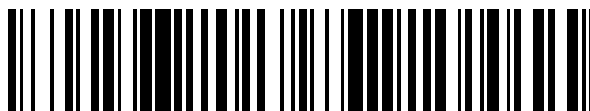


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 398**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2013 E 13712263 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 2831060**

54 Título: **4-Metil-dihidropirimidinas novedosas para el tratamiento y la profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B**

30 Prioridad:

31.03.2012 WO PCT/CN2012/073388
08.02.2013 WO PCT/CN2013/071575

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.06.2016

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

GUO, LEI;
LIN, XIANFENG;
LIU, HAIXIA;
QIU, ZONGXING;
SHEN, HONG;
TANG, GUOZHI;
WU, GUOLONG;
ZHANG, WEIXING y
ZHU, WEI

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 575 398 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

4-Metil-dihidropirimidinas novedosas para el tratamiento y la profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B

- 5 La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para el tratamiento y/o la profilaxis en un ser humano, y en particular a inhibidores del virus de la Hepatitis B (VHB) dirigidos a la cápsida del VHB útiles para el tratamiento de la infección por VHB.

Campo de la invención

- 10 El VHB es una especie de la familia hepadnaviridae de virus. El VHB es un problema de salud pública grave a nivel mundial, con más de 400 millones de personas, especialmente en las regiones asiáticas del Pacífico, infectadas de manera crónica por este pequeño virus de ADN encapsulado. Aunque en la mayoría de los individuos parece resolverse la infección tras los síntomas agudos, un 15-40 % de pacientes con VHB desarrollarán finalmente enfermedades clínicas durante su lapso de vida, de forma más notable, hepatitis, cirrosis hepática, y carcinoma hepatocelular. Cada año, de 500.000 a 1 millón de personas mueren de la etapa terminal de enfermedades hepáticas debidas a la infección por VHB.

- 20 El ciclo de vida del VHB comienza con la unión de la partícula "Dane" con un receptor no identificado sobre la superficie del hepatocito. Tras la entrada, el genoma vírico se libera en el núcleo donde se forma un ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc) mediante la reparación del ADN de un ADN circular relajado vírico. A diferencia de los mecanismos de la mayoría de los otros virus de ADN, El ADNccc del VHB se replica mediante la retrotranscripción de una copia de la unidad 1.1 del genoma-ARN de longitud (ARN pregenómico). El ARN pregenómico vírico interactúa con otros dos componentes víricos, la proteína de la cápsida y la polimerasa, así como algunos factores hospedadores, para formar partículas de cápsida donde se produce la replicación del ADN vírico. La mayoría de copias del genoma encapsidado se asocian eficazmente con las proteínas de la envoltura para el ensamblaje del virión y la secreción; una minoría de estos genomas se desvía al núcleo, donde se convierten en ADNccc.

- 30 Actualmente, existen dos tipos de agentes anti-VHB en el mercado, análogos de nucleósidos (tidos) que se dirigen a la polimerasa vírica (lamivudina, adefovir, tenofovir, telbivudina y entecavir) e interferón que modula las funciones inmunes del hospedador. Se han identificado clínicamente mutaciones en la secuencia principal de la polimerasa que confieren resistencia a lamivudina y adefovir y se basan en un rebote de los títulos víricos en suero que el 70 % de los pacientes tratados experimenta en los 3 años posteriores al comienzo del tratamiento con lamivudina. Aunque se ha registrado resistencia a telbivudina, adefovir, y entecavir, se produce más raramente. El interferón alfa es el otro tratamiento principal disponible para la hepatitis B, pero se ve limitado por una débil respuesta a largo plazo y a efectos secundarios debilitantes. Algunos genotipos víricos no muestran buenas respuestas al tratamiento con interferón. Ahora, el estándar de cura clínica de la infección por VHB es la pérdida y/o la seroconversión de HBsAg. La mayoría (alrededor o más del 90 %) de los pacientes tratados fracasan en conseguir esta meta. Este inconveniente se debe principalmente a la presencia de una reserva estable de ADNccc vírico en el núcleo que no se replica por sí mismo, por lo tanto, no muestra accesibilidad a los análogos de nucleósidos(tidos).

- De este modo, Existe ciertamente una necesidad médica de tratamientos con características mejoradas, y para una diversidad de soluciones en el desarrollo de tratamientos para la infección por VHB.

- 45 La proteína de la cápsida de VHB juega papeles esenciales en la replicación del VHB. VHB tiene un núcleo icosaédrico que comprende 240 copias de la proteína de la cápsida (o del núcleo). La función biológica predominante de la proteína de la cápsida es actuar como proteína estructural para encapsidar el ARN pregenómico y formar partículas de cápsida inmaduras en el citoplasma. Esta etapa es un prerrequisito para la replicación del ADN vírico. La cápsida del VHB se autoensambla espontáneamente a partir de muchas copias de dímeros nucleares presentes en el citoplasma. Se ha demostrado que la formación de núcleos triméricos y las posteriores reacciones de alargamiento se producen añadiendo una subunidad dimérica en un momento hasta que está completa. A pesar de esta función, la proteína de la cápsida regula la síntesis del ADN vírico a través de diferentes estados de fosforilación de sus sitios de fosforilación en el extremo C. Cuando un ADN circular relajado de longitud casi completa se forma mediante la transcripción inversa del ARN pregenómico vírico, una cápsida inmadura se convierte en una cápsida madura. Por otra parte, la proteína de la cápsida puede facilitar la translocación nuclear del genoma circular relajado vírico por medio de señales de localización nuclear localizadas en el dominio rico en arginina de la región del extremo C de la proteína de la cápsida. En el núcleo, como componente de un minicromosoma de ADNccc vírico, la proteína de la cápsida podría desempeñar un papel estructural y regulatorio en la funcionalidad de los minicromosomas de ADNccc. La proteína de la cápsida interactúa también con la proteína de la envoltura grande vírica del retículo endoplásmico y estimula la liberación de partículas víricas intactas procedentes de hepatocitos.

- Se ha notificado la existencia de un par de inhibidores dirigidos contra el VHB relacionados con la cápsida. Por ejemplo, los derivados de fenilpropenamida, que incluyen los compuestos denominados AT61 y AT130 (Feld J. et al. Antiviral Research 2007, 168-177), y una clase tiazolidin-4-onas de Valeant R&D (documento WO2006/033995), ha mostrado inhibir el empaquetamiento del ARNpg. Un reciente estudio sugiere que las fenilpropenamidias son, de

hecho, aceleradores del ensamblaje de la cápsida del VHB, y sus acciones dan como resultado la formación de cápsidas vacías. Estos resultados muy interesantes ilustran la importancia de la ruta cinética en el ensamblaje satisfactorio del virus.

Se han descubierto heteroarildihidropirimidinas o HAP, que incluyen los compuestos denominados Bay 41-4109, Bay 38-7690 y Bay 39-5493, en una selección basada en cultivo de tejidos (Deres K. et al. Science 2003, 893). Estos análogos de HAP actúan como activadores alostéricos sintéticos y son capaces de inducir una formación anómala de la cápsula que conduce a la degradación de la proteína del núcleo. Los análogos de HAP reorganizan también la proteína del núcleo a partir de cápsidas preensambladas en polímeros sin cápsidas, presumiblemente por interacción de HAP con los dímeros liberados durante la 'rotura' de la cápsida, la rotura transitoria de enlaces entre las subunidades individuales. Se administró Bay 41-4109 a modelos de ratones transgénicos infectados con VHB o a modelos de ratones humanizados y se demostró *in vivo* la eficacia de reducción con el ADN de VHB (Deres K. et al. Science 2003, 893; Brezillon N. et al. PLoS ONE 2011, e25096.). Se ha mostrado también que bis-ANS, una molécula pequeña que actúa como 'cuña molecular' e interfiere con la geometría normal de la proteína de la cápsida y la formación de la cápsida (Zlotnick A. et al. J. Virol. 2002, 4848-4854).

La solicitud de patente internacional WO01/68640 A1 describe dihidropirimidinas y el uso de las mismas para el tratamiento de infecciones por hepatitis B.

Sumario de la invención

Los objetos de la presente invención son compuestos novedosos de fórmula I, su fabricación, los medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y su producción así como el uso de los compuestos de fórmula I para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VHB.

Descripción detallada de la invención

DEFINICIONES

Como se usa en este documento, el término "alquilo C₁₋₆" solo o en combinación significa un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 6, particularmente 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-butilo, 2-butilo, *terc*-butilo y similares. Los grupos "alquilo C₁₋₆" particulares son metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo.

El término "cicloalquilo", solo o en combinación, se refiere a un anillo de carbono saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, particularmente de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los grupos cicloalquilo particulares son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

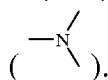
el término "alcoxi C₁₋₆" solo o en combinación significa un grupo alquilo C₁₋₆-O-, donde el "alquilo C₁₋₆" es como se ha definido anteriormente; por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *i*-butoxi, 2-butoxi, *t*-butoxi y similares. Los grupos alcoxi C₁₋₆ particulares son metoxi y etoxi y más particularmente metoxi.

el término "alcoxi C₂₋₆" solo o en combinación significa un grupo alquilo C₂₋₆-O-, donde el "alquilo C₂₋₆" solo o en combinación significa un grupo alquilo saturado, de cadena lineal o ramificada que contiene 2 a 6, particularmente 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo etoxi, propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *i*-butoxi, 2-butoxi, *t*-butoxi y similares.

El término "alcoxi C₁₋₂" solo o en combinación se refiere a metoxi o etoxi.

El término "C_yH_{2y}" solo o en combinación significa un grupo alquilo saturado, de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 6, particularmente 1 a 4 átomos de carbono.

El término "amino", solo o en combinación, se refiere a (-NH₂) primario, (-NH-) secundario o amino terciario



El término "carbonilo" solo o en combinación, se refiere al grupo -C(O)-.

El término "carboxi" solo o en combinación, se refiere al grupo -COOH.

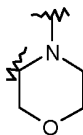
El término "ciano" solo o en combinación, se refiere al grupo -CN.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Halógeno es particularmente flúor o cloro, más particularmente flúor.

El término "hidroxi" solo o en combinación, se refiere al grupo -OH.

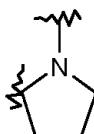
El término "sulfonilo" solo o en combinación, se refiere al grupo $-S(O)_2-$.

El término "morfolinilo" solo o en combinación se refiere al grupo



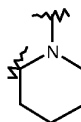
5

El término "pirrolidinilo" solo o en combinación se refiere al grupo



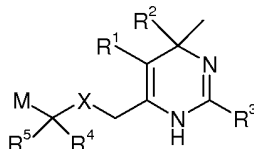
10

El término "piperidinilo" solo o en combinación se refiere al grupo



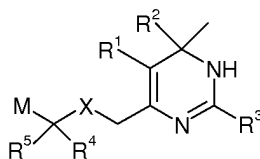
15

El término "isómerostautómeros" se refiere a isómeros constitucionales de compuestos orgánicos que se interconvierten fácilmente mediante una reacción química denominada tautomerización. Esta reacción da como resultado comúnmente la migración formal de un átomo de hidrógeno o un protón, acompañada por la inactivación de un enlace simple y un doble enlace adyacente. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula general (I)



20

y sus isómeros tautómeros



25

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácido o sales de adición de base convencionales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos de fórmula I y se forman a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos o bases orgánicas o inorgánicas no tóxicas. Las sales de adición de ácido incluyen por ejemplo las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y las derivadas de ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, y similares. Las sales de adición de base incluyen las derivadas de amonio, de potasio, de sodio y, de hidróxidos de amonio cuaternario, tales como por ejemplo, hidróxido de tetrametil amonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico para obtener una sal es una técnica bien conocida para los químicos farmacéuticos a fin de obtener una estabilidad física y química mejoradas, higroscopicidad, fluidez y solubilidad de los compuestos. Se describe por ejemplo en Bastin R.J., et al., Organic Process Research & Development 2000, 4, 427-435; o en Ansel, H., et al., En: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6ª ed. (1995), pp. 196 y 1456-1457. Son particulares las sales de sodio de los compuestos de fórmula I.

30

35

40

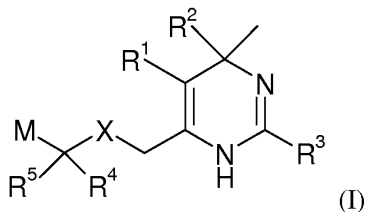
Los compuestos de la fórmula general I que incluyendo uno o algunos centros quirales pueden estar presentes tanto como racematos, mezclas diastéricas, o isómeros individuales ópticamente activos. Los racematos se pueden separar de acuerdo con los métodos conocidos en los enantiómeros. En concreto, las sales diastereómeras que se pueden separar mediante cristalización se forman a partir de las mezclas racémicas por reacción con un ácido

ópticamente activo tal como el ácido D o L tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o ácido alcanforsulfónico.

INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B

5

La presente invención proporciona (i) compuestos novedosos que tienen la fórmula general I:



donde

10

R¹ es alcoxicarbonilo C₁₋₂ o ciano;

R² es fenilo, que está sustituido por halógeno;

R³ es tiazolilo, tienilo, imidazolilo, isoxazolilo o piridinilo; que está no sustituido o sustituido por halógeno o alquilo C₁₋₆;

15

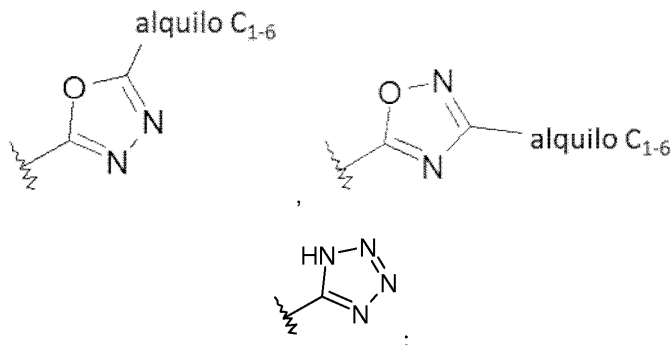
X es oxígeno o -NR⁷;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno; alquilo C₁₋₆ y trifluoroalquilo C₁₋₆; o

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al cual se unen, forman un cicloalquilo de 3 a 7 miembros; o cuando X es -NR⁷, uno de R⁴ y R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y el otro uno con el átomo de carbono al cual se y -NR⁷, forman un anillo de pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo, cuyo anillo está no sustituido o sustituido por flúor;

20

M es alcoxicarbonilo C₁₋₆, carboxi, dialquilamino C₁₋₆ alcoxicarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilaminocarbonilo C₁₋₆, 2-tiazolilaminocarbonilo, hidroxialquilo-C_yH_{2y}-,



o

25

R⁷ es alquilo C₁₋₆ o trifluoroalquilo C₁₋₆;
y es 1-6;

o las sales farmacéuticamente aceptables, o sus isómeros tautómeros.

30

Otra realización de la presente invención es (ii) un compuesto de fórmula I, donde

R¹ es alcoxicarbonilo C₁₋₂ o ciano;

R² es fenilo, que está sustituido una o dos veces por halógeno;

R³ es 2-tiazolilo, que está no sustituido o sustituido una vez por alquilo C₁₋₆ o halógeno; o 2-tienilo o 2-piridinilo, que está sustituido una vez por halógeno; o 2-imidazolilo, que está sustituido una vez por alquilo C₁₋₆; o 3-isoxazolilo, que está no sustituido o sustituido una vez por alquilo C₁₋₆;

35

X es oxígeno o -NR⁷;

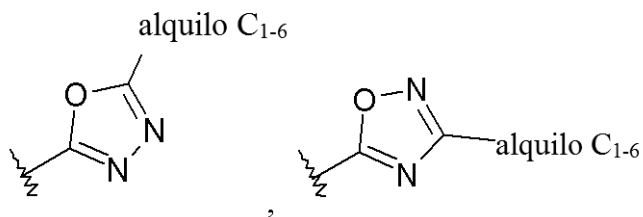
R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno; alquilo C₁₋₆ y trifluoroalquilo C₁₋₆; o

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al cual se unen, forman un cicloalquilo de 3 a 7 miembros; o

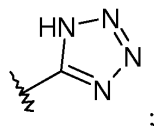
40

cuando X es -NR⁷, uno de R⁴ y R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y el otro uno con el átomo de carbono al cual se une y -NR⁷ forman juntos un morfolinilo; o pirrolidinilo o piperidinilo, que está sustituido por flúor;

M es alcoxicarbonilo C₁₋₆, carboxi, dialquilamino C₁₋₆ alcoxicarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilaminocarbonilo C₁₋₆, 2-tiazolilaminocarbonilo, hidroxialquilo-C_yH_{2y}-,



o



5

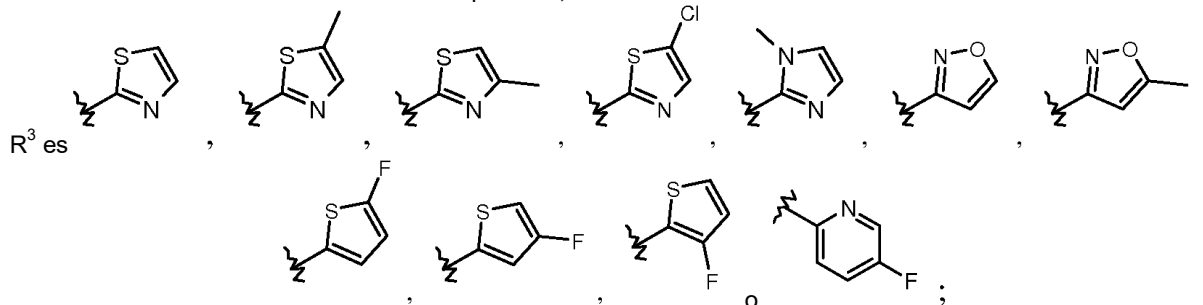
R⁷ es alquilo C₁₋₆ o trifluoroalquilo C₁₋₆;
y es 1-6;

o las sales farmacéuticamente aceptables, o sus isómeros tautómeros.

Otra realización de la presente invención es (iii) un compuesto de fórmula I, donde

R¹ es metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o ciano;

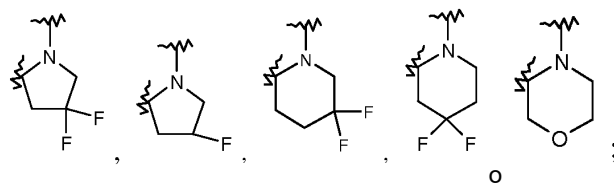
R² es fenilo sustituido una vez o dos veces por flúor;



X es oxígeno o -NR⁷;

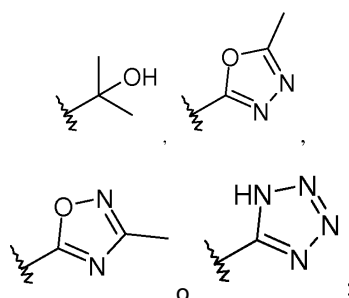
R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno; metilo y trifluorometilo; o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al cual se unen forman un ciclopropilo, o cuando X es -NR⁷, uno de R⁴ y R⁵ es hidrógeno o metilo, y el otro uno con el átomo de carbono al cual se une y -NR⁷ forma



20

M es metoxycarbonilo, carboxi, dimetilaminoetoxycarbonilo, aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilaminocarbonilo, metilsulfonilaminocarbonilo, 2-tiazolilaminocarbonilo, hidroximetilo, hidroxipropilo,



25

R⁷ es metilo o trifluoroetilo;

o las sales farmacéuticamente aceptables, o sus isómeros tautómeros.

