α ,5 α ,6 β)-6-(2-carboxi-etil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

26.1. Éster bencílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-6-((E)-2-metoxicarbonil-vinil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico:

Una mezcla de (metoxicarbonilmetil)trifenilfosforano (266 mg) e intermedio 25.2 (65 mg) en THF seco (3 ml) se agitó a 75 °C durante 1 h 30. Se añadieron agua/EA, la fase org. se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto bruto

se recuperó en Hept/EA 1/1 y se filtró a través de una almohadilla de sílice. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por CC (Hept/EA 1/1) para proporcionar 43 mg del compuesto deseado como un aceite amarillo pálido.
CL-EM: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+$: 302,10.

26.2. *Éster metílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-propanoico:*

- 5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.2, reemplazando el intermedio 26.1 al intermedio 1.1.
CL-EM: $t_R = 0,49$ min; $[M+H]^+$: 170,12.

26.3. *Éster butílico del ácido 4-[(S)-2-({6-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-(2-metoxicarbonil-etil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-2-fenil-pirimidin-4-carbonil}-amino)-3-metil-butiril]-piperazin-1-carboxílico:*

- 10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 26.2 al intermedio 1.2 y reemplazando el intermedio 11.3 al intermedio 1.7. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 1/1 hasta 1/2 seguido de Hept/EA 1/2).
CL-EM: $t_R = 1,18$ min; $[M+H]^+$: 635,02.

- 15 26.4. *Éster butílico del ácido 4-[(S)-2-({6-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-(2-carboxi-etil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-2-fenil-pirimidin-4-carbonil}-amino)-3-metil-butiril]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 26.3 al intermedio 1.8.
CL-EM: $t_R = 1,11$ min; $[M+H]^+$: 621,03.

- 20 **Ejemplo 27: Éster butílico del ácido 4-[(S)-Z-({6-[(1 α ,5 α ,6 α)-6-(2-carboxi-etil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-2-fenil-pirimidin-4-carbonil}-amino)-3-metil-butiril]-piperazin-1-carboxílico:**

27.1. *Éster bencílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-6-((E)-2-metoxicarbonil-vinil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 26, etapa 26.1, reemplazando el intermedio 24.2 al intermedio 25.2. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 12/88 hasta EA).
CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+$: 302,09.

- 25 27.2. *Éster metílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-propanoico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.2, reemplazando el intermedio 27.1 al intermedio 1.1.
CL-EM: $t_R = 0,49$ min; $[M+H]^+$: 170,12.

- 30 27.3. *Éster butílico del ácido 4-[(S)-2-({6-[(1 α ,5 α ,6 α)-6-(2-metoxicarbonil-etil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-2-fenil-pirimidin-4-carbonil}-amino)-3-metil-butiril]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 27.2 al intermedio 1.2 y reemplazando el intermedio 11.3 al intermedio 1.7. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 1/1 hasta 1/2).
CL-EM: $t_R = 1,19$ min; $[M+H]^+$: 635,09.

- 35 27.4. *Éster butílico del ácido 4-[(S)-2-({6-[(1 α ,5 α ,6 α)-6-(2-carboxi-etil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-2-fenil-pirimidin-4-carbonil}-amino)-3-metil-butiril]-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 27.3 al intermedio 1.8. El compuesto sin embargo se purificó por CC (EA/MeOH 9/1).
CL-EM: $t_R = 1,11$ min; $[M+H]^+$: 621,02.

- 40 **Ejemplo 28: Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

28.1. *4-fluoro-benzamidina:*

- 45 A una solución enfriada en hielo de hexametildisilazano (7 ml) en Et₂O (40 ml) se añadió n-BuLi (1,6 M en hexanos, 20,6 ml), seguido de una solución de 4-fluorobenzonitrilo (2 g) en Et₂O (10 ml). Después de agitar a 0 °C durante 10 min, la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 20 h. La mezcla se acidificó a pH 1 añadiendo una solución de HCl 1 M y se lavó con CHCl₃. La capa ac. después se basificó a pH 14 añadiendo Na₂CO₃ y NaOH y se extrajo dos veces con CHCl₃. Las capas org. se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para proporcionar el compuesto deseado (1,59 g).
CL-EM: $t_R = 0,33$ min; $[M+H]^+$: 139,21.

- 50 28.2. *Ácido 6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico:*

Este compuesto se preparó en 4 etapas a partir del intermedio 28.1 usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el documento WO 2006/114774 (véase Ejemplo 1, etapa 1.3 y Ejemplo 24, etapas 24.1, 24.2 y 24.3).
CL-EM: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+$: 253,24.

5 **28.3. Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.7, reemplazando el intermedio 28.2 al intermedio A y reemplazando el intermedio 11.2 al intermedio 1.6. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 7/3 hasta EA).
CL-EM: $t_R = 1,17$ min; $[M+H]^+$: 519,95.

10 **28.4. Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 28.3 al intermedio 1.7 y reemplazando el intermedio 2.2 al intermedio 1.2. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 4/6 hasta EA).

15 CL-EM: $t_R = 1,17$ min; $[M+H]^+$: 639,51.

28.5. Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

20 Se disolvió el intermedio 28.4 (252 mg) en EtOH (1 ml) y NaOH 1 M (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h, se acidificó con HCl 1 M a pH 6 y se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar 173 mg del producto deseado como un polvo blanco.

CL-EM: $t_R = 1,09$ min; $[M+H]^+$: 610,97.

Ejemplo 29: Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-p-tolil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

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

25 Este compuesto se preparó en 4 etapas a partir de 4-metil-benzamidina usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el documento WO 2006/114774 (véase Ejemplo 1, etapa 1.3, Ejemplo 24, etapas 24.1, 24.2 y 24.3).
CL-EM: $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+$: 249,28.