30

Otra realización de la presente invención es (iv) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros tautómeros, donde

R¹ es alcoxycarbonilo C₁₋₂;

R² es fenilo que está sustituido una vez por halógeno;

R³ es 2-tiazolilo,

X es oxígeno,

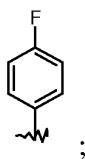
R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno; alquilo C₁₋₆ y trifluoroalquilo C₁₋₆;

M es alcoxycarbonilo C₁₋₆ o carboxi.

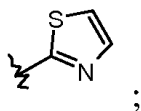
Otra realización de la presente invención es (v) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros tautómeros, donde

R¹ es metoxycarbonilo;

R² es



R³ es



X es oxígeno,

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno; metilo y trifluorometilo;

M es metoxycarbonilo o carboxi.

Otra realización de la presente invención es (vi) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros tautómeros, donde

R¹ es alcoxycarbonilo C₁₋₂;

R² es fenilo que está sustituido una vez por halógeno;

R³ es 2-tiazolilo,

X es -N-alquilo C₁₋₆ o -N-trifluoroalquilo C₁₋₆;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

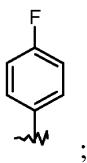
o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al cual se unen, forman un cicloalquilo de 3 a 7 miembros;

M es carboxi.

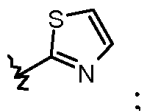
Otra realización de la presente invención es (vii) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros tautómeros, donde

R¹ es metoxycarbonilo;

R² es

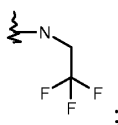


R³ es



5

X es -NCH₃ o



10

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

15

o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al cual se unen, forma ciclopropilo;

M es carboxi.

20

Otra realización de la presente invención es (viii) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros tautómeros, donde

R¹ es alcoxicarbonilo C₁₋₂ o ciano;

25

R² es fenilo que está sustituido una vez por halógeno;

R³ es 2-tiazolilo, o 2-piridinilo, que está sustituido una vez por halógeno; o 2-imidazolilo, que está sustituido una vez por alquilo C₁₋₆;

30

X es -NR⁷;

uno de R⁴ y R⁵ es hidrógeno, y el otro uno con el átomo de carbono al cual se une y -NR⁷ forman juntos un morfolinilo;

35

M es alcoxicarbonilo C₁₋₆, carboxi o hidroxi-C_yH_{2y-};

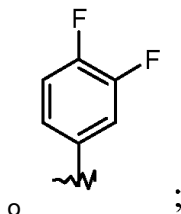
y es 1-6.

40

Otra realización de la presente invención es (ix) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros tautómeros, donde

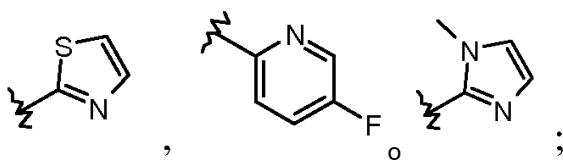
R¹ es metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o ciano;

R² es

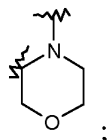


45

R³ es



uno de R^4 y R^5 es hidrógeno, y el otro uno con el átomo de carbono al cual se une y $-NR^7$ forman



M es metoxycarbonilo, carboxi o hidroximetilo-.

Otra realización de la presente invención es (x) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros tautómeros, donde

R^1 es alcóxicarbonilo C_{1-2} o ciano;

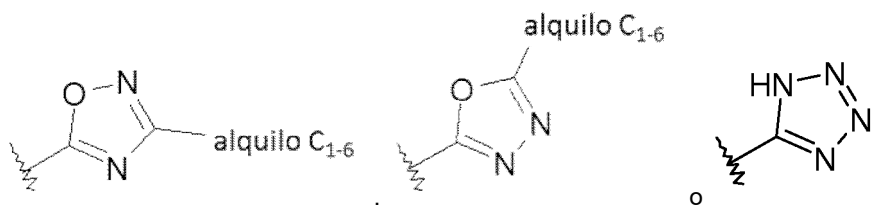
R^2 es fenilo que está sustituido una vez por halógeno;

R^3 es 2-tiazolilo, que está no sustituido o sustituido una vez por alquilo C_{1-6} o halógeno; o 2-tienilo o 2-piridinilo, que está sustituido una vez por halógeno; o 2-imidazolilo, que está sustituido una vez por alquilo C_{1-6} ; o 3-isoxazolilo, que está no sustituido o sustituido una vez por alquilo C_{1-6} ;

X es $-NR^7$;

uno de R^4 y R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y el otro uno con el átomo de carbono al cual se une y $-NR^7$ forman juntos un pirrolidinilo o piperidinilo, que está sustituido por flúor;

M es alcóxicarbonilo C_{1-6} , carboxi, dialquilamino C_{1-6} alcóxicarbonilo C_{2-6} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , dialquilaminocarbonilo C_{1-6} , alquilsulfonilaminocarbonilo C_{1-6} , 2-tiazolilaminocarbonilo, hidroximetilo- C_{1-6} ,

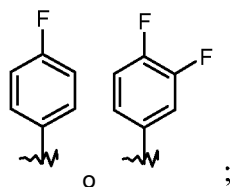


y es 1-6;

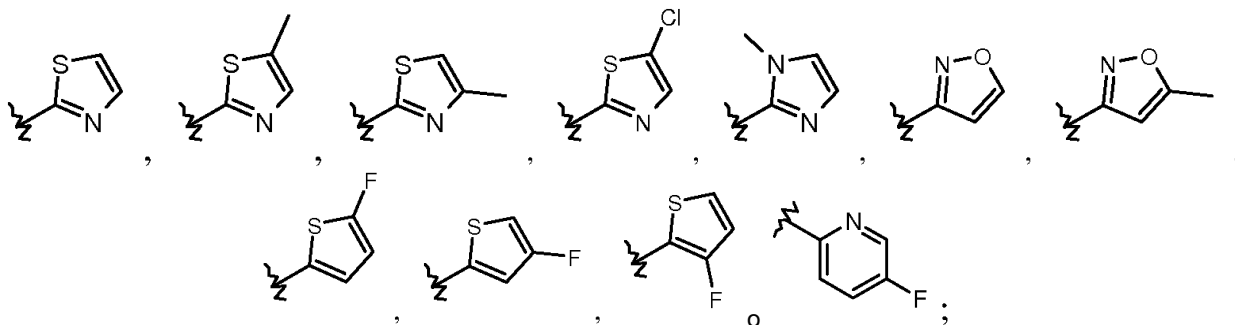
Otra realización de la presente invención es (xi) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros tautómeros, donde

R^1 es metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o ciano;

R^2 es

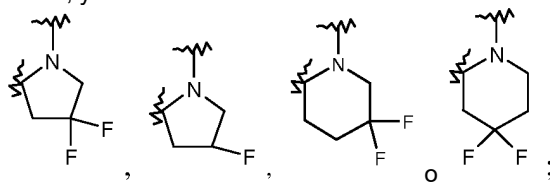


R^3 es

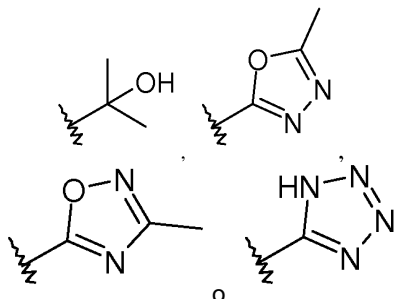


X es $-NR^7$;

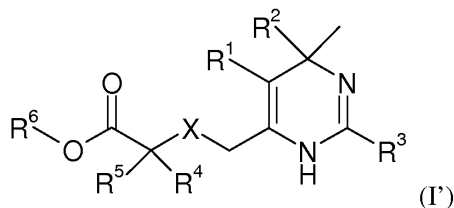
uno de R^4 y R^5 es hidrógeno o metilo, y el otro uno con el átomo de carbono al cual se une y $-NR^7$ forman



- 5 M es metoxycarbonilo, carboxi, dimetilaminoetoxycarbonilo, aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilaminocarbonilo, metilsulfonilaminocarbonilo, 2-tiazolilaminocarbonilo, hidroximetilo, hidroxipropilo,

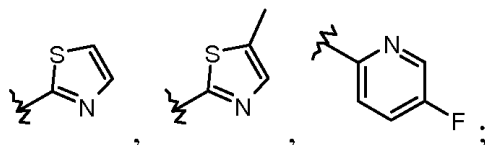


- 10 Otra realización de la presente invención es (xii) un compuesto de fórmula I' o una sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros tautómeros,



donde

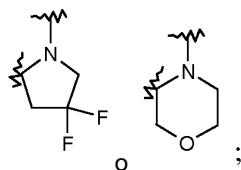
- 15 R^1 es alcoxycarbonilo C_{1-2} o ciano;
 R^2 es fenilo, que está sustituido por halógeno;
 R^3 es 2-tiazolilo que está no sustituido o sustituido por alquilo C_{1-6} o 2-piridinilo, que está sustituido por halógeno;
X es oxígeno o $-NR^7$;
 R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno; alquilo C_{1-6} y trifluoroalquilo C_{1-6} ; o
 R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al cual se unen, forman un cicloalquilo de 3 a 7 miembros; o
cuando X es $-NR^7$, uno de R^4 y R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y el otro uno con el átomo de carbono al cual se
une y $-NR^7$ forman juntos un morfolinilo; o pirrolidinilo sustituido por flúor;
 R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 R^7 es alquilo C_{1-6} ;
35 Otra realización de la presente invención es (xiii) un compuesto de fórmula I' o una sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros tautómeros, donde
 R^1 es metoxycarbonilo o ciano;
 R^2 es fenilo sustituido una vez o dos veces por flúor;
 R^3 es



X es oxígeno o -NR⁷;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno; metilo y trifluorometilo; o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al cual se unen forman un ciclopropilo, o cuando X es -NR⁷, uno de R⁴ y R⁵ es hidrógeno o metilo, y el otro uno con el átomo de carbono al cual se une y -NR⁷



5

R⁶ es hidrógeno o metilo;

R⁷ es metilo.

Otra realización de la presente invención es (xiv) un compuesto de fórmula I' o una sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros tautómeros, donde

10

R¹ es alcoxycarbonilo C₁₋₂;

R² es fenilo que está sustituido por halógeno;

R³ es 2-tiazolilo,

15

X es oxígeno,

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno; alquilo C₁₋₆ y trifluoroalquilo C₁₋₆;

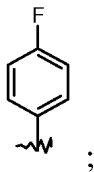
R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

Otra realización más de la presente invención es (xv) un compuesto de fórmula I' o una sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros tautómeros, donde

20

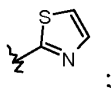
R¹ es metoxycarbonilo;

R² es



25

R³ es



30

X es oxígeno;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno; metilo y trifluorometilo;

R⁶ es hidrógeno o metilo.

35

Otra realización más de la presente invención es (xvi) un compuesto de fórmula I' o una sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros tautómeros, donde

R¹ es alcoxycarbonilo C₁₋₂;

40

R² es fenilo que está sustituido por halógeno;

R³ es 2-tiazolilo,

X es N-alquilo C₁₋₆;

45

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al cual se unen, forman un cicloalquilo de 3 a 7 miembros;

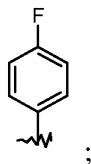
R⁶ es hidrógeno.

50

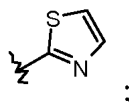
Otra realización de la presente invención es (xvii) un compuesto de fórmula I' o una sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros tautómeros, donde

R¹ es metoxycarbonilo;

R² es



5 R³ es



X es -NCH₃;

10 R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al cual se unen, forma ciclopropilo;

R⁶ es hidrógeno.

15 Otra realización más de la presente invención es (xviii) un compuesto de fórmula I' o una sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros tautómeros, donde

R¹ es alcoxycarbonilo C₁₋₂ o ciano;

R² es fenilo que está sustituido por halógeno;

R³ es 2-tiazolilo, o 2-piridinilo, que está sustituido por halógeno;

20 X es -NR⁷;

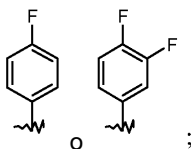
uno de R⁴ y R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y el otro uno con el átomo de carbono al cual se une y -NR⁷ forman juntos un morfolinilo;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

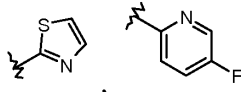
25 Otra realización de la presente invención es (xix) un compuesto de fórmula I' o una sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros tautómeros, donde

R¹ es metoxycarbonilo o ciano;

30 R² es

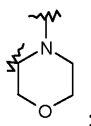


R³ es



35

uno de R⁴ y R⁵ es hidrógeno o metilo, y el otro uno con el átomo de carbono al cual se une y -NR⁷ forman



40

R⁶ es hidrógeno o metilo.

Otra realización adicional de la presente invención es (xx) un compuesto de fórmula I' o una sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros tautómeros, donde

45

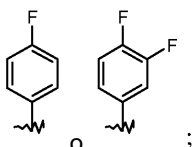
R¹ es alcoxycarbonilo C₁₋₂ o ciano;

R² es fenilo que está sustituido por halógeno;

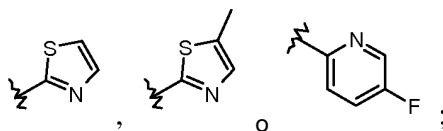
R^3 es 2-tiazolilo que está no sustituido o sustituido por alquilo C_{1-6} o 2-piridinilo, que está sustituido por halógeno;
 X es $-NR^7$;
 uno de R^4 y R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y el otro uno con el átomo de carbono al cual se une y $-NR^7$ forman
 juntos un pirrolidinilo que está sustituido por flúor;
 R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

Otra realización más de la presente invención es (xxi) un compuesto de fórmula I' o una sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros tautómeros, donde

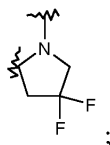
R^1 es metoxycarbonilo o ciano;
 R^2 es



R^3 es



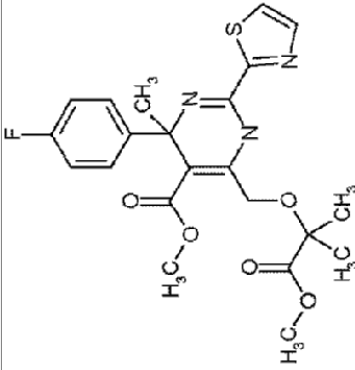
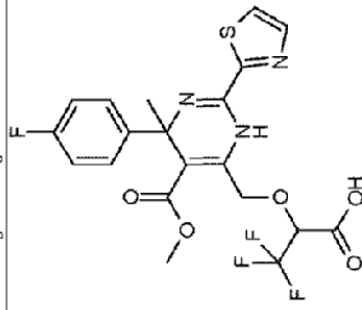
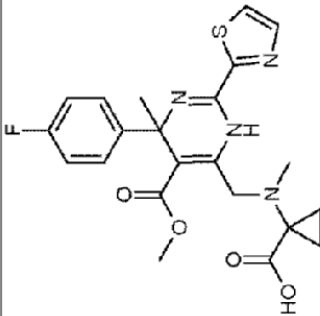
X es $-NR^7$;
 uno de R^4 y R^5 es hidrógeno o metilo, y el otro uno con el átomo de carbono al cual se une y $-NR^7$ forman



R^6 es hidrógeno o metilo.

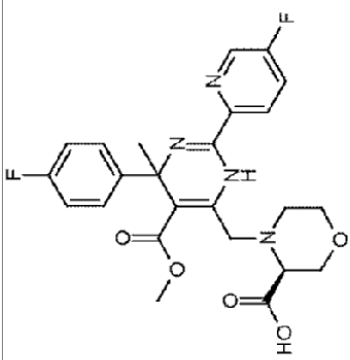
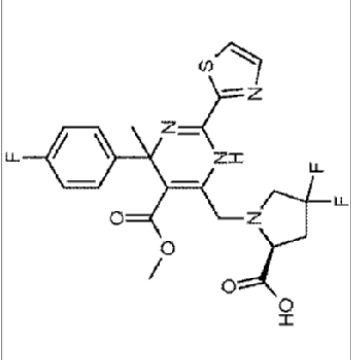
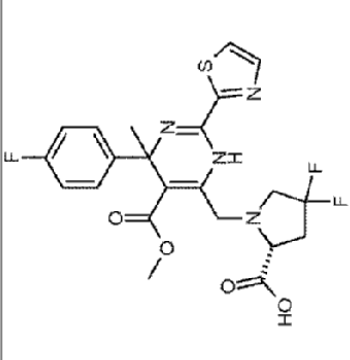
Los compuestos particulares de fórmula I, incluyendo sus datos de actividad, los datos de RMN y MS se resumen en las Tablas 1 y 2 siguientes.