29.2. Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-cloro-2-p-tolil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.7, reemplazando el intermedio 29.1 al intermedio A y reemplazando el intermedio 11.2 al intermedio 1.6. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 7/3 hasta EA).

CL-EM: $t_R = 1,19$ min; $[M+H]^+$: 515,89.

35 **29.3. Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-p-tolil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 29.2 al intermedio 1.7 y reemplazando el intermedio 2.2 al intermedio 1.2. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 1/1 hasta EA).

CL-EM: $t_R = 1,17$ min; $[M+H]^+$: 635,05.

40 **29.4. Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-p-tolil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 28, etapa 28.5, reemplazando el intermedio 29.3 al intermedio 28.4.

CL-EM: $t_R = 1,09$ min; $[M+H]^+$: 607,52.

45 **Ejemplo 30: Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

30.1. Ácido 6-cloro-2-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-carboxílico:

Este compuesto se preparó en 4 etapas a partir de 3-trifluorometilbenzamidina usando un procedimiento análogo al descrito en el documento WO 2006/114774 (véase Ejemplo 1, etapa 1.3, Ejemplo 24, etapas 24.1, 24.2 y 24.3).

50 CL-EM: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+$: 302,69.

30.2. *Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-cloro-2-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.7, reemplazando el intermedio 30.1 al intermedio A y reemplazando el intermedio 11.2 al intermedio 1.6. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 7/3 hasta EA).
CL-EM: $t_R = 1,21$ min; $[M+H]^+$: 569,88.

30.3. *Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 30.2 al intermedio 1.7 y reemplazando el intermedio 2.2 al intermedio 1.2. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 1/1 hasta EA).
CL-EM: $t_R = 1,21$ min; $[M+H]^+$: 689,04.

30.4. *Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 28, etapa 28.5, reemplazando el intermedio 30.3 al intermedio 28.4.
CL-EM: $t_R = 1,14$ min; $[M+H]^+$: 661,06.

Ejemplo 31: Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-((R)-4-butoxicarbonil-3-metil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

31.1. *Éster bencílico del ácido (R)-4-((S)-2-terc-butoxicarbonil-amino-3-metil-butiril)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 13, etapa 13.1, reemplazando el clorhidrato de éster bencílico del ácido (R)-2-metil-piperazin-1-carboxílico al éster bencílico del ácido piperazin-1-carboxílico. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 6/4).
CL-EM: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+$: 434,08.

31.2. *Éster bencílico del ácido (R)-4-((S)-2-amino-3-metil-butiril)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 3, reemplazando el intermedio 31.1 al intermedio 1.8.
CL-EM: $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+$: 334,13.

31.3. *Éster bencílico del ácido (R)-4-[(S)-2-[[6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-metil-butiril]-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 13, etapa 13.1, reemplazando el intermedio 31.2 al 1-piperazincarboxilato de bencilo y reemplazando el intermedio A a Boc-(L)-Val-OH. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 6/4).
CL-EM: $t_R = 1,17$ min; $[M+H]^+$: 549,99.

31.4. *Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-((R)-4-benciloxicarbonil-3-metil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 31.3 al intermedio 1.7 y reemplazando el intermedio 2.2 al intermedio 1.2. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 1/1) seguido de CL-EM preparativa (IV). CL-EM: $t_R = 1,17$ min; $[M+H]^+$: 668,97.

31.5. *Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-2-metil-1-((R)-3-metil-piperazin-1-carbonil)-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.2, reemplazando el intermedio 31.4 al intermedio 1.1.
CL-EM: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+$: 535,00.

31.6. *Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-((R)-4-butoxicarbonil-3-metil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 13, etapa 13.6, reemplazando el butilcloroformiato al etilcloroformiato y reemplazando el intermedio 31.5 al intermedio 13.5. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 1/1).
CL-EM: $t_R = 1,17$ min; $[M+H]^+$: 635,05.

31.7. *Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-((R)-4-butoxicarbonil-3-metil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 31.6 al intermedio 1.8. El compuesto sin embargo se purificó por CL-EM preparativa (IV).

5 CL-EM: $t_R = 1,08$ min; $[M+H]^+$: 606,88.

Ejemplo 32: Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-((R)-4-benciloxicarbonil-3-metil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 31.4 al intermedio 1.8. El compuesto sin embargo se purificó por CL-EM preparativa (IV).

10 CL-EM: $t_R = 1,09$ min; $[M+H]^+$: 640,68.

Ejemplo 33: Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

33.1 *Éster butílico del ácido 4-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetil)-piperazin-1-carboxílico:*

A una solución de Boc-Glicina (2351 mg) en DCM (150 ml) se añadieron hidrato de HOBT (2358 mg) y clorhidrato de EDCI (3100 mg) y la mezcla se agitó durante 30 min a TA. Después se añadió el intermedio 1.4 (2500 mg) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. Se añadió una solución acuosa de NaHSO₄ 1 N a la mezcla, el sólido formado se filtró y las 2 fases del filtrado se separaron. La fase org. se lavó con una solución de Na₂CO₃ sat., se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar 4620 mg del compuesto deseado como un sólido blanco.

20 CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+$: 344,27.

33.2 *Éster butílico del ácido 4-(2-amino-acetil)-piperazin-1-carboxílico:*

A una solución del intermedio 33.1 (4620 mg) en DCM (20 ml) se añadió TFA (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y los disolventes se evaporaron. El producto bruto se redisolvió en DCM (20 ml) y se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar 3120 mg del compuesto deseado como un aceite amarillento.

25 CL-EM: $t_R = 0,63$ min; $[M+H]^+$: 243,49.

33.3 *Éster butílico del ácido 4-{2-[(6-cloro-2-fenil-pirinzidin-4-carbonil)-amino]-acetil}-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.7, reemplazando el intermedio 33.2 al intermedio 1.6. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 1/1).