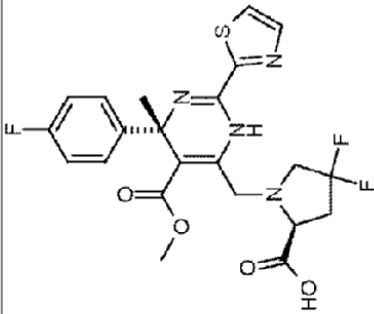
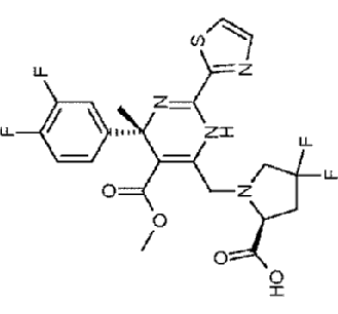
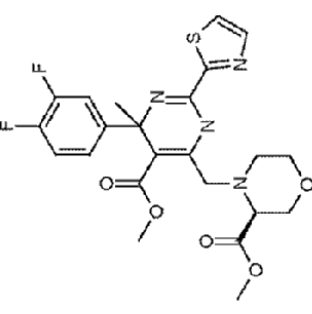
Tabla 1: Estructura nombre y datos de actividad de los compuestos concretos

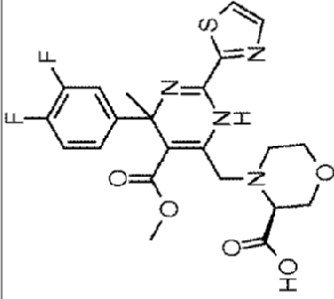
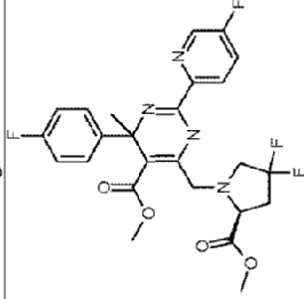
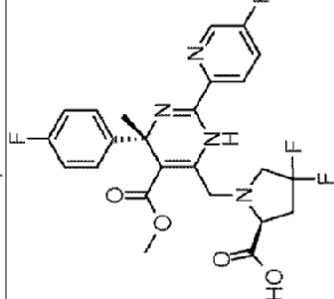
Ejemplo N°	Estructura	Nombre	HepDe19 CE50 (μM)	CC50 (μM)
1		Éster metílico del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-6-(1-metoxycarbonil-1-metil-etoximetil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	26,29	>100
2		Éster metílico del ácido 6-(1-carboxi-2,2,2-trifluoro-etoximetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	24,43	>100
3		Éster metílico del ácido 6-[[[1-carboxi-ciclopropil)-metil-amino]-metil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	21,31	>100

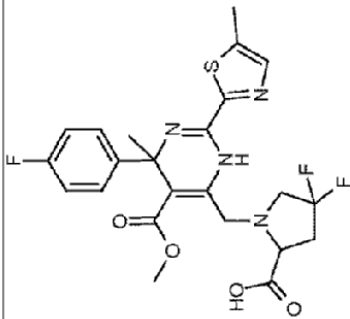
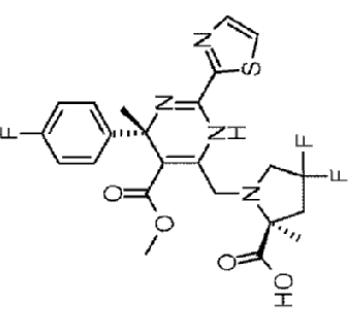
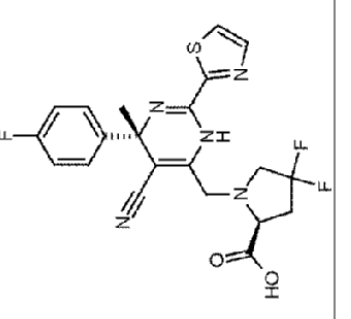
Ejemplo N°	Estructura	Nombre	HepDe19 CE50 (µM)	CC50 (µM)
4		Ácido 4-[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-3-carboxílico	1,46	>100
5		Éster metílico del ácido 4-[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-(S)-3-carboxílico	0,7	>100
6		4-[6-(4-Fluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-(S)-3-carboxílico	1,2	>100

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	HepDe19 CE50 (µM)	CC50 (µM)
7		(S)-4-[6-(4-Fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-6-metil-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]- morfolina-(S)-3-carboxílico	0,77	>100
8		(S)-4-[6-(4-Fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-6-metil-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]- morfolina-(R)-3-carboxílico	3,01	>100
9		4-[6-(4-Fluoro-fenil)-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metoxicarbonil-6-metil-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-(R)-3-carboxílico	4,18	>100

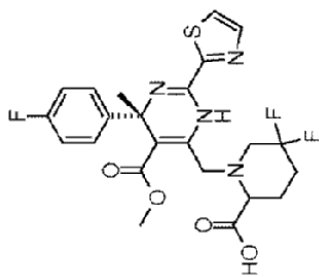
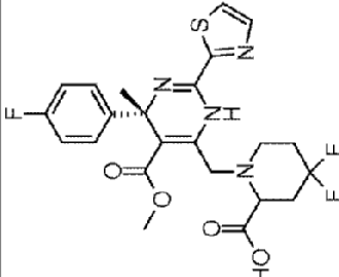
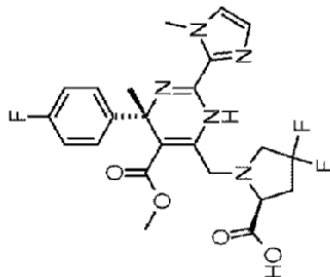
Ejemplo N°	Estructura	Nombre	HepDe19 CE50 (μM)	CC50 (μM)
10		4-[6-(4-Fluoro-fenil)-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metoxycarbonil-6-metil-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-(S)-3-carboxílico	7,04	>100
11		Éster metílico del ácido 6-(2-(S)-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	0,46	95,5
12		Éster metílico del ácido 6-(2-(R)-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	6,59	82

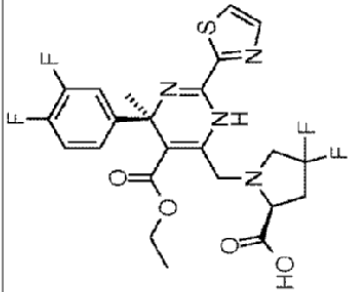
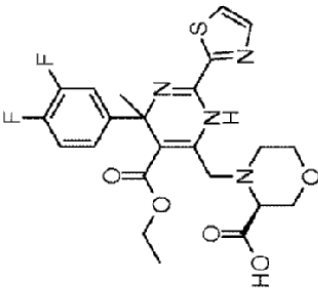
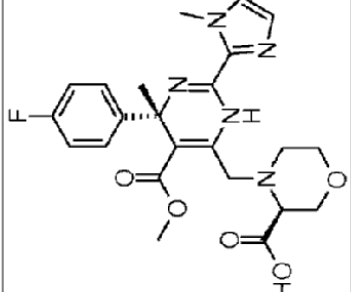
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	HepDe19 CE50 (µM)	CC50 (µM)
13		Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	0,15	>100
14		Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	0,2	>100
15		Éster metílico del ácido 4-[(S)-6-(3,4-difluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-3-carboxílico	0,56	>100

Ejemplo N°	Estructura	Nombre	HepDe19 CE50 (μM)	CC50 (μM)
16		Ácido 4-[6-(3,4-fluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-3-carboxílico	0,25	>100
17		Éster metílico del ácido 6-(4,4-difluoro-2-metoxycarbonil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-4-metil-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	0,59	90
18		Éster metílico del ácido 6-(2-carboxy-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-4-metil-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	0,57	25

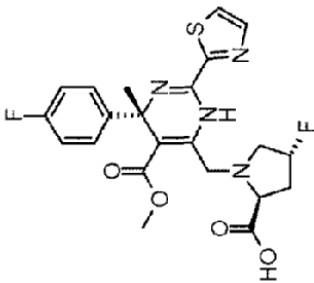
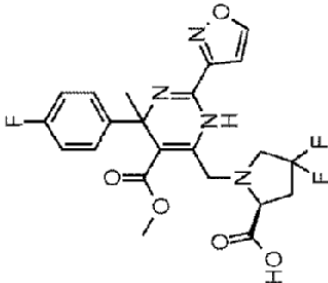
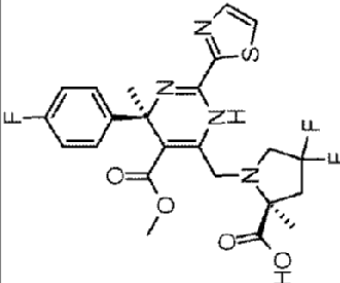
Ejemplo N°	Estructura	Nombre	HepDe19 CE50 (μM)	CC50 (μM)
19		Éster metílico del ácido 6-(2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-(5-metil-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	16,7	>100
20		Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	2,8	>100
21		Ácido (S)-1-[(S)-5-ciano-6-(4-fluoro-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxílico	21	>100

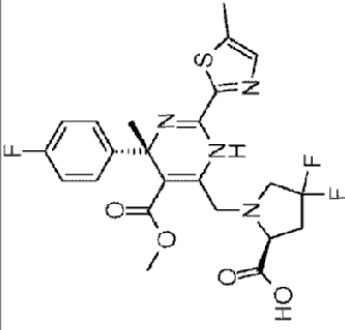
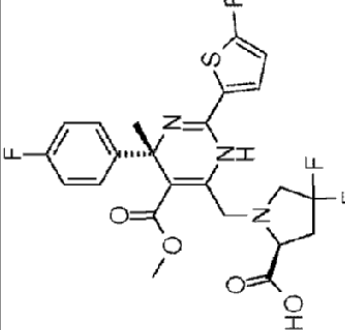
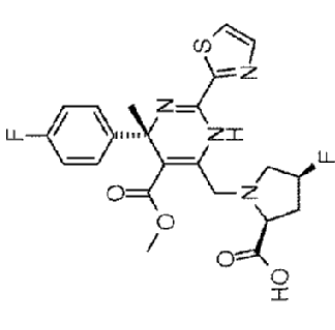
Ejemplo N°	Estructura	Nombre	HepDe19 CE50 (μM)	CC50 (μM)
22		Ácido (S)-4-[(S)-5-ciano-6-(3,4-difluoro-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-3-carboxílico	20,4	>100
23		Ácido (S)-1-[(S)-5-ciano-6-(3,4-difluoro-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxílico	7	>100
24		Éster etílico del ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	0,8	100

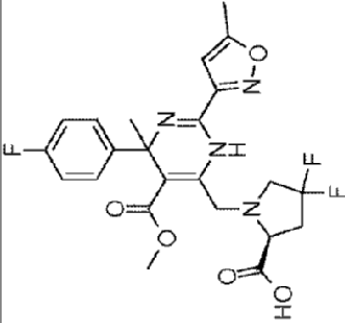
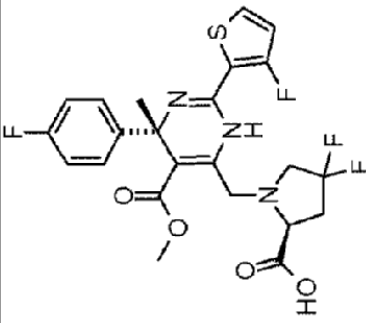
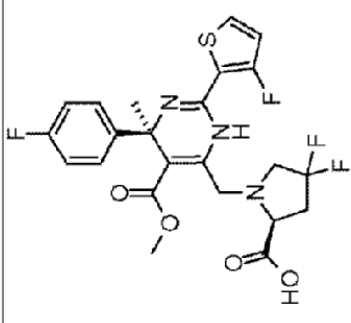
Ejemplo N°	Estructura	Nombre	HepDe19 CE50 (μM)	CC50 (μM)
25		Éster metílico del ácido (S)-6-(2-carboxi-5,5-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	1,09	100
26		Éster metílico del ácido (S)-6-(2-carboxi-5,5-difluoro-piperidin-1-ilmetil)4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	1,97	100
27		Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	2,72	55,8

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	HepDe19 CE50 (µM)	CC50 (µM)
28		Éster etílico del ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	7,48	100
29		Ácido (S)-4-[6-(3,4-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-3-carboxílico	3,98	100
30		(S)-4-[(S)-6-(4-Fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-3-carboxílico	6,77	100

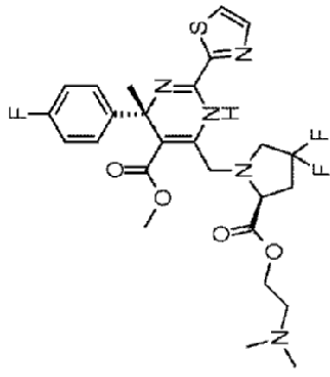
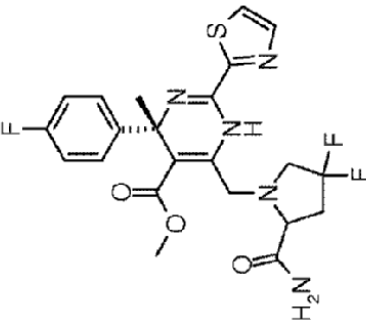
Ejemplo N°	Estructura	Nombre	HepDe19 CE50 (μM)	CC-50 (μM)
31		Éster metílico del ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	1,67	100
32		Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	0,13	75
33		Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-2-(5-cloro-tiazol-2-il)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	2,07	80

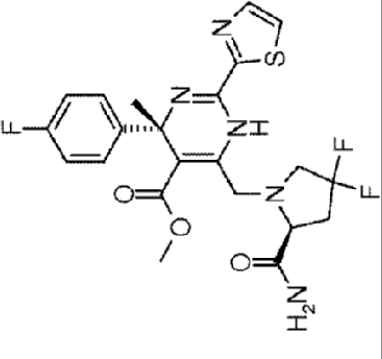
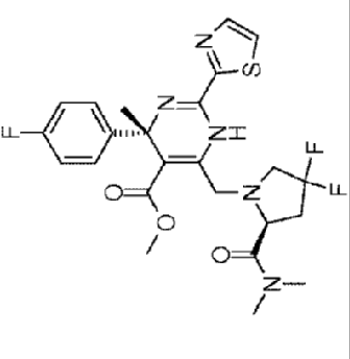
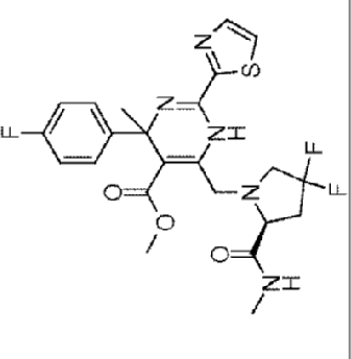
Ejemplo N°	Estructura	Nombre	HepDe19 CE50 (μM)	CC50 (μM)
34		Éster metílico del ácido (S)-6-((2S,4R)-2-carboxi-4-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	2,84	100
35		Éster metílico del ácido 6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-2-isoxazol-3-il-4-metil-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	15	100
36		Éster metílico del ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	7,49	100

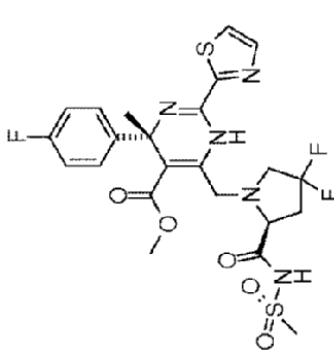
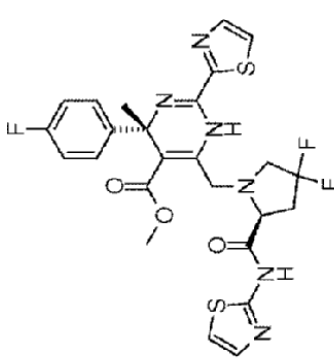
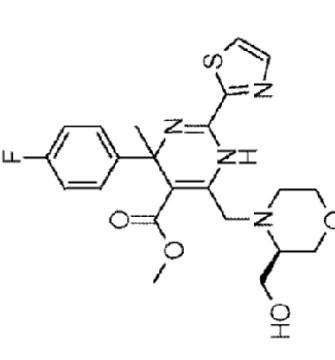
Ejemplo N°	Estructura	Nombre	HepDe19 CE50 (μM)	CC50 (μM)
37		Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-(5-metil-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	0,47	85
38		Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-2-(5-fluoro-tiofen-2-il)-4-metil-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	2,03	
39		Éster metílico del ácido (S)-6-((2S,4S)-2-carboxi-4-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	10,5	100

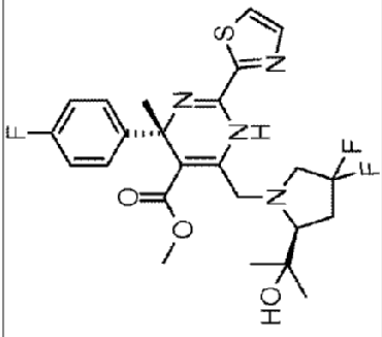
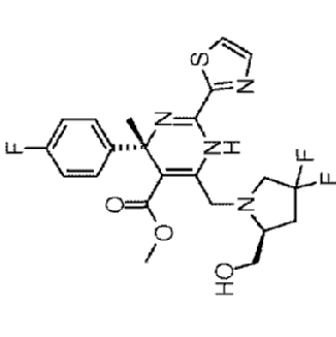
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	HepDe19 CE50 (µM)	CC50 (µM)
40		Éster metílico del ácido 6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-(5-metil-isoxazol-3-il)-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	5,39	100
41		Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-2-(3-fluoro-tiofen-2-il)-4-metil-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	0,285	100
42		Éster metílico del ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-2-(3-fluoro-tiofen-2-il)-4-metil-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	6,81	100

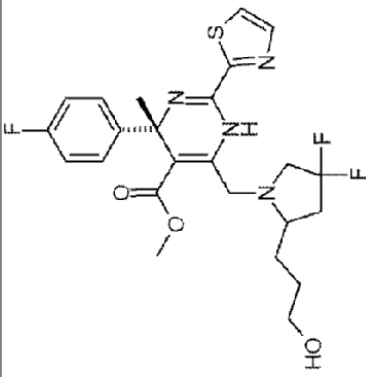
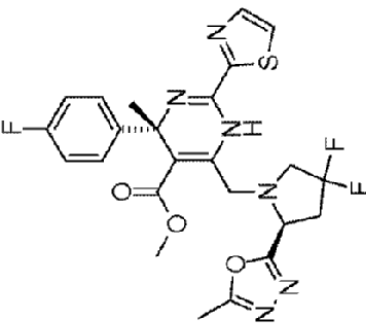
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	HepDe19 CE50 (µM)	CC50 (µM)
43		Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-2-(4-fluoro-tiofen-2-il)-4-metil-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	0,131	100
44		Éster metílico del ácido (S)-6-[[Carboximetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	21,5	100
45		Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-4,4-difluoro-2-metoxycarbonil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	0,783	100

Ejemplo N°	Estructura	Nombre	HepDe19 CE50 (μM)	CC50 (μM)
46		Éster metílico del ácido (S)-6-[(S)-2-(2-dimetilamino-etoxicarbonil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	2,13	100
47		Éster metílico del ácido (S)-6-(2-carbamoil-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	0,048	100

Ejemplo N°	Estructura	Nombre	HepDe19 CE50 (μM)	CC50 (μM)
48		Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-carbamoyl-4,4-difluoro-pyrrolidin-1-ylmetil)-4-(4-fluorofenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	0,08	100
49		Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-dimetilcarbamoyl-4,4-difluoro-pyrrolidin-1-ylmetil)-4-(4-fluorofenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	0,29	100
50		Éster metílico del ácido 6-((S)-4,4-Difluoro-2-metilcarbamoyl-pyrrolidin-1-ylmetil)-4-(4-fluorofenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	0,606	100

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	HepDe19 CE50 (µM)	CC50 (µM)
51		Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-4,4-difluoro-2-metanosulfonilaminocarbonil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	18,16	90
52		Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-4,4-difluoro-2-(tiazol-2-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	5,426	4,07
53		Éster metílico del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-6-((R)-3-hidroximetil-morfolin-4-ilmetil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	1,75	100

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	HepDe19 CE50 (µM)	CC50 (µM)
54		Éster metílico del ácido (S)-6-[(S)-4,4-difluoro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	0,7	50,4
55		Éster metílico del ácido (S)-6-[(S)-4,4-difluoro-2-hidroxi-metil-carbonil-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	0,067	100

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	HepDe19 CE50 (µM)	CC50 (µM)
56		Éster metílico del ácido (S)-6-[4,4-difluoro-2-(3-hidroxi-propil)-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	0,66	90
57		Éster metílico del ácido (S)-6-[(S)-4,4-difluoro-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	1,558	100

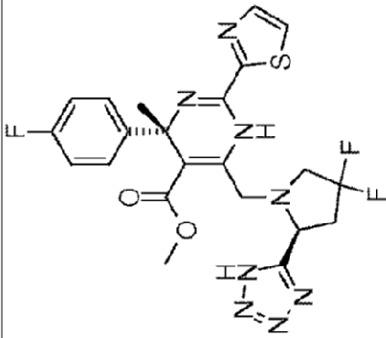
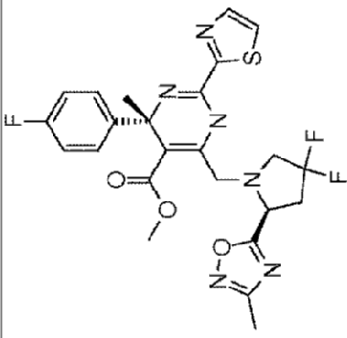
Ejemplo N°	Estructura	Nombre	HepDe19 CE50 (μM)	CC50 (μM)
58		Éster metílico del ácido (S)-6-[(S)-4,4-difluoro-2-(1H-tetrazol-5-yl)-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	1,017	100
59		Éster metílico del ácido (S)-6-[(S)-4,4-difluoro-2-(3-metil-1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico	1,238	65,3