30 CL-EM: $t_R = 1,08$ min; $[M+H]^+$: 460,10.

33.4 *Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.2, reemplazando el intermedio 6.1 al intermedio 1.1.

CL-EM: $t_R = 0,20$ min; $[M+H]^+$: 128,33.

35 33.5 *Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 33.3 al intermedio 1.7 y reemplazando el intermedio 33.4 al intermedio 1.2. CL-EM: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+$: 551,05.

40 **Ejemplo 34: Ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[(S)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

34.1 *Éster butílico del ácido 4-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-propionil)-piperazin-1-carboxílico:* Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.5, reemplazando Boc-Ala-OH a Cbz-(L)Glu(OtBu)-OH. El compuesto sin embargo no se purificó y se usó como bruto.

45 CL-EM: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+$: 358,19.

34.2 *Éster butílico del ácido 4-((S)-2-amino-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 33, etapa 33.2, reemplazando el intermedio 34.1 al intermedio 33.1.

CL-EM: $t_R = 0,66$ min; $[M+H]^+$: 258,14.

50 34.3 *Éster butílico del ácido 4(S)-{2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propionil}-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.7, reemplazando el intermedio 34.2 al intermedio 1.6. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 1/1).
CL-EM: $t_R = 1,12$ min; $[M+H]^+$: 474,02.

5 **34.4 Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[(S)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 34.3 al intermedio 1.7.
CL-EM: $t_R = 1,15$ min; $[M+H]^+$: 592,98.

10 **34.5 Ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[(S)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 34.4 al intermedio 1.8.
CL-EM: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+$: 564,96.

15 **Ejemplo 35: Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

35.1 Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 34.3 al intermedio 1.7 y reemplazando el intermedio 2.2 al intermedio 1.2.
CL-EM: $t_R = 1,11$ min; $[M+H]^+$: 593,00.

35.2 Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 35.1 al intermedio 1.8.
CL-EM: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+$: 565,25.

Ejemplo 36: Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

36.1 Éster butílico del ácido 4-(S)-(2-terc-butoxicarbonilamino-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.5, reemplazando Boc-Abu-OH a Cbz-(L)Glu(OtBu)-OH. El compuesto sin embargo no se purificó y se usó en bruto.
CL-EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+$: 372,11.

36.2 Éster butílico del ácido 4-(S)-(2-amino-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 33, etapa 33.2, reemplazando el intermedio 36.1 al intermedio 33.1.
CL-EM: $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+$: 272,19.

36.3 Éster butílico del ácido 4-(S)-{2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril}-piperazin-1-carboxílico:

40 Una solución del intermedio A (255 mg), DIPEA (0,28 ml) y HATU (619 mg) en DCM (3 ml) se dejó agitar a TA durante 10 min. Después se añadió el intermedio 36.2 (324 mg), disuelto en DCM (2 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a TA. Se añadió una solución de NaHCO₃ ac. La fase org. se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. CC (Hept/EA 2/1) del producto bruto proporcionó 380 mg del compuesto deseado como una espuma beis.
CL-EM: $t_R = 1,14$ min; $[M+H]^+$: 488,02.

36.4 Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 36.3 al intermedio 1.7 y reemplazando el intermedio 2.2 al intermedio 1.2.
CL-EM: $t_R = 1,14$ min; $[M+H]^+$: 606,93.

36.5 Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

50 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 36.4 al intermedio 1.8.

CL-EM: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+$: 578,96.

Ejemplo 37: Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-butilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

37.1 Éster butílico del ácido 4-(S)-(2-terc-butoxicarbonilamino-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

- 5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.5, reemplazando Boc-1-norvalina a Cbz-(L)Glu(OtBu)-OH. El compuesto sin embargo no se purificó y se usó en bruto.
CL-EM: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+$: 386,25.

37.2 Éster butílico del ácido 4-(S)-(2-amino-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 33, etapa 33.2, reemplazando el intermedio 37.1 al intermedio 33.1.
CL-EM: $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+$: 286,17.

37.3 Éster butílico del ácido 4-(S)-{2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoil}-piperazin-1-carboxílico:

- 15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 36, etapa 36.3, reemplazando el intermedio 37.2 al intermedio 36.2. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 6/4).
CL-EM: $t_R = 1,16$ min; $[M+H]^+$: 501,98.

37.4 Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-butilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

- 20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 37.3 al intermedio 1.7 y reemplazando el intermedio 2.2 al intermedio 1.2.
CL-EM: $t_R = 1,16$ min; $[M+H]^+$: 621,05.

37.5 Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-butilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

- 25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 37.4 al intermedio 1.8.
CL-EM: $t_R = 1,07$ min; $[M+H]^+$: 592,99.

Ejemplo 38: Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-pentilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

38.1 Éster butílico del ácido 4-(S)-(2-terc-butoxicarbonilamino-hexanoil)-piperazin-1-carboxílico:

- 30 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.5, reemplazando Boc-NLe-OH a Cbz-(L)Glu(OtBu)-OH. El compuesto sin embargo no se purificó y se usó en bruto.
CL-EM: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+$: 400,09.

38.2 Éster butílico del ácido 4-(S)-(2-amino-hexanoil)-piperazin-1-carboxílico:

- 35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 33, etapa 33.2, reemplazando el intermedio 38.1 al intermedio 33.1.
CL-EM: $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+$: 300,20.

38.3 Éster butílico del ácido 4-(S)-{2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-hexanoil}-piperazin-1-carboxílico:

- 40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 36, etapa 36.3, reemplazando el intermedio 38.2 al intermedio 36.2. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 2/1).
CL-EM: $t_R = 1,18$ min; $[M+H]^+$: 515,94.

38.4 Éster metílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-(S)-[1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-pentilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

- 45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 38.3 al intermedio 1.7 y reemplazando el intermedio 2.2 al intermedio 1.2.
CL-EM: $t_R = 1,18$ min; $[M+H]^+$: 635,05.

38.5 Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-pentilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 38.4 al intermedio 1.8.

CL-EM: $t_R = 1,10$ min; $[M+H]^+$: 606,93.

Ejemplo 39: Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-3-metil-butilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

39.1 Éster butílico del ácido 4-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

- 5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.5, reemplazando Boc-Leu-OH a Cbz-(L)Glu(OtBu)-OH. El compuesto sin embargo no se purificó y se usó en bruto.
CL-EM: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+$: 400,11.

39.2 Éster butílico del ácido 4-((S)-2-amino-4-metil-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 33, etapa 33.2, reemplazando el intermedio 39.1 al intermedio 33.1.
CL-EM: $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+$: 300,21.

39.3 Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico:

- 15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 36, etapa 36.3, reemplazando el intermedio 39.2 al intermedio 36.2. El compuesto se purificó por CC (Hept/BA 2/1).
CL-EM: $t_R = 1,18$ min; $[M+H]^+$: 515,93.

39.4 Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-(S)-[1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-3-metil-butilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

- 20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 39.3 al intermedio 1.7 y reemplazando el intermedio 2.2 al intermedio 1.2.
CL-EM: $t_R = 1,17$ min; $[M+H]^+$: 635,05.

39.5 Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-3-metil-butilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

- 25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 39.4 al intermedio 1.8.
CL-EM: $t_R = 1,09$ min; $[M+H]^+$: 606,91.

Ejemplo 40: Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-1-ciclopropilmetil-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

40.1 Éster butílico del ácido 4-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-ciclopropil-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

- 30 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.5, reemplazando Boc-beta-ciclopropil-Ala-OH a Cbz-(L)Glu(OtBu)-OH. El compuesto sin embargo no se purificó y se usó en bruto.
CL-EM: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+$: 398,07.

40.2 Éster butílico del ácido 4-((S)-2-amino-3-ciclopropil-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

- 35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 33, etapa 33.2, reemplazando el intermedio 40.1 al intermedio 33.1.
CL-EM: $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+$: 298,17.

40.3 Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-ciclopropil-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

- 40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 36, etapa 36.3, reemplazando el intermedio 40.2 al intermedio 36.2. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 4/1).
CL-EM: $t_R = 1,14$ min; $[M+H]^+$: 514,13.

40.4 Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-1-ciclopropilmetil-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

- 45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 40.3 al intermedio 1.7 y reemplazando el intermedio 2.2 al intermedio 1.2.
CL-EM: $t_R = 1,15$ min; $[M+H]^+$: 633,03.

40.5 Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-1-ciclopropilmetil-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 40.4 al intermedio 1.8.

CL-EM: $t_R = 1,07$ min; $[M+H]^+$: 604,97.

5 **Ejemplo 41: Ácido $(1\alpha,5\alpha,6\beta)$ -3-{6-[(S)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-1-ciclopropil-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

41.1 *Éster butílico del ácido 4-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-ciclopropil-acetil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.5, reemplazando Boc-L-ciclopropilglicina a Cbz-(L)Glu(OtBu)-OH. El compuesto sin embargo no se purificó y se usó en bruto.

CL-EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+$: 384,76.

10 41.2 *Éster butílico del ácido 4-((S)-2-amino-2-ciclopropil-acetil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 33, etapa 33.2, reemplazando el intermedio 41.1 al intermedio 33.1.

CL-EM: $t_R = 0,69$ min; $[M+H]^+$: 284,69.

15 41.3 *Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-2-ciclopropil-acetil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 36, etapa 36.3, reemplazando el intermedio 41.2 al intermedio 36.2. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 7/2).

CL-EM: $t_R = 1,14$ min; $[M+H]^+$: 500,02.

20 41.4 *Éster etílico del ácido $(1\alpha,5\alpha,6\beta)$ -3-{6-[(S)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-1-ciclopropil-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 41.3 al intermedio 1.7 y reemplazando el intermedio 2.2 al intermedio 1.2.

CL-EM: $t_R = 1,14$ min; $[M+H]^+$: 619,04.

25 41.5 *Ácido $(1\alpha,5\alpha,6\beta)$ -3-{6-[(S)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-1-ciclopropil-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 41.4 al intermedio 1.8.

CL-EM: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+$: 590,99.

30 **Ejemplo 42: Ácido $(1\alpha,5\alpha,6\beta)$ -3-{6-[(1S,2R)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

42.1 *Éster butílico del ácido 4-((2S,3R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.5, reemplazando Boc-Thr-OH a Cbz-(L)Glu(OtBu)-OH. El compuesto sin embargo no se purificó y se usó en bruto.

CL-EM: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+$: 387,95.

35 42.2 *Éster butílico del ácido 4-((2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 33, etapa 33.2, reemplazando el intermedio 42.1 al intermedio 33.1.

CL-EM: $t_R = 0,65$ min; $[M+H]^+$: 288,16.

40 42.3 *Éster butílico del ácido 4-((2S,3R)-2-[(6-(benzotriazol-1-iloxi)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-hidroxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.7, reemplazando el intermedio 42.2 al intermedio 1.6. El compuesto sin embargo se purificó por CC (Hept/EA 1/1 hasta EA).

CL-EM: $t_R = 1,07$ min; $[M+H]^+$: 602,95.

45 42.4 *Éster etílico del ácido $(1\alpha,5\alpha,6\beta)$ -3-{6-[(1S,2R)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 42.3 al intermedio 1.7 y reemplazando el intermedio 2.2 al intermedio 1.2.

CL-EM: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+$: 623,00.

42.5 *Ácido $(1\alpha,5\alpha,6\beta)$ -3-{6-[(1S,2R)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-2-fenil-*

pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 42.4 al intermedio 1.8.

CL-EM: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+$: 595,00.