Tabla 2: Datos de RMN y MS de compuestos concretos

Ejemplo N°	Datos de RMN 1H	PM
1	RMN 1H (MeOD-d ₄ , 400MHz), 7,95 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,04 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 4,71-4,62 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,57 (s, 6H).	MS: calculado 462 (MH+), esp 462 (MH+).
2	RMN 1H (MeOD-d ₄ , 400MHz), 7,94 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 2H), 4,85-4,78 (m, 2H), 4,40-4,37 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).	MS: calculado 488 (MH+), esp 488 (MH+).
3	RMN 1H (MeOD-d ₄ , 400MHz), 8,12 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,15 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 4,30 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,52-1,51 (m, 2H), 1,38-1,37 (m, 2H).	MS: calculado 459 (MH+), esp 459 (MH+).
4	RMN 1H (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 8,10 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,15-7,12 (m, 2H), 4,32-4,31 (m, 2H), 4,18-4,14 (m, 2H), 3,99-3,72 (m, 3H), 3,51-3,49 (m, 4H), 3,02 (m, 1H), 2,11 (d, 3H).	MS: calculado 475 (MH+), esp 475 (MH+).
5	RMN 1H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7,95 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,03 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 4,05-3,87 (m, 4H), 3,78-3,71 (m, 5H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,52-2,42 (m, 1H), 1,99 (s, 3H).	MS: calculado 489 (MH+),
6	RMN 1H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7,95 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,03 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 4,35-4,21 (m, 2H), 4,17-4,05 (m, 2H), 3,96-3,84 (m, 2H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,58-3,47 (m, 4H), 2,97-2,89 (m, 1H), 1,99 (s, 3H).	MS: calculado (MH+) 475 esp (MH+) 475.
7	RMN 1H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8,07 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,13 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 4,31 (s, 2H), 4,17-4,05 (m, 2H), 3,96-3,84 (m, 3H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,09 (s, 3H).	MS: calculado (MH+) 475 esp (MH+) 475.
8	RMN 1H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8,07 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,13 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 4,28 (dd, 2H, J ₁ = 33,4 Hz, J ₂ = 16,4 Hz), 4,17-4,05 (m, 2H), 3,96-3,84 (m, 3H), 3,62-3,50 (m, 4H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,09 (s, 3H).	MS: calculado (MH+) 475 esp (MH+) 475.
9	RMN 1H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8,60 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 8,53-8,50 (m, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 2H), 4,11-4,01 (m, 3H), 3,99-3,97 (m, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,59-3,56 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,44-3,38 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,05 (s, 3H).	MS: calculado (MH+) 487 esp (MH+) 487.
10	RMN 1H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8,60 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 8,55-8,53 (m, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 2H), 4,17-4,08 (m, 3H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,60-3,58 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,44-3,38 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,06 (s, 3H).	MS: calculado (MH+) 487 esp (MH+) 487.
11	RMN 1H (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 8,15-8,15 (m, 2H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 4,16-3,90 (m, 3H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,51 (d, 3H), 3,25-3,20 (m, 1H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,63-2,61 (m, 1H), 2,15 (d, 3H).	MS: calculado 495 (MH+), esp 495 (MH+).
12	RMN 1H (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 7,96 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 4,00-3,95 (m, 3H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,20-3,18 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,95 (s, 3H).	MS: calculado 495 (MH+), esp 495 (MH+).
13	RMN 1H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8,21 (s, 2H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 2H), 4,16 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,02 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 3,93 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 3,72-3,61 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,29-3,19 (m, 1H), 2,91-2,78 (m, 1H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,17 (s, 3H).	MS: calculado (MH+) 495 esp (MH+) 495.
14	RMN 1H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8,11 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 4,15 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,02-3,98 (m, 2H), 3,74-3,61 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,91-2,78 (m, 1H), 2,65-2,49 (m, 1H), 2,08 (s, 3H).	MS: calculado (MH+) 513,1, esp (MH+) 513,1

ES 2 575 398 T3

Ejemplo N°	Datos de RMN 1H	PM
15	RMN 1H (MeOD-d4, 400 MHz), 8,17 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,62-7,53 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,37-7,25 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 2H), 4,10-4,06 (m, 2H), 3,96-3,94 (m, 1H), 3,89-3,86 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,50-3,40 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,08 (s, 3H).	MS: calculado (MH+) 507, esp (MH+) 507
16	RMN 1H (MeOD-d4, 400 MHz), 8,06 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 4,39-4,28 (m, 2H), 4,15-4,12 (m, 2H), 3,58-3,50 (m, 4H), 3,05-3,01 (m, 1H), 2,05 (s, 3H).	MS: calculado (MH+) 493 esp (MH+) 493.
17	RMN 1H (MeOD-d4, 400 MHz), 8,80 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 8,43-8,40 (m, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 2H), 4,16-3,94 (m, 3H), 3,84-3,83 (m, 3H), 3,61-3,55 (m, 4H), 3,22-3,18 (m, 1H), 2,91-2,78 (m, 1H), 3,61-3,48 (m, 1H), 2,24-2,21 (m, 3H).	MS: calculado (MH+) 521 esp (MH+) 521.
18	RMN 1H (MeOD-d4, 400 MHz), 8,77 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 8,46-8,42 (m, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,23-7,19 (m, 2H), 4,16 (d, 1H, J = 16 Hz), 3,98 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,88 (d, 1H, J = 16 Hz), 3,60-3,56 (m, 4H), 3,28-3,15 (m, 1H), 2,93-1,79 (m, 1H), 2,58-44 (m, 1H), 2,21 (s, 3H).	MS: calculado (MH+) 507 esp (MH+) 507.
19	RMN 1H (400 MHz, MeOH-d4) 7,87 (s, 1 H), 7,47 - 7,51 (m, 2 H), 7,01 - 7,06 (m, 2 H), 3,92 - 4,30 (m, 2 H), 3,49 (s, 3 H), 3,40 (m, 2H), 2,35 - 2,90 (m, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 1,85 (s, 3 H),	MS: calculado (MH+) 509 esp (MH+) 509.
20	RMN 1H (400 MHz, MeOH-d4) 8,02 - 8,18 (m, 2 H), 7,54 - 7,65 (m, 2 H), 7,08 - 7,20 (m, 2 H), 3,88 - 4,14 (m, 2 H), 3,49 (s, 3 H), 2,75 - 2,90 (m, 2 H), 2,41 - 2,57 (m, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 1,56 (s, 3 H),	MS: calculado (MH+) 509 esp (MH+) 509.
21	RMN 1H (MeOD-d4, 400 MHz), 7,98 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,14 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 3,92-3,74 (m, 3H), 3,49-3,41 (m, 1H), 3,18-3,08 (m, 1H), 2,81-2,69 (m, 1H), 2,55-2,49 (m, 1H), 1,89 (s, 3H).	MS: calculado (M++H) 462, esp (M++H) 462.
22	RMN 1H (MeOD-d4, 400 MHz), 8,03 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 4,16-4,01 (m, 4H), 3,96-3,82 (m, 3H), 3,43-3,37 (m, 1H), 2,93-2,86 (m, 1H), 1,92 (s, 3H).	MS: calculado (MH+) 460 esp (MH+) 460.
23	RMN 1H (MeOD-d4, 400 MHz), 7,98 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 3,92-3,74 (m, 3H), 3,49-3,41 (m, 1H), 3,18-3,08 (m, 1H), 2,81-2,69 (m, 1H), 2,52-2,46 (m, 1H), 1,86 (s, 3H).	MS: calculado (MH+) 480 esp (MH+) 480.
24	RMN 1H (MeOD-d4, 400 MHz), 7,95 (d, J = 3,01 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 3,26 Hz, 1 H), 7,37 (ddd, J = 12,17, 7,78, 1,88 Hz, 1 H), 7,28 (br. s., 1 H), 7,17 - 7,26 (m, 1 H), 3,85 - 4,06 (m, 4 H) 3,69 (t, J = 8,16 Hz, 1 H) 3,48 - 3,61 (m, 1 H) 2,99 - 3,18 (m, 1 H) 2,61 - 2,78 (m, 1 H) 2,39 - 2,58 (m, 1 H), 1,89 (s, 3 H) 1,04 (t, J = 7,03 Hz, 3 H),	MS: calculado (MH+) 527 esp (MH+) 527.
25	RMN 1H (MeOD-d4, 400 MHz), 8,25 (s, 2 H), 7,58 - 7,75 (m, 2 H), 7,19 (t, J = 8,66 Hz, 2 H), 3,93 - 4,19 (m, 2 H), 3,75 (d, J = 1,25 Hz, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 3,35-3,46 (m, 1 H), 2,88 - 3,10 (m, 1 H), 1,85 - 2,41 (m, 7 H),	MS: calculado (MH+) 509 esp (MH+) 509.
26	RMN 1H (MeOD-d4, 400 MHz), 7,97 (d, J = 3,01 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 3,01 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J = 8,66, 5,40 Hz, 2 H), 7,04 (t, J = 8,78 Hz, 2 H), 3,72 - 3,87 (m, 2 H), 3,44 (s, 3 H), 3,25 - 3,31 (m, 1 H), 3,14 (d, J = 12,05 Hz, 1 H), 2,47 - 2,60 (m, 1 H), 1,97 - 2,41 (m, 4 H), 1,89 (s, 3 H),	MS: calculado (MH+) 509 esp (MH+) 509.
27	RMN 1H (MeOD-d4, 400 MHz), 7,53 (dd, J = 8,66, 5,40 Hz, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 6,98 - 7,11 (m, 3 H), 3,77 - 3,96 (m, 5 H), 3,51 - 3,65 (m, 2 H), 3,46 (s, 3 H), 3,01 (td, J = 15,12, 11,42 Hz, 1 H), 2,64 (cd, J = 12,84, 8,16 Hz, 1 H), 2,32 - 2,50 (m, 1 H), 1,84 - 2,00 (m, 3 H),	MS: calculado (MH+) 492 esp (MH+) 492.

ES 2 575 398 T3

Ejemplo N°	Datos de RMN 1H	PM
28	RMN ¹ H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7,95 (d, J = 3,01 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 3,26 Hz, 1 H), 7,36 (ddd, J = 12,30, 7,78, 2,26 Hz, 1 H), 7,27 (br. s., 1 H), 7,21 (dd, J = 10,29, 8,28 Hz, 1 H), 3,80 - 4,02 (m, 4 H), 3,44 - 3,58 (m, 2 H), 2,87 (td, J = 15,56, 11,04 Hz, 1 H), 2,54 - 2,73 (m, 1 H), 2,35 - 2,52 (m, 1 H), 1,89 (s, 3 H), 1,03 (t, J = 7,03 Hz, 3 H),	MS: calculado (MH+) 527 esp (MH+) 527.
29	RMN ¹ H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8,10 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 7,99 - 8,06 (m, 1 H), 7,52 - 7,63 (m, 1 H), 7,44 (d, J = 7,03 Hz, 1 H), 7,22 - 7,38 (m, 1 H), 5,36 (t, J = 4,64 Hz, 1 H), 4,30 - 4,54 (m, 2 H), 4,09 - 4,22 (m, 3 H), 3,86 - 4,06 (m, 4 H), 3,55 - 3,73 (m, 1 H), 1,98 - 2,15 (m, 3 H), 0,92 (t, J = 6,78 Hz, 3 H),	MS: calculado (MH+) 507 esp (MH+) 507.
30	RMN ¹ H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7,52 (dd, J = 8,66, 5,40 Hz, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 6,98 - 7,11 (m, 3 H), 3,72 - 4,06 (m, 10 H), 3,48 (s, 3 H), 3,12 - 3,23 (m, 1 H), 2,61 (ddd, J = 11,54, 8,16, 3,14 Hz, 1 H), 1,93 (s, 3 H),	MS: calculado (MH+) 472 esp (MH+) 472.
31	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,01 - 7,12 (m, 2 H), 4,12 (d, J = 14,56 Hz, 1 H), 3,98 (dd, J = 9,79, 6,02 Hz, 1 H), 3,61 (d, J = 14,31 Hz, 1 H), 3,53 (d, J = 10,54 Hz, 1 H), 3,47 (s, 3 H), 3,12 (br. s., 1 H), 2,71 - 2,90 (m, 1 H), 2,50 - 2,67 (m, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 1,98 - 2,07 (m, 3 H),	MS: calculado (MH+) 509 esp (MH+) 509.
32	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz), 7,49 - 7,61 (m, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 7,05 - 7,13 (m, 2 H), 4,14 (d, J = 14,31 Hz, 1 H), 3,92 (dd, J = 9,66, 6,15 Hz, 1 H), 3,49 - 3,58 (m, 2 H), 3,47 (s, 3 H), 3,18 - 3,33 (m, 1 H), 2,81 (dd, J = 14,68, 9,66 Hz, 1 H), 2,57 (dd, J = 12,30, 6,02 Hz, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H),	MS: calculado (MH+) 509 esp (MH+) 509.
33	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz), 7,71 (s, 1 H), 7,41 - 7,58 (m, 2 H), 7,00 - 7,17 (m, 2 H), 4,12 - 4,21 (m, 1 H), 3,93 - 4,03 (m, 1 H), 3,70 - 3,78 (m, 1 H), 3,54 (s, 4 H), 3,15 - 3,30 (m, 1 H), 2,75 - 2,90 (m, 1 H), 2,52 - 2,69 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H),	MS: calculado (MH+) 529 esp (MH+) 529.
34	RMN ¹ H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7,93 - 8,01 (m, 1 H), 7,79 - 7,89 (m, 1 H), 7,55 - 7,67 (m, 2 H), 7,06 - 7,17 (m, 2 H), 5,45 - 5,58 (m, 1 H), 5,31 - 5,45 (m, 1 H), 3,81 - 4,12 (m, 2 H), 3,48 (s, 3 H), 2,70 - 2,94 (m, 2 H), 2,31 - 2,55 (m, 2 H), 1,96 - 2,10 (m, 3 H),	MS: calculado (MH+) 477 esp (MH+) 477.
35	RMN ¹ H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8,80 - 8,87 (m, 1 H), 7,48 - 7,59 (m, 2 H), 7,10 (s, 3 H), 3,77 - 4,10 (m, 3 H), 3,48 - 3,62 (m, 1 H), 3,46 (d, J = 4,27 Hz, 3 H), 3,00 - 3,23 (m, 1 H), 2,70 - 2,87 (m, 1 H), 2,42 - 2,64 (m, 1 H), 1,98 (d, J = 3,51 Hz, 3 H),	MS: calculado (MH+) 479 esp (MH+) 479.
36	RMN ¹ H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8,14 - 8,17 (m, 1 H), 8,10 - 8,13 (m, 1 H), 7,58 - 7,65 (m, 2 H), 7,11 - 7,19 (m, 2 H), 3,99 - 4,06 (m, 2 H), 3,52 (s, 4 H), 3,35 - 3,38 (m, 1 H), 2,75 - 2,89 (m, 1 H), 2,41 - 2,56 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 1,56 (s, 3 H),	MS: calculado (MH+) 509 esp (MH+) 509.
37	RMN ¹ H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7,62 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 5,40, 8,66 Hz, 2H), 7,05 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 8,28 Hz, 1H), 3,39 - 3,58 (m, 7H), 3,05 (d, J = 11,54 Hz, 1H), 2,68 (dd, J = 7,91, 13,18 Hz, 1H), 2,48 - 2,58 (m, 4H),	MS: calculado (MH+) 509 esp (MH+) 509.
38	RMN ¹ H (MeOD-d ₄ , 400MHz), 7,62 (t, J = 3,9 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J = 8,7, 5,4 Hz, 2 H), 7,02 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,59 (dd, J = 4,3, 1,8 Hz, 1 H), 3,86 (d, J = 14,3 Hz, 2 H), 3,75 (t, J = 6,5 Hz, 1 H), 3,41 - 3,62 (m, 6 H), 3,06 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,61 (dd, J = 16,1, 7,5 Hz, 1 H), 2,26 - 2,45 (m, 1 H),	MS: calculado (MH+) 512 esp (MH+) 512.
39	RMN ¹ H (MeOD-d ₄ , 400MHz), 7,96 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 2 H), 7,13 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 5,29 - 5,52 (m, 1 H), 4,62 (d, J = 14,1 Hz, 1 H), 4,39 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 4,08 - 4,27 (m, 2 H), 3,44 - 3,69 (m, 5 H), 2,54 - 2,97 (m, 3 H),	MS: calculado (MH+) 477 esp (MH+) 477.
40	RMN ¹ H (MeOD-d ₄ , 400MHz), 7,51 (dd, J = 8,2, 5,4 Hz, 2 H), 7,06 (c, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,61 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 3,72 - 3,96 (m, 2 H), 3,40 - 3,63 (m, 6 H), 2,82 - 3,12 (m, 2 H), 2,57 - 2,76 (m, 1 H), 2,35 - 2,52 ppm (m, 5 H),	MS: calculado (MH+) 493 esp (MH+) 493.