5 **Ejemplo 43: Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-Butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2,2-dimetil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

43.1 Éster butílico del ácido 4-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.5, reemplazando Boc-1-terc-Leucina a Cbz-(L)Glu(OtBu)-OH. El compuesto sin embargo no se purificó y se usó en bruto.

10 CL-EM: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+$: 400,11.

43.2 Éster butílico del ácido 4-((S)-2-amino-3,3-dimetil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 33, etapa 33.2, reemplazando el intermedio 43.1 al intermedio 33.1.

CL-EM: $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+$: 300,15.

15 *43.3 Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-(benzotriazol-1-iloxi)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3,3-dimetil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.7, reemplazando el intermedio 43.2 al intermedio 1.6. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 1/1).

CL-EM: $t_R = 1,19$ min; $[M+H]^+$: 614,97.

20 *43.4 Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2,2-dimetil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 43.3 al intermedio 1.7 y reemplazando el intermedio 2.2 al intermedio 1.2.

CL-EM: $t_R = 1,18$ min; $[M+H]^+$: 635,03.

25 *43.5 Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2,2-dimetil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 43.4 al intermedio 1.8.

CL-EM: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+$: 607,30.

30 **Ejemplo 44: Ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2,2-dimetil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

44.1 Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2,2-dimetil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 44.3 al intermedio 1.7.

35 CL-EM: $t_R = 1,20$ min; $[M+H]^+$: 635,05.

44.2 Ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2,2-dimetil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 44.1 al intermedio 1.8.

40 CL-EM: $t_R = 1,10$ min; $[M+H]^+$: 606,91.

Ejemplo 45: Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-bencil-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

45.1 Éster butílico del ácido 4-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.5, reemplazando Boc-1-Fenilalanina a Cbz-(L)Glu(OtBu)-OH. El compuesto sin embargo no se purificó y se usó en bruto.

CL-EM: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+$: 434,10.

45.2 Éster butílico del ácido 4-((S)-2-amino-3-fenil-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 33, etapa 33.2, reemplazando el intermedio 45.1 al intermedio 33.1.

CL-EM: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+$: 334,19.

5 **45.3 Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-(benzotriazol-1-iloxi)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-fenilpropionil)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.7, reemplazando el intermedio 45.2 al intermedio 1.6. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 1/1).

CL-EM: $t_R = 1,18$ min; $[M+H]^+$: 648,98.

10 **45.4 Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-bencil-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 45.3 al intermedio 1.7 y reemplazando el intermedio 2.2 al intermedio 1.2.

CL-EM: $t_R = 1,17$ min; $[M+H]^+$: 669,04.

15 **45.5 Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-bencil-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 45.4 que reemplazó al intermedio 1.8.

CL-EM: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+$: 641,30.

20 **Ejemplo 46: Ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-[6-[(S)-1-bencil-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

46.1 Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-[6-[(S)-1-bencil-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 45.3 al intermedio 1.7.

25 CL-EM: $t_R = 1,19$ min; $[M+H]^+$: 669,07.

46.2 Ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-[6-[(S)-1-bencil-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 46.1 al intermedio 1.8.

30 CL-EM: $t_R = 1,09$ min; $[M+H]^+$: 640,59.

Ejemplo 47: Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

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

35 Este compuesto se preparó en 4 etapas a partir de 2-fluoro-benzamidina usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el documento WO 2006/114774 (véase Ejemplo 1, etapa 1.3, Ejemplo 24, etapas 24.1, 24.2 y 24.3).

CL-EM: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+$: 253,08.

47.2. Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-cloro-2-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-metilbutiril)-piperazin-1-carboxílico:

40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.7, reemplazando el intermedio 47.1 al intermedio A y reemplazando el intermedio 11.2 al intermedio 1.6. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 3/1 hasta EA).

CL-EM: $t_R = 1,14$ min; $[M+H]^+$: 515,99.

45 **47.3. Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 47.2 al intermedio 1.7 y reemplazando el intermedio 2.2 al intermedio 1.2. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 1/1 hasta EA).

CL-EM: $t_R = 1,14$ min; $[M+H]^+$: 638,85.

50 **47.4. Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metilpropilcarbamoil]-2-(2-fluoro-fenil)-**

pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 28, etapa 28.5, reemplazando el intermedio 47.3 al intermedio 28.4.

CL-EM: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+$: 610,97.

5 **Ejemplo 48: Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-ciano-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

48.1 Éster butílico del ácido 4-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-ciano-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.5, reemplazando Boc-beta-ciano-Ala-OH a Cbz-(L)Glu(OtBu)-OH. El compuesto sin embargo no se purificó y se usó en bruto.

10 CL-EM: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+$: 382,96.

48.2 Éster butílico del ácido 4-((S)-2-amino-3-ciano-propionil)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 33, etapa 33.2, reemplazando el intermedio 48.1 al intermedio 33.1.

CL-EM: $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+$: 283,15.

15 *48.3 Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-ciano-propionil)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.7, reemplazando el intermedio 48.2 al intermedio 1.6. El compuesto se purificó por CC (Hept/EA 4/1).

CL-EM: $t_R = 1,08$ min; $[M+H]^+$: 498,97.

20 *48.4 Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-ciano-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 48.3 al intermedio 1.7 y reemplazando el intermedio 2.2 al intermedio 1.2.

CL-EM: $t_R = 1,10$ min; $[M+H]^+$: 617,98.

25 *48.5 Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-ciano-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 48.4 al intermedio 1.8.

CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+$: 590,05.

30 **Ejemplo 49: Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:**

49.1 Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

35 Al intermedio 48.4 (24 mg) se añadió trimetilsililazida (7 mg) seguido de TBAF 3H₂O (7 mg). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 80 °C. Se añadió EA y la mezcla se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó para obtener 22 mg del compuesto deseado como un aceite ligeramente marrón.

CL-EM: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+$: 675,18.

49.2 Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.9, reemplazando el intermedio 49.1 al intermedio 1.8.

CL-EM: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+$: 647,14.

Ejemplo 50: Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[(R)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-1-(dietoxi-fosforilmetil)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

45 *50.1 Éster metílico del ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(dietoxi-fosforilo)-propanoico:*

Boc-3-yodo-L-Ala-OMe (9,4 g) se disolvió en fosfito de trietilo (100 ml). La mezcla se calentó a 130°C durante toda la noche y se evaporó hasta sequedad para dar un aceite amarillo (8,37 g). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+$: 340,09

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

Una solución acuosa de hidrato de hidróxido de litio (2,07 g en 5 ml) se añadió a una solución del intermedio 50.1 (8,37 g) en THF (99 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche y se añadieron DCM y una solución ac. de HCl (1 M, 60 ml). Las fases se separaron y la fase ac. se extrajo con DCM (3x). Las fases org. se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para dar 5,8 g del producto deseado como un polvo blanco.
CL-EM: t_R = 0,77 min; [M+H]⁺: 326,13.

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

A una solución del intermedio 50,2 (7,37 g) en DCM (95 ml), THF (24 ml) y DIPEA (16,3 ml) se añadieron HOBt (3,83 g) y EDC-HCl (4,78 g) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min. Posteriormente, se añadió éster butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (5,31 g) y la mezcla se agitó a TA durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, la fase org. se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y la fase ac. se re-extrajo con DCM. Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta sequedad. La purificación por CC (EtOAc/MeOH 1:0 hasta 9:1) dio 7,66 g del producto deseado.
CL-EM: t_R = 0,94 min; [M+H]⁺: 494,00

50.4 Sal de clorhidrato de éster butílico del ácido 4-[(R)-2-amino-3-(dietoxi-fosforil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

A una solución del intermedio 50.3 (7,66 g) en EtOAc (7,75 ml) se añadió HCl (15,5 ml, 4M en dioxano) y la mezcla de reacción se agitó a TA hasta que la reacción se completó. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se secó durante la noche para dar 6,59 g del producto deseado, el cual se usó sin purificación adicional.
CL-EM: t_R = 0,73 min; [M+H]⁺: 394,43

50.5. Éster butílico del ácido 4-[(R)-2-[(c-Cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(dietoxi-fosforil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico:

A una solución del intermedio A (477 mg) en DCM (30 ml) se añadió el intermedio 50.4 (800 mg) seguido de DIPEA (0,42 ml) y PyBOP (1,16 g) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHSO₄ 1 N (1x), NaHCO₃ ac. sat. (1x) y salmuera (1x). Cada capa ac. más tarde se extrajo con DCM (2x). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El compuesto se purificó por CC (DCM/MeOH 99: 1 hasta 95:5) para dar 678 mg del producto deseado.
CL-EM: t_R = 1,14 min; [M+H]⁺: 610,73.

50.6. Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[(R)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-1-(dietoxi-fosforilmetil)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1, etapa 1.8, reemplazando el intermedio 50.5 al intermedio 1.7. El compuesto se purificó por CC (DCM/MeOH 99:1 hasta 96:4).
CL-EM: t_R = 1,17 min; [M+H]⁺: 729,83.

Ejemplo 51: Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[(R)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-1-fosfonometil-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

Una suspensión del intermedio 50.6 (203 mg) en HCl 4 M en dioxano (3,5 ml) se agitó a 45 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se evaporó hasta sequedad. La purificación de 45 mg de material bruto por HPLC preparativa (VI) dio 28 mg del producto deseado.
CL-EM: t_R = 1,00 min; [M+H]⁺: 672,90.

Ejemplo 52: Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[(R)-1-(bis-acetoximetoxi-fosforilmetil)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

Una solución marrón del Ejemplo 51 (50 mg) y Et₃N (0,041 ml) en NMP (0,6 ml) se agitó 20 min a TA. Después se añadió acetato de bromometilo (0,092 ml) seguido de NaI (13 mg). La suspensión resultante se agitó durante 22 h a 45 °C. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se lavó con 5x agua. Cada capa ac. se extrajo posteriormente con tolueno (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron hasta sequedad. La TLC preparativa (DCM/MeOH 97:3) dio 9 mg del producto deseado.
CL-EM: t_R = 1,16 min; [M+H]⁺: 817,38.

Ejemplo 53: Diamida del ácido N,N'-Bis-((S)-1-etoxicarboniletil)-(R)-2-[(4-[(1 α ,5 α ,6 α)-6-etoxicarbonil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-2-fenil-pirimidin-6-carbonil)-amino]-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propil-fosfónico:

Una mezcla del Ejemplo 51 (100 mg), HCl H-Ala-OEt (68 mg) y NEt₃ (0,124 ml) en piridina abs. (1 ml) se calentó a 60 °C durante 10 min. Después, se añadió una mezcla de disulfuro de 2,2'-dipiridilo (114 mg) y PPh₃ (136 mg) en piridina abs. (0,5 ml) preagitada a TA durante 5 min y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 d. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de salmuera y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por CC (Heptano/EA 1:1 a 0:1) para

dar 14 mg del producto deseado.
CL-EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+$: 871,39.

Ejemplo 54: Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[(R)-1-(bis-etoxicarboniloximetoxi-fosforilmetil)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico:

5

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 52, reemplazando el carbonato de clorometiletilo (preparado como se describe en el documento WO2004092189) al acetato de bromometilo.
CL-EM: $t_R = 1,22$ min; $[M+H]^+$: 877,37.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

10 **Ensayo de unión al receptor P2Y₁₂**

Procedimiento

Células de Ovario de Hámster Chino (CHO) con expresión recombinante del receptor humano P2Y₁₂ se cultivaron en placas de cultivo 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, BSA al 0,5 %). Las células se incubaron después con 0,5 ml de tampón de unión por pocillo que contiene 2-metil-tioadenosín 5'-difosfato (2-metil-S-ADP) marcado con tritio (entre 100.000 y 300.000 dpm por pocillo) y diversas concentraciones de compuestos de ensayo. Después de la incubación a TA durante 2 horas, las células se lavaron tres veces con tampón de unión. Después, las células se solubilizaron añadiendo 0,5 ml de tampón de solubilización (SDS, NaOH, EDTA). El contenido de cada pocillo se transfirió después a viales beta contadores y se añadieron 2,0 ml de líquido de centelleo Ultima Gold. Después de la cuantificación de la señal asociada a la célula, el grado de inhibición se calculó con respecto a la inhibición máxima posible demostrada por la adición de exceso de 2-metil-S-ADP frío.