Ejemplo N°	Datos de RMN 1H	PM
41	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz), 7,53 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,85 (d, 1H, <i>J</i> = 5,6 Hz), 4,08 (d, 1H, <i>J</i> = 14,2 Hz), 3,86 (1H, m), 3,57 (d, 1H, <i>J</i> = 14,2 Hz), 3,50 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,20 (1H, m), 2,77 (1H, m), 2,54 (1H, m), 1,97 (3H, s).	MS: calculado (MH+) 512 esp (MH+) 512.
42	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz), 7,52 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,84 (d, 1H, <i>J</i> = 5,6 Hz), 4,05 (d, 1H, <i>J</i> = 14,2 Hz), 3,91 (m, 1H), 3,64 (d, 1H, <i>J</i> = 14,2 Hz), 3,47 (m, 1H), 3,45 (3H, s), 3,10 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 1,98 (s, 3H).	MS: calculado (MH+) 512 esp (MH+) 512.
43	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz), 7,70 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,00 (m, 3H), 4,07 (d, 1H, <i>J</i> = 15,0 Hz), 3,72 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,54-3,34 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,01 (s, 3H).	MS: calculado (MH+) 512 esp (MH+) 512.
44	RMN ¹ H (MeOD-d ₄ , 400 MHz) 7,95 (d, <i>J</i> = 3,26 Hz, 1 H), 7,75 (d, <i>J</i> = 3,26 Hz, 1 H), 7,44 - 7,54 (m, 2 H), 7,05 (t, <i>J</i> = 8,78 Hz, 2 H), 3,90 - 4,09 (m, 2H), 3,63 (s, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 1,91 (s, 3 H),	MS: calculado (MH+) 501 esp (MH+) 501.
45	RMN ¹ H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8,23 (d, <i>J</i> = 0,75 Hz, 2 H), 7,61 - 7,70 (m, 2 H) 7,19 (t, <i>J</i> = 8,66 Hz, 2 H), 4,06 - 4,16 (m, 1 H), 4,02 (t, <i>J</i> = 8,03 Hz, 1H), 3,92 (d, <i>J</i> = 15,81 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,59 (d, <i>J</i> = 10,79 Hz, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 3,12 - 3,28 (m, 1 H), 2,72 - 2,89 (m, 1 H), 2,43 - 2,61 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H),	MS: calculado (MH+) 509 esp (MH+) 509.
46	RMN ¹ H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7,94 (d, <i>J</i> = 3,01 Hz, 1 H), 7,74 (d, <i>J</i> = 3,01 Hz, 1 H), 7,49 (br. s., 2 H), 7,05 (t, <i>J</i> = 8,78 Hz, 2 H), 4,33 (t, <i>J</i> = 5,65 Hz, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,42 - 3,56 (m, 5 H), 2,66 - 2,82 (m, 4 H), 2,33 (s, 6 H), 1,90 (s, 3 H),	MS: calculado (MH+) 566 esp (MH+) 566.
47	RMN ¹ H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7,95 (br. s., 1 H) 7,69 - 7,84 (m, 1 H) 7,61 (dd, <i>J</i> = 8,28, 5,52 Hz, 1 H) 7,48 (dd, <i>J</i> = 8,03, 5,52 Hz, 1 H) 6,99 - 7,17 (m, 2 H) 3,39 - 3,88 (m, 6 H) 2,91 - 3,30 (m, 2 H) 2,62 - 2,86 (m, 1 H) 2,22 - 2,53 (m, 1 H) 1,81 - 2,02 (m, 3 H),	MS: calculado (MH+) 494 esp (MH+) 494.
48	RMN ¹ H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8,13 - 8,00 (m, 1 H) 7,98 - 7,82 (m, 1 H) 7,59 (br. s., 2 H), 7,13 (s, 2 H) 3,96 - 3,82 (m, 1 H) 3,80 - 3,64 (m, 2 H) 3,62 - 3,44 (m, 4 H) 3,24 - 3,07 (m, 1 H) 2,84 - 2,66 (m, 1 H) 2,49 - 2,26 (m, 1 H), 2,02 (s, 3 H),	MS: calculado (MH+) 494 esp (MH+) 494,1.
49	RMN ¹ H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8,10-7,98 (m, 1 H) 7,94 - 7,76 (m, 1 H) 7,62 - 7,43 (m, 2 H), 7,10 (s, 2 H), 4,27 (s, 1 H), 3,95 (s, 1 H) 3,76 - 3,53 (m, 2 H), 3,47 (s, 3 H), 3,09 (s, 4 H), 3,00 (s, 3 H) 2,91 - 2,75 (m, 1 H) 2,43 - 2,21 (m, 1 H), 1,97 (s, 3 H),	MS: calculado (MH+) 522 esp (MH+) 522,0.
50	RMN ¹ H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8,05 - 7,89 (m, 1 H) 7,87 - 7,69 (m, 1 H) 7,66 - 7,33 (m, 2 H) 7,07 (br. s., 2 H) 3,92 - 3,59 (m, 3 H) 3,57 - 3,39 (m, 4 H) 3,27 - 2,95 (m, 1 H) 2,90 - 2,58 (m, 4 H) 2,39 - 2,23 (m, 1 H) 2,02 - 1,77 (m, 3 H),	MS: calculado (MH+) 508 esp (MH+) 508,2.
51	RMN ¹ H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8,14 - 8,03 (m, 1 H) 8,00 - 7,91 (m, 1 H) 7,65 - 7,51 (m, 2 H), 7,11 (s, 2 H) 4,03 - 3,81 (m, 3 H), 3,63 (d, <i>J</i> = 11,04 Hz, 1 H), 3,50 (s, 3 H) 3,28 - 3,10 (m, 1 H) 2,91 - 2,73 (m, 1 H), 2,68 (s, 3 H), 2,49 (qd, <i>J</i> = 14,01, 7,15 Hz, 1 H), 2,06 (s, 3 H),	MS: calculado (MH+) 572 esp (MH+) 572,2.
52	RMN ¹ H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8,00-7,84 (m, 1 H) 7,82 - 7,62 (m, 1 H) 7,60 - 7,29 (m, 3 H) 7,13 (br. s., 1 H) 7,03 (br. s., 2 H) 4,10 - 3,76 (m, 3 H) 3,72 - 3,55 (m, 1 H), 3,45 (s, 3 H) 3,25 - 3,08 (m, 1 H) 2,95 - 2,73 (m, 1 H) 2,63 - 2,35 (m, 1 H) 1,97 - 1,64 (m, 3 H),	MS: calculado (MH+) 577 esp (MH+) 577,3.
53	RMN ¹ H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7,86 - 8,06 (m, 2 H) 7,63 (dd, <i>J</i> = 8,53, 5,27 Hz, 2 H) 7,13 (t, <i>J</i> = 8,16 Hz, 2 H) 4,41 - 4,73 (m, 2 H) 4,02 - 4,24 (m, 2 H) 3,87 - 3,98 (m, 3 H) 3,72-3,65 (m, 2 H) 3,35 - 3,55 (m, 5 H), 2,09 (d, <i>J</i> = 4,52 Hz, 3 H),	MS: calculado (MH+) 461 esp (MH+) 461.
54	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz), 7,81 - 7,91 (m, 1 H), 7,38 - 7,66 (m, 3 H), 7,03 (br. s., 2 H), 4,10 - 4,28 (m, 1 H), 3,88 - 4,09 (m, 1 H), 3,45 - 3,59 (m, 3 H), 3,29 - 3,45 (m, 1 H), 3,23 (t, <i>J</i> = 8,41 Hz, 1 H), 2,87 - 3,09 (m, 1 H), 2,41 (dd, <i>J</i> = 14,31, 7,28 Hz, 1 H), 2,19 (s, 1 H), 1,86 - 2,00 (m, 3 H), 1,18 - 1,33 (m, 6 H),	MS: calculado (MH+) 509 esp (MH+) 509.

Ejemplo N°	Datos de RMN 1H	PM
55	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz), 7,86 (d, 1H, <i>J</i> = 3,1 Hz), 7,52 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,98 (s, 3H).	MS: calculado (MH+) 481 esp (MH+) 481.
56	RMN ¹ H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7,95 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,05 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 3,96 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 3,74 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 3,58 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,98-2,85 (m, 2H), 2,57-2,45 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,63-1,49 (m, 3H).	MS: calculado (MH+) 509 esp (MH+) 509.
57	RMN ¹ H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7,97 (br. s., 1 H) 7,83 - 7,68 (m, 1 H) 7,44 (br. s., 2 H) 7,03 (br. s., 2 H) 4,55 - 4,37 (m, 1 H), 3,97 (d, <i>J</i> = 3,26 Hz, 2 H) 3,67 - 3,53 (m, 1 H), 3,45 (s, 3 H) 3,27 - 3,13 (m, 1 H) 2,96 - 2,66 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 1,84 (s, 3 H).	MS: calculado (MH+) 533 esp (MH+) 533,2.
58	RMN ¹ H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8,02 - 7,92 (m, 1 H), 7,77 (d, <i>J</i> = 3,01 Hz, 1 H) 7,48 (dd, <i>J</i> = 8,53, 5,27 Hz, 2 H) 7,05 (t, <i>J</i> = 8,66 Hz, 2 H) 4,50 (t, <i>J</i> = 8,28 Hz, 1 H) 3,72 - 3,57 (m, 2 H), 3,41 (s, 3 H) 3,24 - 3,08 (m, 2 H), 2,80 (td, <i>J</i> = 15,75, 7,15 Hz, 2 H), 1,85 (s, 3 H).	MS: calculado (MH+) 519 esp (MH+) 519,1.
59	RMN ¹ H (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7,95 (d, <i>J</i> = 3,01 Hz, 1 H), 7,74 (d, <i>J</i> = 3,26 Hz, 1 H) 7,47 (dd, <i>J</i> = 8,66, 5,40 Hz, 2 H) 7,04 (t, <i>J</i> = 8,78 Hz, 2 H) 4,53 (t, <i>J</i> = 7,91 Hz, 1 H), 3,95 (d, <i>J</i> = 8,53 Hz, 2 H), 3,60 (d, <i>J</i> = 10,79 Hz, 1 H) 3,50 - 3,39 (m, 3 H) 3,26 (br. s., 1 H) 2,99 - 2,85 (m, 1 H) 2,78 - 2,64 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H) 1,90 - 1,81 (m, 3 H).	MS: calculado (MH+) 533 esp (MH+) 533,2.

Los compuestos más particulares de fórmula I incluyen los siguientes:

- 5 Ácido 4-[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-3-carboxílico;
- Ácido 4-[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-(*S*)-3-carboxílico;
- 10 Ácido (*S*)-4-[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-(*S*)-3-carboxílico;
- Ácido (*S*)-4-[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-(*R*)-3-carboxílico;
- 15 Ácido 4-[6-(4-fluoro-fenil)-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metoxycarbonil-6-metil-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-(*R*)-3-carboxílico;
- 20 Ácido 4-[6-(4-fluoro-fenil)-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metoxycarbonil-6-metil-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-(*S*)-3-carboxílico;
- Éster metílico del ácido 6-(2-(*S*)-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 25 Éster metílico del ácido 6-(2-(*R*)-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- Éster metílico del ácido (*S*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 30 Éster metílico del ácido (*S*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 35 Ácido 4-[6-(3,4-difluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-3-carboxílico;

- Éster metílico del ácido 6-(4,4-difluoro-2-metoxycarbonil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-4-metil-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 5 Éster metílico del ácido 6-(2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-4-metil-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- Éster metílico del ácido 6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-(5-metil-tiazol-3-il)-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 10 Éster metílico del ácido 6-(2-carboxi-4,4-difluoro-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- Ácido (S)-1-[(S)-5-ciano-6-(3,4-difluoro-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 Éster etílico del ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- Éster metílico del ácido (S)-6-(2-carboxi-5,5-difluoro-piperidin-1-ilmetil) -4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 20 Éster metílico del ácido (S)-6-(2-carboxi-5,5-difluoro-piperidin-1-ilmetil) -4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 25 Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 30 Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-2-(5-cloro-tiazol-2-il)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-(5-metil-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 35 Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-2-(5-fluoro-tiofen-2-il)-4-metil-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-2-(3-fluoro-tiofen-2-il)-4-metil-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 40 Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-2-(4-fluoro-tiofen-2-il)-4-metil-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 45 Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-4,4-difluoro-2-metoxycarbonil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- Éster metílico del ácido (S)-6-(2-carbamoil-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 50 Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-dimetilcarbamoil-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- Éster metílico del ácido (S)-6-[(S)-4,4-difluoro-2-(tiazol-2-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 55 Éster metílico del ácido (S)-6-[(S)-4,4-difluoro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 60 Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-4,4-difluoro-2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- Éster metílico del ácido (S)-6-[(S)-4,4-difluoro-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 65

Éster metílico del ácido (S)-6-[(S)-4,4-Difluoro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico; y

Éster metílico del ácido (S)-6-[(S)-4,4-difluoro-2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico.

Es muy importante para un fármaco tener un aclaramiento moderado o bajo, ya que esto conduce a menudo a una buena biodisponibilidad oral y a una elevada exposición en el órgano diana. Reducir el aclaramiento de un compuesto o fármaco podría también entonces reducir potencialmente de forma drástica la dosis diaria requerida para la eficacia y proporcionar por tanto un perfil de seguridad mucho mejor. A partir de los siguientes ejemplos, se ha encontrado un marcado aumento de la estabilidad metabólica y la exposición hepática de las 4-metildihidropirimidinas de la invención actual.

Las 4-Hidrógeno-dihidropirimidinas tales como Bay 41-4109 se pueden oxidar al producto de pirimidina XLVI cuando se tratan con microsomas hepáticos humanos, de rata o de ratón. En este experimento, se combinaron microsomas hepáticos combinados (20 mg/ml) de ser humano, rata Wistar macho y ratón CD-1 macho obtenidos de BD Bioscience (Franklin Lakes, NJ EE.UU.). Las mezclas de la reacción de incubación contenían una concentración final de tampón fosfato de sodio 0,2 M (pH 7,4), 0,5 mg/ml de proteína microsómica, 5 μ M de los compuestos ensayados y 1 mM de NADPH en un volumen total de 400 μ l. Se llevaron a cabo las incubaciones durante 60 minutos y se transfirieron 300 μ l de las mezclas a 150 μ l de metanol frío en hielo para finalizar las reacciones. Tras vortizar durante 3 minutos y centrifugar a 4000 rpm a 4 °C durante 10 minutos, se usó directamente el sobrenadante transparente para el análisis. Se analizaron las muestras mediante un sistema API 3200 Q TRAP LC/MS/MS de Applied Biosystems utilizando un modo de ionización por electropulverización.

El producto de pirimidina XLVI era el metabolito principal en los ensayos de aclaramiento *in vitro* (Figura 1), y este era inactivo en la reducción del ADN del VHB en los ensayos basados en células HepDE19 con un valor de CE₅₀ por encima de 100 μ M. Por otra parte, la serie de 4-metil-dihidropirimidinas de la presente invención no tiene las características de aromatización de la estructura del núcleo.

Los virus VHB infectan las células de los hepatocitos en el hígado. Para tener una supresión vírica eficaz, es importante que un fármaco contra el VHB tenga suficiente exposición en el órgano diana. Los siguientes hallazgos destacan una estabilidad metabólica aumentada y una exposición hepática elevada de los análogos de metildihidropirimidina en la presente invención.

En este experimento, se homogeneizó una muestra reciente de hígado de ratón añadiendo suero salino (1g de tejido hepático: 5 ml de suero salino) inmediatamente después de la recogida. Tras centrifugar durante 10 minutos a 14000 rpm, el sobrenadante cultivado se usó para preparar disoluciones de homogenados hepáticos. Las concentraciones eficaces en el homogenado hepático fueron 100, 300, y 1000 ng/ml. Después, se incubaron a ta. Tras un tiempo de incubación de 0, 15 y 30 minutos, se añadieron alícuotas de 180 μ l de MeOH en 20 μ l de homogenado, respectivamente. Todas estas muestras se sometieron a vortización durante 5 minutos a 1500 rpm y se centrifugaron durante 10 minutos a 14000 rpm. Los sobrenadantes se transfirieron a una placa de 96 pocillos para el análisis de LC-MS/MS. Los resultados se han resumido y mostrado en la Tabla 3.

Tabla 3. El porcentaje de Bay 41-4109 y el Ejemplo 13 que permanece en el homogenado de hígado de ratón.

Compuesto	Concentración (ng/ml)	Área del pico*	Tiempo de incubación (min)	Porcentaje a 0 min
Bay41-4109	100	9263	15	1,84 %
		504715	0	100 %
	300	N.D.	30	0 %
		1363649	0	100 %
	1000	7868	30	0,16 %
		93431	15	1,90 %
Ejemplo 13	100	4930207	0	100 %
		58644	15	119 %
	300	49480	0	100 %
		120162	30	108 %
	1000	111014	0	100 %
		368388	30	86,0 %
		375366	15	87,6 %
		428458	0	100 %

*: los datos se calcularon directamente mediante LC/MS/MS, la variación estándar relativa es al 20 %.

** : no detectado

5 Comparando el área del pico de las muestras individuales a los 15 y 30 min con el uno a 0 min a partir del mismo nivel de concentración, se han evaluado la estabilidad de Bay41-4109 y el Ejemplo 13 en el homogenado hepático de ratón CD-1.

10 Se puede concluir obviamente que Bay41-4109 no es estable en el homogenado hepático tratado con suero salino. Aproximadamente un 2 % de compuesto se detectó después de 15 minutos de incubación a temperatura ambiente, a tres niveles de concentración diferentes. En muestras incubadas durante 30 minutos, solo se puede encontrar un 0,16 % (a 1000 ng/ml. No detectado en muestras de 100 ng/ml y 300 ng/ml debido a la sensibilidad del instrumento).

Se puede concluir que el Ejemplo 13 es estable en el homogenado hepático tratado con suero salino.

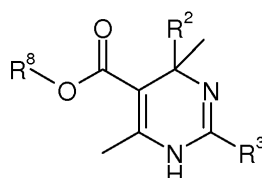
15 Se han evaluado las DMPK *in vivo* de los compuestos seleccionados en ratones ICR machos tras la administración intravenosa (o *i.v.*) u oral (o *p.o.*). En estudios farmacocinéticos de dosis única los compuestos se disolvieron en disolución de Solutol al 6 % (Solutol: etanol, 1:1, v/v), y suero salino al 94 % 0,9 % para una dosis *i.v.* Para administración *p.o.*, se mezclaron los compuestos con celulosa microcristalina al 0,89% y una disolución acuosa de carboximetil celulosa de sodio al 0,11 %, o RC591 al 1 % como suspensiones. Se muestran los niveles de
20 exposición a dosis única de Bay 41-4109 Ejemplo 6, Ejemplo 11, Ejemplo 13 y Ejemplo 19 en plasma y/o hígado de ratón como la Figura 2-6.

SÍNTESIS

25 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante cualquier medio convencional. En los siguientes esquemas y en los ejemplos se proporcionan los procedimientos adecuados para sintetizar aquellos compuestos así como sus materiales de partida. Todos los sustituyentes, en particular, R¹ a R⁵, M y X son tal como se ha definido anteriormente a no ser que se indique otra cosa. Además, y a no ser que se indique explícitamente de otra manera, todas las reacciones, condiciones de reacción, abreviaturas y símbolos, tienen los significados bien
30 conocidos para una persona normalmente experta en la química orgánica.

Esquema general sintético para los análogos basados en 4-metil-5-ester-6-metil-dihidropirimidina Intermedio-1 (Esquema 1)

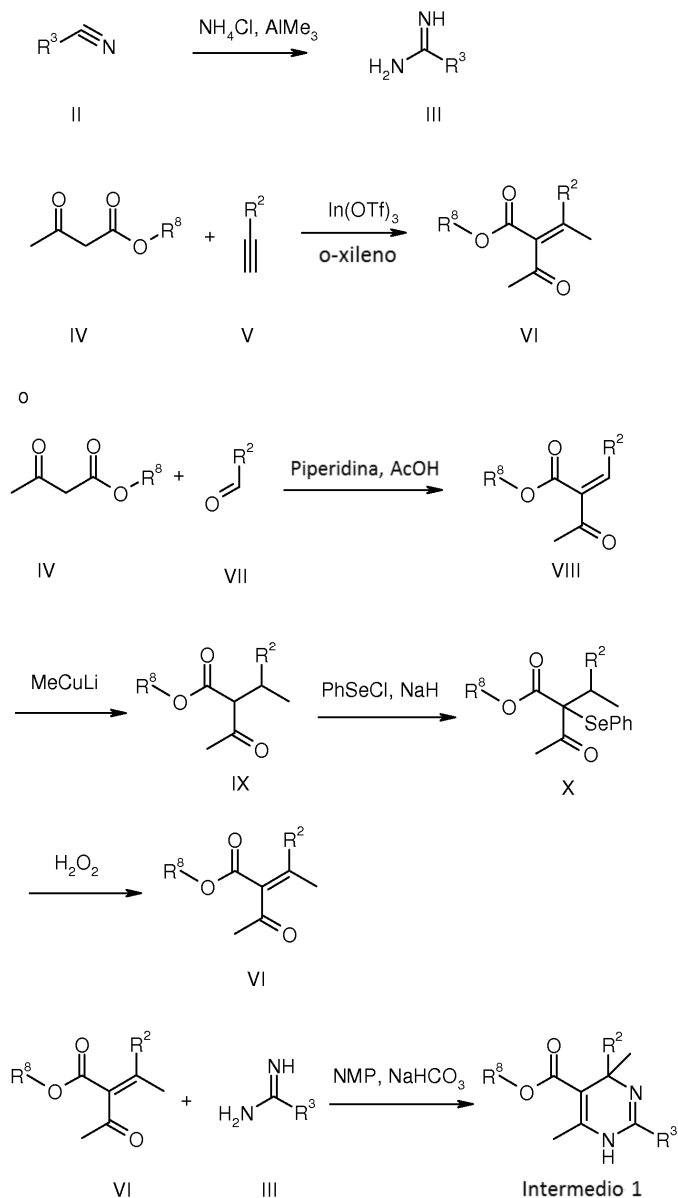
35 Una categoría de los compuestos descritos en el presente documento se refiere a los análogos basados en 4-metil-5-ester-6-metil-dihidropirimidina con la fórmula del Intermedio 1 donde R⁸ es alquilo C₁₋₆.



Intermedio 1

40 El compuesto Intermedio 1 de interés se puede preparar de acuerdo con el método de síntesis general que se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1



R^8 es alquilo C_{1-6} .

Se puede preparar la amidina III a partir del nitrilo II comercial disponible cloruro de amonio y trimetil aluminio. La reacción se lleva a cabo normalmente añadiendo trimetil aluminio a la mezcla de cloruro de aluminio en tolueno a 0 °C. Tras 30 minutos, se añadió nitrilo II en el matraz y se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante la noche.

La reacción de condensación catalizada por el triflato de indio del éster IV comercial disponible y etinil-benceno V proporciona una cetona VI α,β -insaturada. La reacción se lleva a cabo normalmente en *o*-xileno a 120 °C durante 2 h.

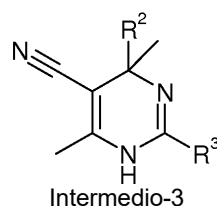
Como un método alternativo para sintetizar cetona VI α,β -insaturada tetrasustituida especialmente cuando R^8 es un grupo *tert*-butilo. Se puede preparar la cetona VIII mediante la condensación del éster IV con el benzaldehído VII sustituido. La reacción se lleva a cabo normalmente en etanol con una cantidad catalítica de piperidina y ácido acético a ta durante la noche.

Se puede preparar la cetona IX mediante la adición 1,4 de Michael del grupo metilo a la cetona VIII α,β -insaturada La reacción se llevó a cabo normalmente añadiendo una disolución de metil litio a yoduro cuproso en una disolución de THF a 0 °C y se agitó durante 1 hora a 0 °C, a continuación se añadió la disolución de VIII en THF a la mezcla a -78 °C y se agitó durante 1 hora a -78 °C.

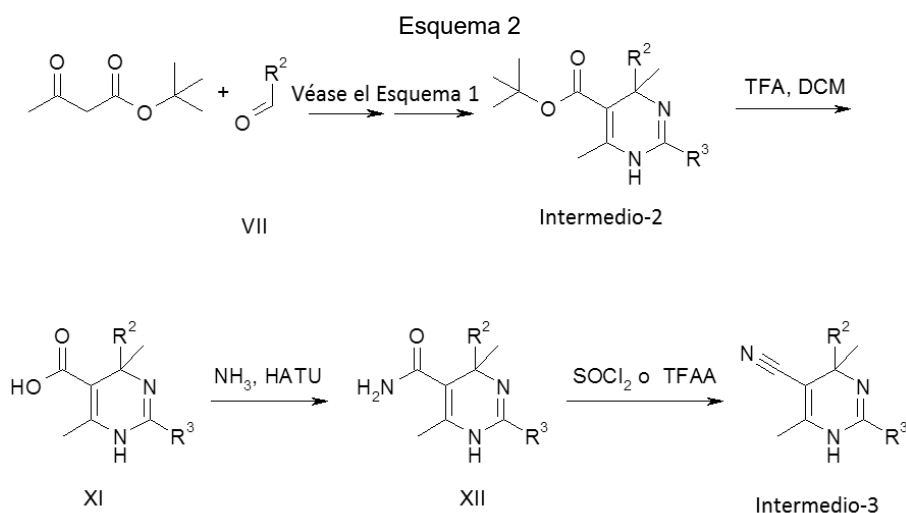
Se puede preparar la cetona VI α,β -insaturada mediante la eliminación oxidativa de la cetona IX. La reacción se llevó a cabo normalmente añadiendo hidruro de sodio en la disolución de la cetona IX en THF, a continuación se añadió cloruro de fenilselenilo y se agitó a ta durante 1 hora. Después, la mezcla se trató con penteno, éter y disolución saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se trató con una disolución de H_2O_2 (30 %) y se agitó a ta durante 1 hora.

Se pueden preparar análogos con la estructura general del Intermedio-1 mediante la reacción de condensación de la cetona VI α,β -insaturada con la amidina III. La reacción se llevó a cabo normalmente añadiendo una disolución de VI en NMP gota a gota en una mezcla de amidina III y $NaHCO_3$ en NMP a 120 °C, tras la adición, se agitó la mezcla a 120 °C durante una hora y media antes de la elaboración.

Esquema general sintético para los análogos del Intermedio 3 basados en la 4-metil-5-ciano-6-nitrógeno-sustituido-2,4-dihidro-pirimidina (Esquema-2)



Los compuestos del Intermedio-3 de interés se pueden preparar de acuerdo con el método de síntesis general que se muestra en el Esquema 2.

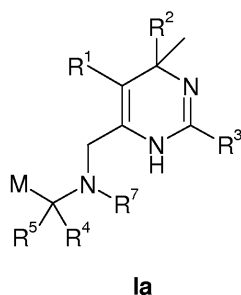


Se puede obtener el compuesto XI mediante la desprotección del Intermedio-2. La reacción se lleva a cabo normalmente en DCM con TFA a ta durante 2 horas.

Se puede obtener el compuesto XII mediante la reacción de acoplamiento de XI con amoníaco. La reacción se lleva a cabo normalmente en DCM con HATU y el amoníaco de una disolución de dioxano a ta durante 1 hora.

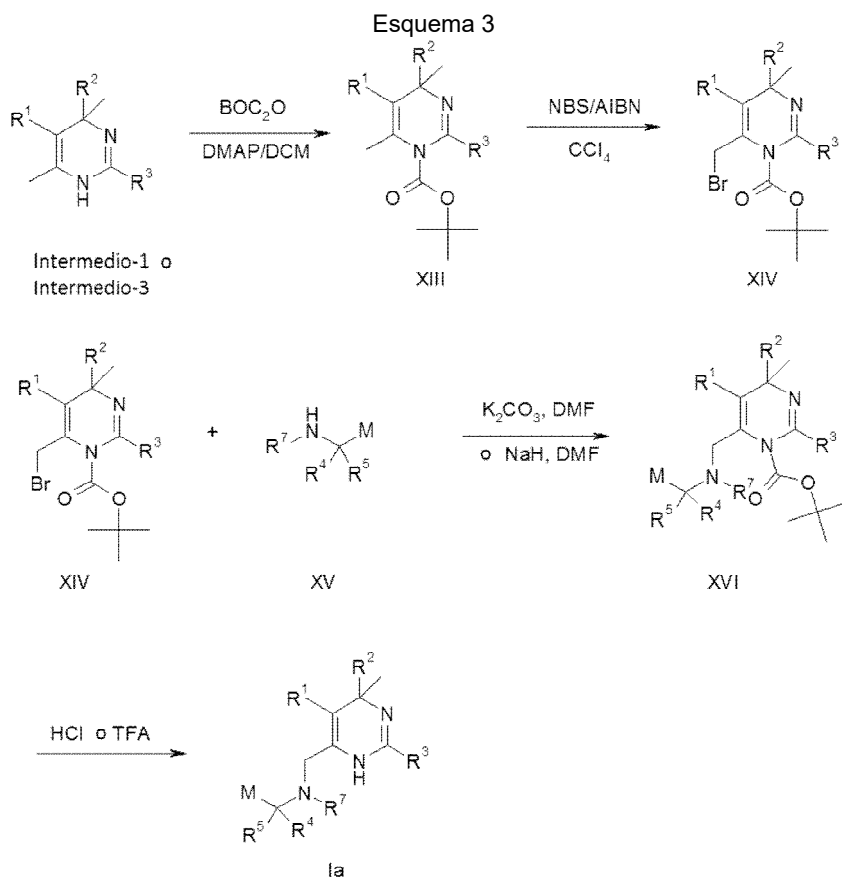
Se puede obtener el ciano compuesto del Intermedio-3 mediante la reacción de deshidratación del compuesto XII. La reacción se lleva a cabo normalmente en 1,2-dicloroetano con cloruro de tionilo o anhídrido trifluoroacético a temperatura de reflujo durante 1 hora.

Esquema general sintético para los análogos de la basados en la 4-metil-5-ester-6-aminoalquil-dihidropirimidina (Esquema 3)



Los compuestos de interés Ia se pueden preparar de acuerdo con el método de síntesis general que se muestra en el Esquema 3.

5



Se puede obtener el compuesto XIII Boc protegido mediante el tratamiento del éster Intermedio-1 o el ciano Intermedio-3 con dicarbonato de di-*tert*-butilo y DMAP como base en un disolvente orgánico inerte tal como DCM, habitualmente a *ta* durante 24 horas.

10

Se puede obtener el compuesto XIV mediante la bromación del compuesto XIII. La reacción se lleva a cabo normalmente en tetraclorometano con NBS y AIBN como catalizador a 80 °C durante 2 horas.

15

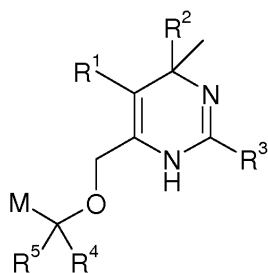
Se puede obtener el intermedio amino sustituido XVI mediante la reacción de sustitución del compuesto XIV con XV. La reacción se puede llevar a cabo con una base orgánica adecuada tal como N,N-diisopropiletilamina, una base inorgánica tal como NaH, Na₂CO₃, o *t*-BuOK en un disolvente orgánico inerte tal como DCM, THF o DMF a *ta* o 50°C durante 1-10 horas.

20

Se puede obtener el compuesto Ia para la desprotección de XVI tratado con TFA en DCM o HCl en MeOH como agente desprotector a *ta*.

Esquema general sintético para los análogos de Ib basados en el 4-metil-5-éster o la ciano-6-alcoximetil-dihidropirimidina (Esquema 4)

25

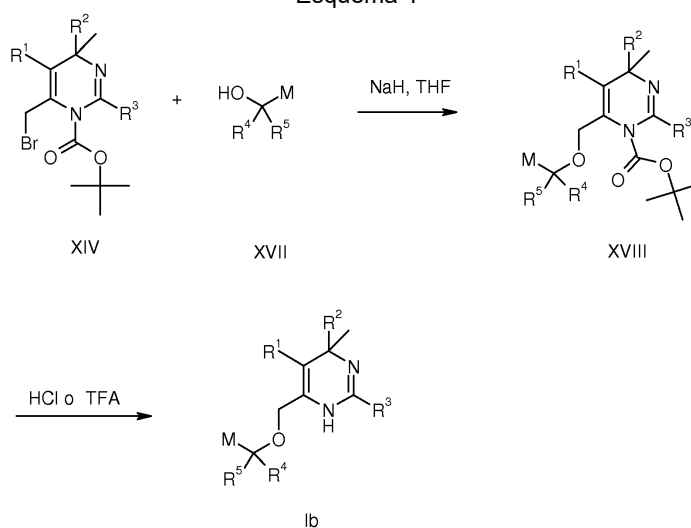


Ib

El compuesto de interés Ib se puede preparar de acuerdo con el método de síntesis general que se muestra en el Esquema 4.

5

Esquema 4

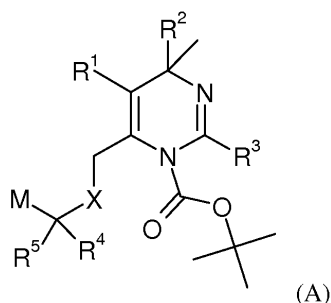


10 Se puede obtener el compuesto XVIII mediante la reacción de sustitución del compuesto XIV con el alcohol XVII. La reacción se llevó a cabo normalmente añadiendo NaH a la disolución del alcohol XVII en THF anhidro a ta, a continuación se añadió el bromuro XIV en el matraz y se agitó la mezcla a ta durante 3 horas.

Se puede obtener el compuesto Ib tratando XVIII con TFA en DCM o HCl en MeOH a ta.

15 La presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I que comprende la reacción de

(a) un compuesto de fórmula (A)



20

en presencia de un ácido;
 donde R¹ a R⁵, M y X son tal como se ha definido anteriormente a no ser que se indique otra cosa.
 en la etapa (a), el ácido puede ser por ejemplo TFA o HCl.

25

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y ADMINISTRACIÓN

La invención se refiere también a un compuesto de fórmula I para uso como sustancia terapéuticamente activa.

Un compuesto de fórmula (I), cuando se fabrica de acuerdo con el procedimiento anterior, es también un objeto de la invención.

Otra realización proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención y un portador, diluyente o excipiente terapéuticamente inertes, así como a los procedimientos para usar los compuestos de la invención para preparar dichas composiciones y medicamentos. En un ejemplo, los compuestos de fórmula I se pueden formular por mezclado a temperatura ambiente, y con el pH adecuado, y con el grado deseado de pureza, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones utilizadas en la forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso de la partícula y de la concentración del compuesto, pero de forma típica está en un intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de Fórmula I se formula en tampón acetato, a pH 5. En otra realización, los compuestos de Fórmula I son estériles. El compuesto puede estar contenido, por ejemplo, como un sólido o composición amorfa, como formulación liofilizada o como solución acuosa.

Las composiciones se formulan, dosificarán, y administrarán de una forma consistente con la buena práctica médica. Los factores a tener en cuenta en este contexto incluyen el trastorno particular que se va a tratar, el ser humano concreto que se está tratando, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, el calendario de administración, y el resto de factores conocidos de los profesionales sanitarios. La "cantidad eficaz" del compuesto a administrar dependerá de dichas consideraciones, y la cantidad mínima necesaria para la supresión de los niveles sérico de ADN de VHB, o la seroconversión de HBeAg en HBeAb, o la pérdida de HBsAg, o la normalización de los niveles de alanina aminotransferasa y la mejora de la histología hepática. Por ejemplo, dicha cantidad debe ser inferior a la cantidad que es tóxica para las células normales, o para el ser humano en su conjunto.

En un ejemplo, la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la invención administrado por vía parenteral por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, de forma alternativa de aproximadamente 0,1 mg a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, siendo el intervalo inicial típico del compuesto que se está utilizando de 0,3 a 15 mg/kg/día. En otra realización, formas farmacéuticas unitarias orales, tales como comprimidos y cápsulas, contienen de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier medio adecuado, incluyendo oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdermal, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal, y, si se desea para un tratamiento local, administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, o subcutánea.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, disoluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizadores, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes habituales en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, portadores, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de carga, y otros principios activos.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos adecuados son bien conocidos de los expertos en la materia y se han descrito detalladamente en, por ejemplo, Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes suspensores, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, abrillantadores, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar al fármaco una presentación elegante (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

Un ejemplo de una forma farmacéutica oral adecuada es un comprimido que contiene aproximadamente 0,1 mg a 1000 mg del compuesto de la invención compuesto con aproximadamente 90 mg a 30 mg de lactosa anhidra, aproximadamente 5 mg a 40 mg de croscarmelosa de sodio, aproximadamente 5 mg a 30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30, y aproximadamente 1 mg a 10 mg de estearato de magnesio. Los ingredientes pulverulentos se mezclan en primer lugar y a continuación se mezclan con una solución de PVP. La composición resultante se puede secar, granular, mezclar con el estearato de magnesio y comprimirse para conformar comprimidos usando equipo convencional. Un ejemplo de formulación en aerosol se puede preparar disolviendo el compuesto, por ejemplo de 5 mg a 400 mg, de la invención en una solución tampón adecuada, por ejemplo un tampón fosfato, añadiendo un tonificante, por ejemplo una sal como cloruro de sodio, si se desea. La solución se puede filtrar, por ejemplo, con un filtro de 0,2 micrómetros, para eliminar impurezas y contaminantes.

Una realización, por lo tanto, incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

INDICACIONES Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Los compuestos de la invención pueden inhibir la síntesis de novo del ADN de VHB y reducir los niveles de ADN del VHB. Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VHB.

La invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VHB.

Es un objeto de la invención el uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades que están relacionadas con la infección por VHB.

La invención se refiere en particular al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VHB.

Otra realización incluye un método para tratar o llevar a cabo la profilaxis de la infección por VHB en un ser humano que lo necesita de dicho tratamiento, donde el método comprende administrar a dicho ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un estereoisómero, tautómero, profármaco o sus sales farmacéuticamente aceptables.

TRATAMIENTO COMBINADO

Los compuestos de la invención se pueden usar junto con interferón, interferones pegilados, Lamivudina, Adefovir dipivoxil, Entecavir, Telbivudina, y Tenofovir disoproxil para el tratamiento o la profilaxis del VHB.

Breve descripción de las figuras

Figura 1. Bay 41-4109 se convirtió en XLVI en microsomas de hígado humano.

Figura 2. Concentración en plasma promedio $\pm$ SD - Curva temporal de Bay41-4109 en ratones ICR machos tras la administración intravenosa y oral*

* La exposición al fármaco en hígado no está disponible debido a la inestabilidad de Bay 41-4109 en un homogenizado de hígado.

Figura 3. Concentración en plasma y tisular promedio $\pm$ SD - Curva temporal del Ejemplo 6 en ratones ICR machos tras la administración intravenosa y oral

Figura 4. Concentración en plasma y tisular promedio $\pm$ SD - Curva temporal del Ejemplo 11 en ratones ICR machos tras la administración intravenosa y oral

Figura 5. Concentración en plasma y tisular promedio $\pm$ SD - Curva temporal del Ejemplo 13 en ratones ICR machos tras la administración intravenosa y oral

Figura 6. Concentración en plasma y tisular promedio $\pm$ SD - Curva temporal del Ejemplo 19 en ratones ICR machos tras la administración intravenosa y oral

Figura 7. Estructura de rayos X del compuesto XXVII.

EJEMPLOS

La invención se entenderá más completamente con referencia a los siguientes ejemplos. No deben, sin embargo, tomarse como limitantes del alcance de la invención.