15

20

Resultados obtenidos para los compuestos de fórmula I

Los siguientes resultados pudieron obtenerse para los compuestos de Ejemplo de fórmula I usando el procedimiento descrito anteriormente para el ensayo de unión al receptor P2Y₁₂:

| N.º de Ejemplo | IC₅₀ en el ensayo de unión al receptor P2Y₁₂ (nM) |
|-----------------------|--|
| 1 | 10 |
| 2 | 3,7 |
| 3 | 8,7 |
| 4 | 15 |
| 5 | 6,2 |
| 6 | 7,3 |
| 7 | 7,5 |
| 8 | 7,0 |
| 9 | 8,0 |
| 10 | 6,6 |
| 11 | 14 |
| 12 | 70 |
| 13 | 96 |
| 14 | 60 |
| 15 | 15 |
| 16 | 34 |
| 17 | 13 |
| 18 | 75 |
| 19 | 12 |
| 20 | 20 |
| 21 | 10 |
| 22 | 38 |
| 23 | 266 |
| 24 | 13 |
| 25 | 13 |
| 26 | 59 |
| 27 | 151 |
| 28 | 7 |
| 29 | 18 |

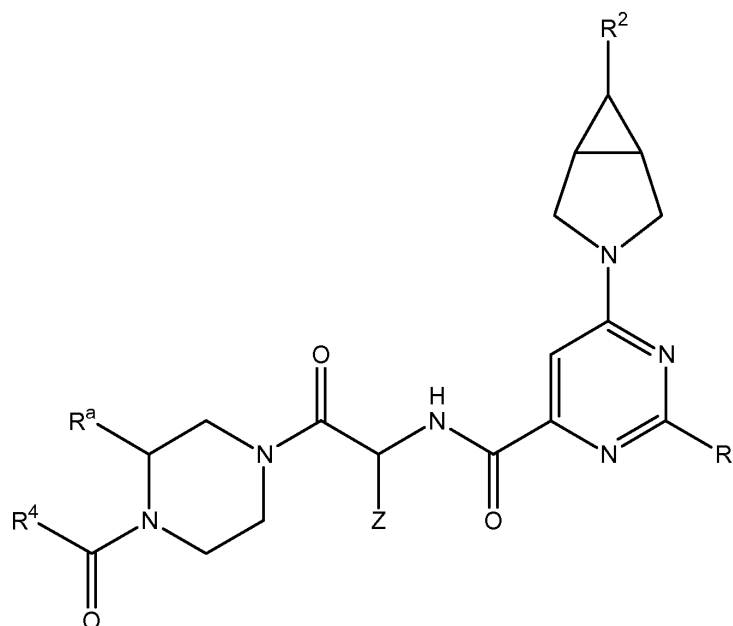
25

(continuación)

| N.º de Ejemplo | IC₅₀ en el ensayo de unión al receptor P2Y₁₂ (nM) |
|-----------------------|--|
| 30 | 250 |
| 31 | 53 |
| 32 | 477 |
| 33 | 68 |
| 34 | 229 |
| 35 | 51 |
| 36 | 96 |
| 37 | 123 |
| 38 | 136 |
| 39 | 124 |
| 40 | 143 |
| 41 | 22 |
| 42 | 50 |
| 43 | 330 |
| 44 | 903 |
| 45 | 255 |
| 46 | 961 |
| 47 | 12 |
| 48 | 74 |
| 49 | <3,2 |
| 50 | 383 |
| 51 | 2,5 |
| 52 | 4 |
| 53 | 110 |
| 54 | 15 |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

en la que

- 5 R¹ representa fenilo que está no sustituido o mono, di o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₃);
 Z representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclopropilmetilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), carboxialquilo (C₁-C₃), cianoalquilo (C₁-C₃), P(O)(R⁶)₂-alquilo (C₁-C₃), 1*H*-tetrazol-5-il-alquilo (C₁-C₃) o bencilo;
 10 R² representa ciano, -COOH, -CONH₂, -COOR³, hidroxialquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂), carboxialquilo (C₁-C₃), 1*H*-tetrazol-5-ilo o -NHR⁵;
 con la condición que, si R² representa -COOR³, Z representa carboxialquilo (C₁-C₃) o P(O)(R⁶)₂-alquilo (C₁-C₃);
 R^a representa hidrógeno o metilo;
 R³ representa alquilo (C₁-C₄);
 R⁴ representa alcoxi (C₁-C₆) o benciloxi;
 15 R⁵ representa hidrógeno o *tert*-butoxicarbonilo;
 R⁶ representa hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), R⁷-OCH₂O- o R⁸-alquilo (C₁-C₄)-NH-;
 R⁷ representa alquilcarbonilo (C₁-C₄) o alcocarbonilo (C₁-C₄); y
 R⁸ representa alcocarbonilo (C₁-C₄);

o una sal de dicho compuesto.