Las abreviaturas usadas en el presente documento son como sigue:

AIBN:	azobisisobutironitrilo
Boc:	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
<i>t</i> -BuOK:	<i>tert</i> -butóxido de potasio
calc.:	calculado
CC ₅₀ :	concentración citotóxica al 50 %
CCl ₄ :	tetraclorometano
CDCl ₃ :	cloroformo deuterado
CCK-8:	kit-8 de recuento celular

	CDI:	<i>N,N'</i> -Carbonildiimidazol
	CMV:	citomegalovirus
	d:	día
5	DIPEA:	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DCM:	diclorometileno
	DMAP:	<i>N,N'</i> -dimetilaminopiridina
	DMF:	dimetilformamida
	DMSO:	dimetilsulfóxido
10	ADN:	ácido desoxirribonucleico,
	EDCI:	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	EDTA:	ácido etilendiaminotetraacético,
	esp:	esperado
	EtOAc:	acetato de etilo
	FBS:	suero de feto bovino
15	g:	gramo
	CE ₅₀ :	concentración requerida para una inducción del 50 % de la tubulina acetilada
	FBS:	suero de feto bovino
	h:	hora u horas
	HAP:	heteroarildihidropirimidina
20	HATU:	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HBeAb:	anticuerpo e dirigido contra la hepatitis B
	HBeAg:	antígeno e de la hepatitis B
	HBsAg:	antígeno superficial de la hepatitis B
25	HCl:	cloruro de hidrógeno
	HPLC:	cromatografía líquida de alto rendimiento
	Hz:	Hertz
	In(OTf) ₃ :	trifluorometanosulfonato de indio (III)
	IPA:	isopropanol
	KOH:	de potasio
30	LC/MS:	cromatografía líquida -espectrometría de masas,
	LiOH:	hidróxido de litio
	LDA:	diisopropilamida de litio
	MeOD-d ₄ o CD ₃ OD:	metanol deuterado
	MeOH:	metanol
35	mg:	miligramo
	MHz:	megahercio
	min:	minuto o minutos
	ml:	mililitro
	mM:	mililitro
40	NMP:	1-metil-piperidin-2-ona
	mmol:	milimol
	NaCl:	cloruro de sodio:
	NaOH:	hidróxido de sodio
	NBS:	<i>N</i> -bromosuccinimida
45	NEt ₃ :	triethylamina
	RMN:	resonancia magnética nuclear
	PBS:	suero salino tamponado con fosfato
	HPLC-prep:	cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa
	RP-HPLC:	cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa
50	ta:	temperatura ambiente
	SDPK:	farmacocinética de dosis única
	SFC:	cromatografía de fluido supercrítico
	SSC:	suero salino-tampón de sodio citrato
	TEA:	triethylamina
55	TFA:	ácido trifluoroacético
	TFAA:	anhídrido del ácido trifluoroacético
	THF:	tetrahidrofurano
	μl:	microlitro
60	μM:	micromoles

Condiciones generales experimentales

Se purificaron los intermedios y los compuestos finales mediante cromatografía instantánea usando uno de los siguientes instrumentos: i) Sistema Biotage SP1 y el módulo Quad 12725 Cartridge. ii) instrumento de cromatografía instantánea combi de ISCO. Membrana de gel de sílice y tamaño de por: i) KP-SIL 60 Å, tamaño de partícula: 40-60

μM ; ii) N° de registro CAS: Gel de sílice: 63231-67-4, tamaño de partícula: gel de sílice de 47-60 micrómetros; iii) ZCX de Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd, poro: 200-300 o 300-400.

Los intermedios y los compuestos finales se purificaron mediante HPLC preparativa en una columna de fase inversa usando una columna XBridge™ Prep-C₁₈ (5 μm , OBD™ 30 × 100 mm) o una columna SunFire™ Prep-C₁₈ (5 μm , OBD™ 30 × 100 mm). Sistema de purificación Waters AutoP (Columna: XBridge™ Prep-C₁₈, 30 x 100 mm, Gestor de muestras 2767 Bomba 2525, Detector: Micromass ZQ y UV 2487, sistema disolvente: acetonitrilo e hidróxido de sodio al 0,1 % en agua). Para la separación quiral de SFC, se separaron los intermedios mediante una columna quiral (columna Daicel chiralpak IC, 5 μm , 30 × 250 mm) usando el sistema Mettler Toledo SFC-Multigram III, sistema disolvente: CO₂ al 95 % e IPA al 5 % (TEA al 0,5 % en IPA), contrapresión 100 bar (10 mPa) detección UV@ 254 nm.

Se obtuvieron los espectros LC/MS de los compuestos usando un LC/MS (Waters™ Alliance 2795- Micromass ZQ). Las condiciones de LC/MS fueron como sigue (tiempo de análisis 6 min):

Condición ácida: A: ácido fórmico al 0,1 % en H₂O; B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo;

Condición básica: A: NH₃·H₂O al 0,01 % en H₂O; B: acetonitrilo;

Condición neutra: A: H₂O; B: acetonitrilo.

Espectros de masas (MS): generalmente solo se notificaron los iones que indicaban la masa progenitora, y a no ser que se indique otra cosa, el ion másico citado es el ion másico positivo (M+H)⁺.

Ensayo de estabilidad del homogenado hepático en el instrumento de LC-MS/MS: Se utilizó un sistema LC serie 1290 de Agilent compuesto por una bomba binaria, un desgasificador un automuestreador CTC PAL y una columna termostatazada Se consiguió la separación cromatográfica en un Chromolith Performance RP-18 protegido (3 x 100 mm) a temperatura ambiente.

Se llevó a cabo la detección espectrométrica de masas en un instrumento Agilent 6530 Q-TOF en modo de barrido completo con una interfase AJS ESI en modo de ionización positivo. Se llevó a cabo el procesamiento de los datos con el instrumento Agilent MassHunter Workstation Data Acquisition B.04.00 y el instrumento Agilent MassHunter Workstation Qualitative Analysis B.04.00.

Se llevaron a cabo las reacciones ayudadas por microondas en un sintetizador de microondas Biotage Initiator Sixty Se obtuvieron los espectros de RMN en un Bruker Avance de 400MHz.

Todas las reacciones que implicaban reactivos sensibles al aire se llevaron a cabo en una atmósfera de argón. Los reactivos se utilizaron tal como se recibieron de suministradores comerciales sin purificación adicional a no ser que se señale otra cosa.

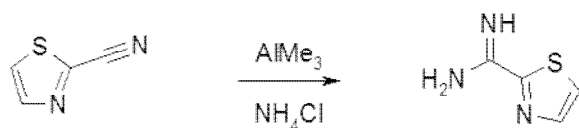
Se prepararon los siguientes ejemplos mediante los métodos generales reseñados en los anteriores esquemas. Se pretende que ilustren el significado de la presente invención pero no deben representar una limitación en el alcance de la presente invención.

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

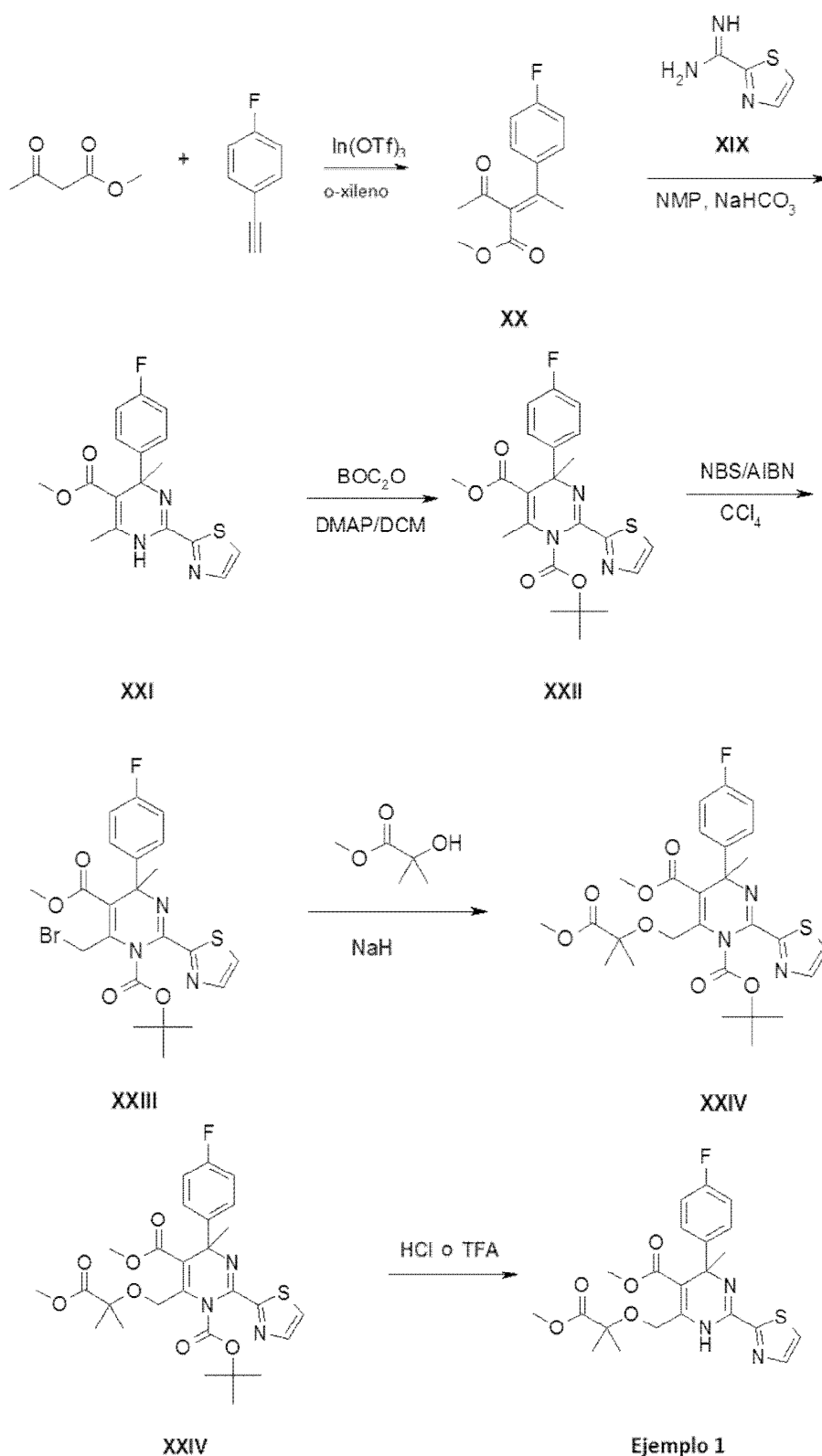
Ejemplo 1 Éster metílico del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-6-(1-metoxycarbonil-1-metil-etoximetil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los métodos generales de síntesis que se muestran en el Esquema 1 y el Esquema 4. Se proporciona una ruta de síntesis detallada tal como se muestra en el esquema 5.

Esquema 5



XIX



Ejemplo 1

5

A una suspensión agitada de NH_4Cl en tolueno (400 ml) se añadió una disolución de $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ (1,0 M, 56 ml) a 0 °C en 30 minutos. Después, la disolución de la mezcla se agitó a ta durante 30 minutos, la disolución de tiazol-2-carbonitrilo (5,24 g, 47,6 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió al matraz. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas antes de enfriar a ta y a continuación la mezcla se vertió en una suspensión de gel de sílice en DCM. Tras agitar durante 20 minutos, La suspensión se filtró y lavó con MeOH tres veces y se concentró a vacío

10

para dar como resultado el producto bruto de tiazol-2-carboxamida XIX que se usó en la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: calculado (MH^+) 128,2, esp (MH^+) 128,1.

5 Una mezcla del éster metílico del ácido 3-oxo-butírico (5,0 g, 43,1 mmol), 1-etinil-4-fluoro-benceno (5,0 g, 41,7 mmol) e $Sn(OTf)_3$ (400 mg, 0,71 mmol) en o-xileno (20 ml) se calentó a 120 °C durante 1 a 2 h. Tras la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo: 1/10) para dar como resultado XX como un aceite de color amarillento claro (4,0 g, Rendimiento: 40,8 %).

10 A una mezcla de tiazol-2-carboxamida XIX (1,7 g), 10,5 mmol) y $NaHCO_3$ (2,5 g, 29,8 mmol) en NMP (10 ml) que se precalentó a 120 °C se añadió gota a gota el éster metílico del ácido (E)-2-acetil-3-(4-fluoro-fenil)-but-2-enoico XX (2,4 g, 10,2 mmol) en NMP (10 ml) en aproximadamente 1 h. La mezcla se agitó a 120 °C durante 0,5 h antes de la reacción de elaboración con EtOAc (200 ml) y agua. La capa orgánica se secó con y se concentró. y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo 1/4 a 1/2) para dar como resultado el éster metílico del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-4,6-dimetil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico XXI como un aceite viscoso de color amarillo (1,7 g, Rendimiento: 48,3 %). MS: calculado (MH^+) 346, esp (MH^+) 346 RMN 1H (MeOD- d_4 , 400 MHz) 7,93 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 7,72 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,04 (t, 2H, $J = 8,8$ Hz), 3,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).

20 A una disolución de XXI (1,0 g, 2,9 mmol) en DCM (20 ml) se añadió DMAP (0,15 g, 1,2 mmol) y Boc_2O (0,94 g, 4,3 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml). Se separó la capa orgánica, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo 1/4 a 1/3) para dar como resultado el 1-*terc*-butil éster del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-4,6-dimetil-2-tiazol-2-il-1,4H-pirimidina-1,5-dicarboxílico XXII como un aceite de color amarillo (0,91 g, rendimiento: 70,5 %).

25 A una disolución de XXII (0,90 g, 2,02 mmol) y NBS (0,54 g, 3,03 mmol) en CCl_4 (30 ml) se calentó a 50 °C, a continuación se añadió AIBN (30 mg) para iniciar la reacción. La mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo de 1/4 a 1/3) para dar como resultado el 1-*terc*-butil éster 5-metil éster del ácido 6-bromometil-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-4H-pirimidina-1,5-dicarboxílico XXIII como un sólido de color amarillo (1,03 g, rendimiento: 97,3 %).

35 Se añadió hidruro de sodio (12 mg, 0,5 mmol) a una disolución de éster metílico del ácido 2-hidroxi-2-metil-propiónico (59 mg, 0,5 mmol) en THF a ta. A continuación, la mezcla se agitó a ta durante 30 min. Se añadió el compuesto XXIII (105 mg, 0,2 mmol) y se agitó a ta durante la noche. A continuación, la mezcla se repartió se repartió entre agua y EtOAc. Se secó la fase orgánica, se concentró y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 El producto bruto XXIV de la etapa anterior se disolvió en DCM y a continuación se añadió TFA. La mezcla se agitó a ta durante 2 horas. El disolvente se eliminó y se purificó el residuo mediante HPLC prep para dar como resultado el Ejemplo 1 como un sólido de color amarillo (40 mg rendimiento: 43 % en 2 etapas). MS: calculado 462 (MH^+), esp 462 (MH^+). RMN 1H (MeOD- d_4 , 400MHz), 7,95 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 7,75 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,04 (t, 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,71-4,62 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,57 (s, 6H).

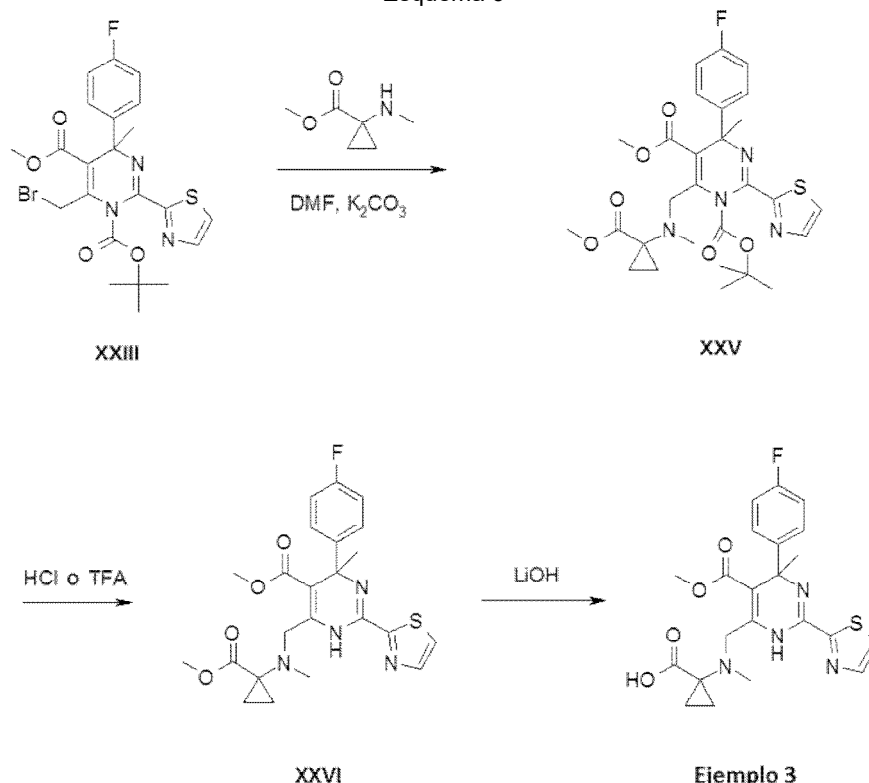
45 Ejemplo 2 Éster metílico del ácido 6-(1-carboxi-2,2,2-trifluoro-etoximetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

50 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 1 en el Esquema 5 usando el éster metílico del ácido 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propiónico en vez del éster metílico del ácido 2-hidroxi-2-metil-propiónico, el éster metílico obtenido de esta manera se hidrolizó mediante LiOH tal como se ha indicado en el Esquema 3. MS: calculado 488 (MH^+), esp 488 (MH^+). RMN 1H (MeOD- d_4 , 400MHz), 7,94 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,93 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 2H), 4,85-4,78 (m, 2H), 4,40-4,37 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

55 Ejemplo 3 Éster metílico del ácido 6-[[1-(1-carboxi-ciclopropil)-metil-amino]-metil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método de síntesis que se muestra en el Esquema 1 y el Esquema 3. Se proporciona una ruta de síntesis detallada tal como se muestra en el Esquema 6.

Esquema 6



A una disolución de 1-*tert*-butil éster 5-metil éster del ácido 6-bromometil-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-4H-pirimidina-1,5-dicarboxílico XXIII (1,00 g, 1,90 mmol) y carbonato de potasio en DMF se añadió éster metílico del ácido 1-metilamino-ciclopropanocarboxílico (258 mg, 2,00 mmol), la mezcla se agitó a 40 °C durante 3 horas y la LC-MS indicó que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se concentró para dar como resultado el producto bruto usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El producto bruto XXV de la etapa anterior se disolvió en DCM y a continuación se añadió TFA. La mezcla se agitó a ta durante 2 horas. La LC-MS indicó que se había acabado la reacción. Se eliminó el disolvente y se usó el residuo en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El producto bruto XXVI de la etapa anterior se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió LiOH en agua (2 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó a ta durante 2 h y la LC-MS indicó que la reacción había finalizado. Se eliminó el disolvente y se ajustó la mezcla hasta un pH (3~5) con ácido clorhídrico diluido. Se purificó la mezcla mediante HPLC prep para dar como resultado el Ejemplo 3 como un sólido de color amarillo (0,63 g rendimiento en 3 etapas). 73 %). MS: calculado 459 (MH⁺), esp 459 (MH⁺). RMN ¹H (MeOD-*d*₄, 400MHz) δ 8,12 (d, 1H, *J* = 3,2 Hz), 8,06 (d, 1H, *J* = 3,2 Hz), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,15 (t, 2H, *J* = 8,8 Hz), 4,30 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,52-1,51 (m, 2H), 1,38-1,37 (m, 2H).