20 2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

- R¹ representa fenilo que está no sustituido o mono-sustituido con flúor, metilo o trifluorometilo;
 Z representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, 1-hidroxietilo, 2-carboxietilo, ciano-metilo o 2-(1*H*-tetrazol-5-il)-etilo;
 25 R² representa ciano, -COOH, -CONH₂, hidroximetilo, metoximetilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, 1*H*-tetrazol-5-ilo o -NHR⁵;
 R^a representa hidrógeno;
 R⁴ representa alcoxi (C₁-C₆); y
 R⁵ representa hidrógeno o *tert*-butoxicarbonilo;
 o una sal de dicho compuesto.

30 3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ representa fenilo que está sin sustituir o mono-sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₂) o trifluorometilo;
 o una sal de dicho compuesto.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 3, en el que Z representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclopropilmetilo, hidroxialquilo (C₁-C₂), carboxialquilo (C₁-C₂), cianoalquilo (C₁-C₂),

P(O)(R⁶)₂-alquilo (C₁-C₂), 1*H*-tetrazol-5-il-alquilo (C₁-C₂) o bencilo;
o una sal de dicho compuesto.

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 3 o 4, en el que Z representa P(O)(R⁶)₂-alquilo (C₁-C₂);
5 o una sal de dicho compuesto.
6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R² representa ciano, -COOH, -CONH₂, hidroximetilo, metoximetilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, 1*H*-tetrazol-5-ilo o -NHR⁵;
o una sal de dicho compuesto.
7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^a representa hidrógeno;
10 o una sal de dicho compuesto.
8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R⁴ representa alcoxi (C₁-C₆);
o una sal de dicho compuesto.
9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o de 3 a 8, en el que R⁶ representa hidroxilo, R⁷-OCH₂O- o R⁸-alquilo (C₁-C₄)-NH-;
15 o una sal de dicho compuesto.
10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o de 3 a 9, en el que R⁷ representa alquilcarbonilo (C₁-C₂) o alcoxicarbonilo (C₁-C₂);
o una sal de dicho compuesto.
- 20 11. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:
- Ácido (1α,5α,6α)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-3-carboxipropilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
Ácido (1α,5α,6β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-3-carboxipropilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
25 Éster etílico del ácido (1α,5α,6α)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-3-carboxipropilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
Éster etílico del ácido (1α,5α,6β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-3-carboxipropilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
30 Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1α,5α,6α)-6-terc-butoxicarbonilamino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1α,5α,6β)-6-terc-butoxicarbonilamino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
35 Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1α,5α,6α)-6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1α,5α,6β)-6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-4-carboxi-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
40 Éster butílico del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((1α,5α,6α)-6-hidroximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
Éster butílico del ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((1α,5α,6α)-6-metoximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
45 Ácido (1α,5α,6β)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metilpropilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
Ácido (1α,5α,6α)-3-{6-[(S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metilpropilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
50 Ácido (1α,5α,6β)-3-{6-[(S)-1-(4-etoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metilpropilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
Ácido (1α,5α,6β)-3-{6-[(S)-2-metil-1-(4-pentiloxycarbonil-piperazin-1-carbonil)-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
Ácido (1α,5α,6β)-3-{6-[(S)-2-metil-1-(4-pentiloxycarbonil-piperazin-1-carbonil)-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
55 Ácido (1α,5α,6β)-3-{6-[(S)-1-(4-hexiloxycarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1α,5α,6α)-6-carbamoil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1α,5α,6α)-6-ciano-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
Éster butílico del ácido 4-[(S)-3-metil-2-((2-fenil-6-[(1α,5α,6α)-6-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-pirimidin-4-carbonil]-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1α,5α,6β)-6-carbamoil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-

- carbonil)-amino)-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 5 Éster butílico del ácido 4-((S)-3-metil-2-((2-fenil-6-[[1 α ,5 α ,6 β]-6-(1H-tetrazol-5-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-pirimidin-4-carbonil)-amino)-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 β)-6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 α)-6-carboximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 β)-6-carboximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 β)-6-(2-carboxi-etil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico del ácido 4-((S)-2-[[6-((1 α ,5 α ,6 α)-6-(2-carboxi-etil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino)-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 20 Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[[6-((S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metilpropilcarbamoil]-2-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[[6-((S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-p-tolil-pirimidin-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 25 Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[[6-((S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[[6-((S)-1-(R)-4-butoxicarbonil-3-metil-piperazin-1-carbonil)-2-metilpropilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 30 Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[[6-((S)-1-(R)-4-benciloxicarbonil-3-metil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[[6-[[2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 35 Ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-[[6-((S)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[[6-((S)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 40 Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[[6-((S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[[6-((S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-butilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 45 Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[[6-((S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-pentilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[[6-((S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-3-metil-butilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 50 Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[[6-((S)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-1-ciclopropilmetil-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[[6-((S)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-1-ciclopropil-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 55 Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[[6-((1S,2R)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[[6-((S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2,2-dimetil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 60 Ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-[[6-((S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2,2-dimetil-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[[6-((S)-1-bencil-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 65 Ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-[[6-((S)-1-bencil-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[[6-((S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[[6-((S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-ciano-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- Ácido (1 α ,5 α ,6 β)-3-[[6-((S)-1-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-propilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 60 Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-[[6-((R)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-1-(dietoxi-fosforilmetil)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-[[6-((R)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-1-fosfonometil-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- 65 Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-[[6-((R)-1-(bis-acetoximetoxi-fosforilmetil)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;
- Diamida del ácido N,N'-Bis-((S)-1-etoxicarboniletil)-(R)-2-[[4-((1 α ,5 α ,6 α)-6-etoxicarbonil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-

il]-2-fenil-pirimidin-6-carbonil)-amino]-3-oxo-3-(4-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-propilfosfónico; y
Éster etílico del ácido (1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[(R)-1-(bis-etoxicarboniloximetoxi-fosforilmetil)-2-(4-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-fenil-pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-carboxílico;

o una sal de dicho compuesto.

- 5 12. Un compuesto de fórmula I como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.
13. Una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula I como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 14. Un compuesto de fórmula I como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 11, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de trastornos vasculares oclusivos.