Ejemplo 4 Ácido 4-[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 3 en el Esquema 6 usando el éster metílico del ácido morfolina-3-carboxílico en vez del éster metílico del ácido 1-metilamino-ciclopropanocarboxílico. LC-MS: calculado 475 (MH⁺), esp 475 (MH⁺). RMN ¹H (MeOD-*d*₄, 400 MHz) δ 8,10 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,15-7,12 (m, 2H), 4,32-4,31 (m, 2H), 4,18-4,14 (m, 2H), 3,99-3,72 (m, 3H), 3,51-3,49 (m, 4H), 3,02 (m, 1H), 2,11 (d, 3H).

Ejemplo 5 Éster metílico del ácido 4-[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-(*S*)-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 3 en el Esquema 6 usando el éster metílico del ácido morfolina-(*S*)-3-carboxílico en vez del éster metílico del ácido 1-metilamino-ciclopropanocarboxílico.

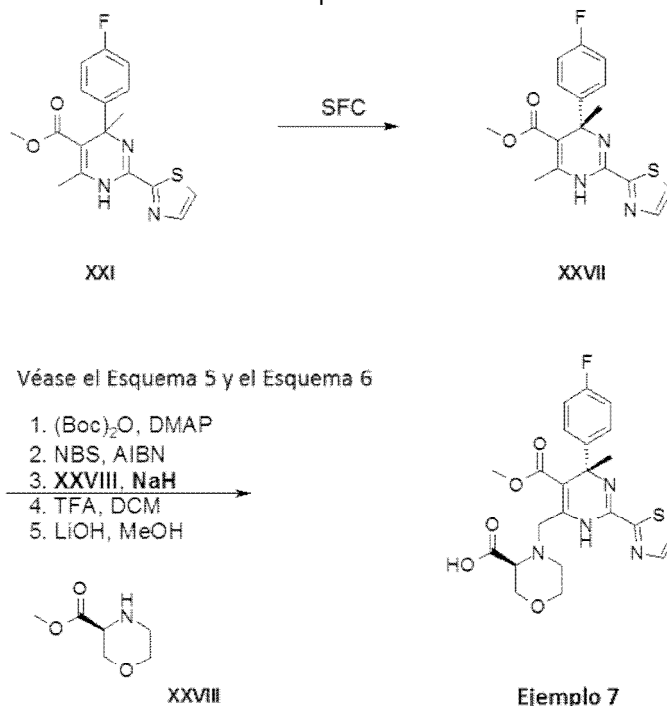
Ejemplo 6 Éster metílico del ácido 4-[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-(*S*)-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título a partir de la hidrólisis del Ejemplo 5 con LiOH en MeOH tal como se muestra en el Esquema 6.

Ejemplo 7 Éster metílico del ácido (S)-4-[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-(S)-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método de síntesis que se muestra en el Esquema 1 y el Esquema 3. Se proporciona una ruta de síntesis detallada tal como se muestra en el Esquema 7.

Esquema 7



Se separó el compuesto intermedio quiral XXVII de XXI mediante SFC y se determinó la estereoquímica absoluta mediante el estudio de difracción de rayos X (véase la Figura 7). Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 3 en el Esquema 6 usando el éster metílico del ácido morfolina-(S)-3-carboxílico XXVIII en vez del éster metílico del ácido 1-metilamino-ciclopropanocarboxílico.

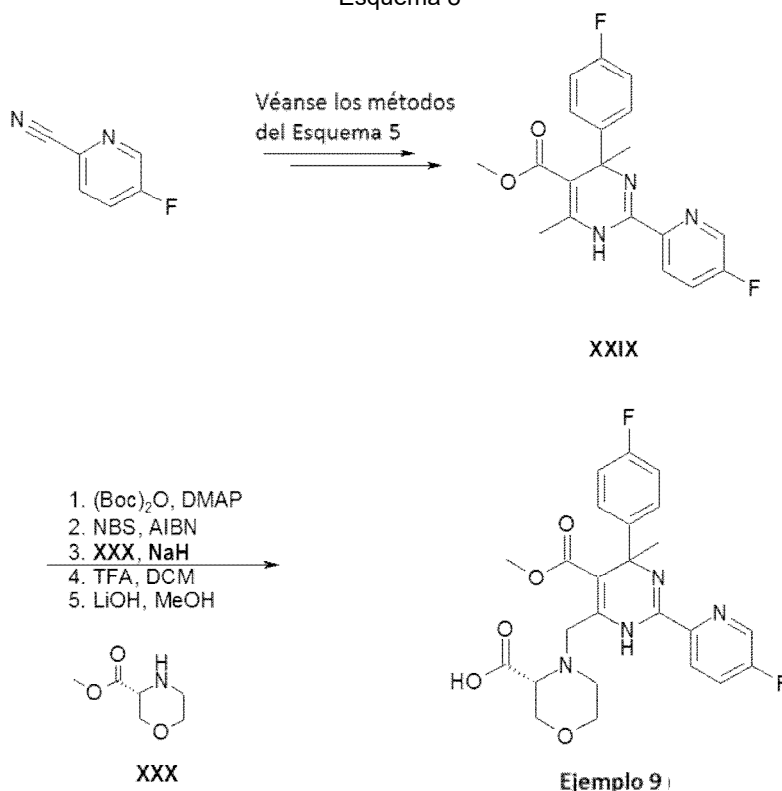
Ejemplo 8 Éster metílico del ácido (S)-4-[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-(R)-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 7 en el Esquema 7 usando el éster metílico del ácido morfolina-(R)-3-carboxílico en vez del éster metílico del ácido 1-metilamino-ciclopropanocarboxílico.

Ejemplo 9 Ácido 4-[6-(4-fluoro-fenil)-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metoxycarbonil-6-metil-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-(R)-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los métodos que se muestran en el Esquema 8.

Esquema 8



Se usó el 5-fluoro-piridina-2-carbonitrilo en la síntesis del compuesto XXIX en los mismos métodos que se muestran en el Esquema 5. Siguiendo procedimientos similares al Esquema 5 y el Esquema 6, XXIX se convirtió en el Ejemplo 9 utilizando el éster metílico del ácido morfolina-(*R*)-3-carboxílicoXXX en la reacción de sustitución.

Ejemplo 10 4-[6-(4-fluoro-fenil)-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metoxycarbonil-6-metil-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-(*S*)-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 9 en el Esquema 8 usando el éster metílico del ácido morfolina-(*S*)-3-carboxílico en vez del éster metílico del ácido morfolina-(*R*)-3-carboxílico en la reacción de sustitución.

Ejemplo 11 Éster metílico del ácido 6-(2-(*S*)-carboxy-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 3 en el Esquema 6 usando el éster metílico del ácido 4,4-difluoro-pirrolidina-(*S*)-2-carboxílico en vez del éster metílico del ácido 1-metilamino-ciclopropanocarboxílico.

Ejemplo 12 Éster metílico del ácido 6-(2-(*R*)-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 3 en el Esquema 6 usando el éster metílico del ácido 4,4-difluoro-pirrolidina-(*R*)-2-carboxílico en vez del éster metílico del ácido 1-metilamino-ciclopropanocarboxílico.

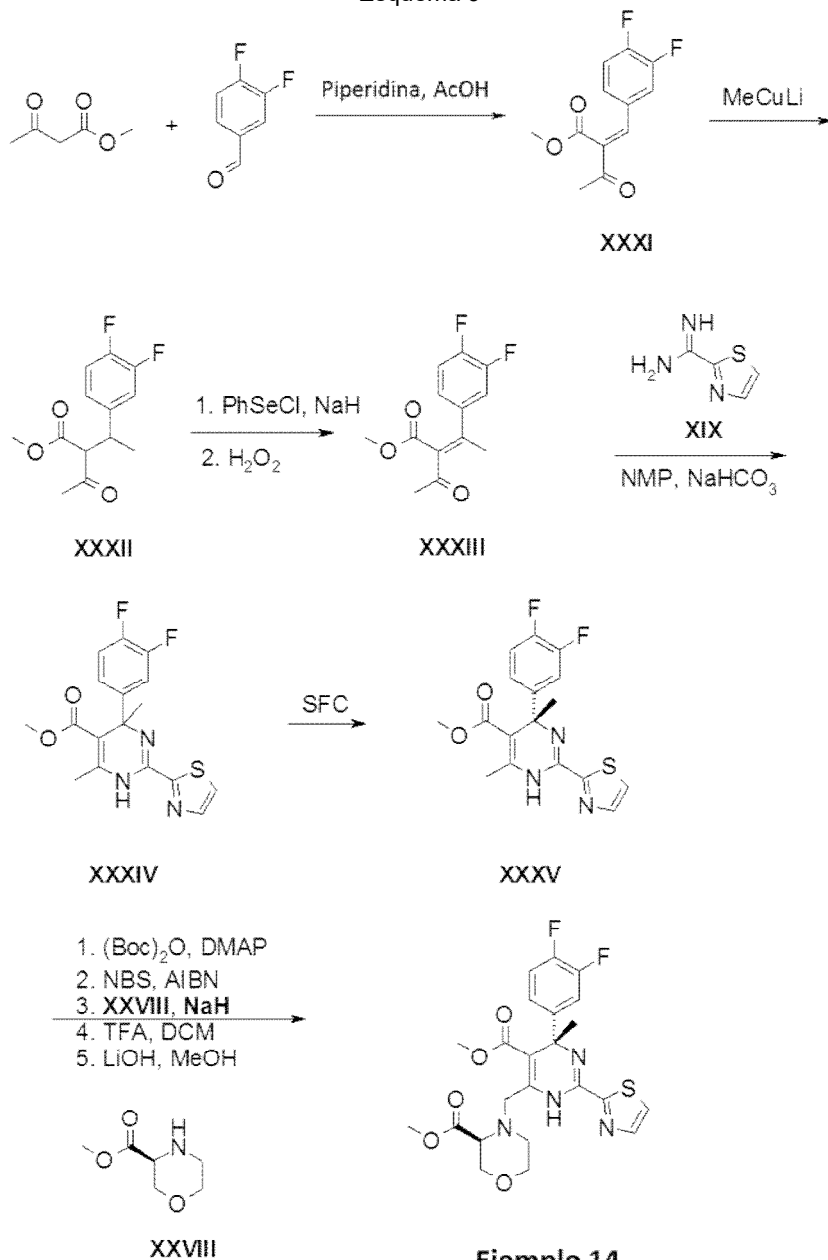
Ejemplo 13 Éster metílico del ácido (*S*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 7 en el Esquema 7 usando el éster metílico del ácido 4,4-difluoro-pirrolidina-(*S*)-2-carboxílico en vez del éster metílico del éster metílico del ácido morfolina-(*S*)-3-carboxílico XXVIII en la reacción de sustitución.

Ejemplo 14 Éster metílico del ácido (*S*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método de síntesis que se muestra en el Esquema 1 y el Esquema 3. Se proporciona una ruta de síntesis detallada tal como se muestra en el Esquema 9.

Esquema 9



Ejemplo 14

Una mezcla de 3,4-difluoro-2-benzaldehído (8,96 g, 63,1 mmol), éster metílico del ácido 3-oxo-butírico (7,32 g, 63,1 mmol), piperidina (0,27 g, 3,16 mmol) y ácido acético (0,19 g, 3,16 mmol) en etanol anhidro (200 ml) se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea (EtOAc : hexano = 1:10) para dar como resultado el producto del éster metílico del ácido 2-[1-(3,4-difluoro-fenil)-met-(Z)-ilideno]-3-oxo-butírico XXXI como un sólido de color amarillo (13,6 g). Rendimiento: 90 %. MS: calculado ($\text{M}^+ + \text{H}$) 241,0, esp ($\text{M}^+ + \text{H}$) 241,1.

Una disolución de metillitio (1,6 M en éter, 48,7 ml, 78 mmol) se añadió a una suspensión de yoduro de cobre(I) (14,9 g, 78 mmol) en 200 ml de THF anhidro con argón a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C. A una disolución de XXXII (8,0 g, 31,2 mmol) en 50 ml de THF anhidro se añadió gota a gota en la mezcla a -78 °C. Tras agitar a -78 °C durante 1 hora, la mezcla de reacción se inactivó rápidamente con disolución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras la eliminación del disolvente orgánico, el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (EtOAc : hexano = 1:10) para dar como resultado 6,39 g de XXXII como un aceite. Rendimiento: 80 %. MS: calculado ($\text{M}^+ + \text{H}$) 257,1.

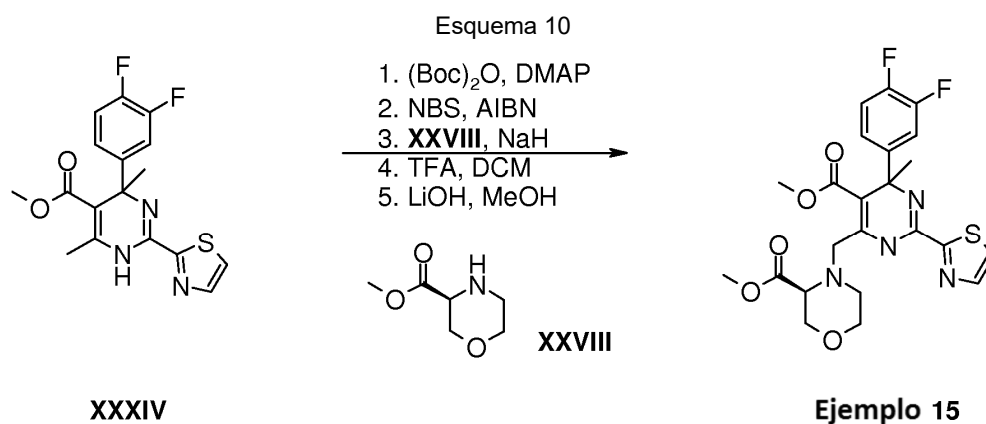
NaH (60 %, 1,10 g, 27,5 mmol) se añadió a una disolución de XXXII (5,0 g, 18,3 mmol) en THF anhidro (100 ml) con argón. Se añadió una disolución de cloruro de fenilselenilo (5,3 g, 27,5 mmol) en THF (20 ml) al matraz a ta mediante jeringuilla y se agitó la mezcla a ta durante 1 h. Se añadieron 60 ml de mezcla de penteno/éter (v/v = 1/1) y 30 ml de una disolución saturada de NaHCO₃ a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, y se trató con una disolución de H₂O₂ (30 %, 4 ml) en DCM (50 ml). Se agitó la mezcla a ta (durante 0,5 ~2 horas) y se diluyó con DCM (100 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio, sulfito de sodio, agua y salmuera de forma secuencial y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras la eliminación del disolvente orgánico, el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (EtOAc : hexano = 1:10) para dar como resultado 3,97 g de XXXIII como un aceite de color amarillo. MS: calculado (M⁺+H) 255,1, esp (M⁺+H) 255,1.

Una mezcla de XXXIII (2,54 g, 10 mmol), clorhidrato de tiazol-2-carboxamidina XIX (1,6 g, 10 mmol) y bicarbonato de sodio (1,68 g, 20 mmol) en NMP (200 ml) se agitó durante 3 horas a 120 °C. Después de enfriarse, se separó la mezcla entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó con y se concentró. se purificó el residuo para dar como resultado el producto del éster metílico del ácido 4-(3,4-difluoro-fenil)-4,6-dimetil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxílico XXXIV como un sólido de color amarillo (2,00 g). Rendimiento: 55 %. MS: calculado (M⁺+H) 363,1, esp (M⁺+H) 363,1.

El intermedio quiral XXXV se separó de XXXIV mediante SFC y se asignó la configuración absoluta mediante la comparación de su tiempo de retención sobre SFC con el del compuesto XXVII de la estereoquímica conocida. Se preparó el compuesto del título del Ejemplo 14 de forma análoga al del Ejemplo 7 en el Esquema 7 a partir del compuesto XXXV.

Ejemplo 15 Éster metílico del ácido 4-[(S)-6-(3,4-difluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidropirimidin-4-ilmetil]-morfolina-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título mediante los métodos que se muestran en el Esquema 10 utilizando XXXIV en la bromación y en las reacciones de sustitución siguientes, que se llevaron en los mismos procedimientos que el Esquema 5 y el Esquema 6.



Ejemplo 16 Ácido 4-[6-(3,4-difluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidropirimidin-4-ilmetil]-morfolina-3-carboxílico

Se obtuvo el compuesto del título mediante la hidrólisis del Ejemplo 15 con LiOH en MeOH.

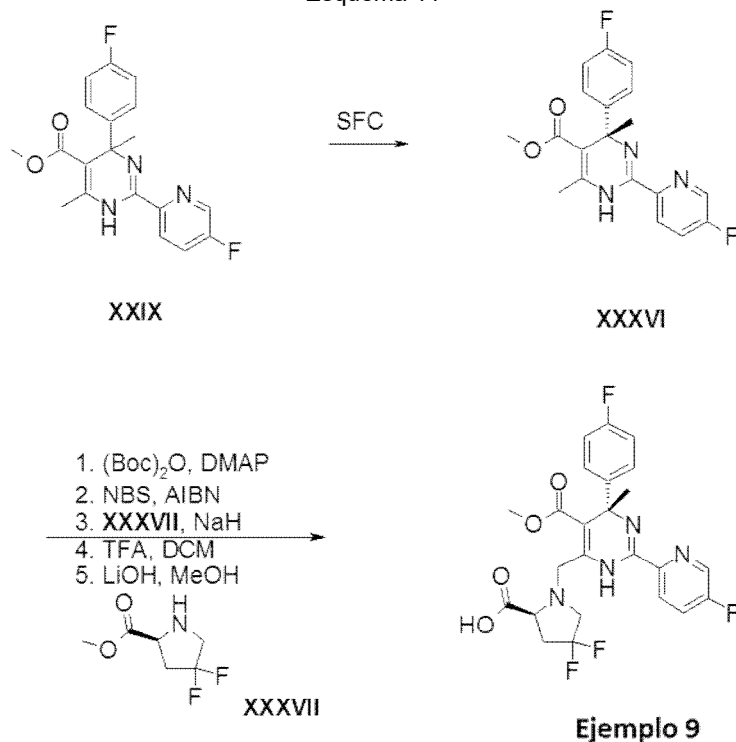
Ejemplo 17 Éster metílico del ácido 6-(4,4-difluoro-2-metoxycarbonil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-4-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 9 en el Esquema 8 usando el éster metílico del ácido 4,4-difluoro-pirrolidina-(S)-2-carboxílico en vez del éster metílico del éster metílico del ácido morfolina-(R)-3-carboxílico XXXVIII en la reacción de sustitución.

Ejemplo 18 Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-4-metil-1,4-dihidropirimidina

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los métodos que se muestran en el Esquema 11.

Esquema 11

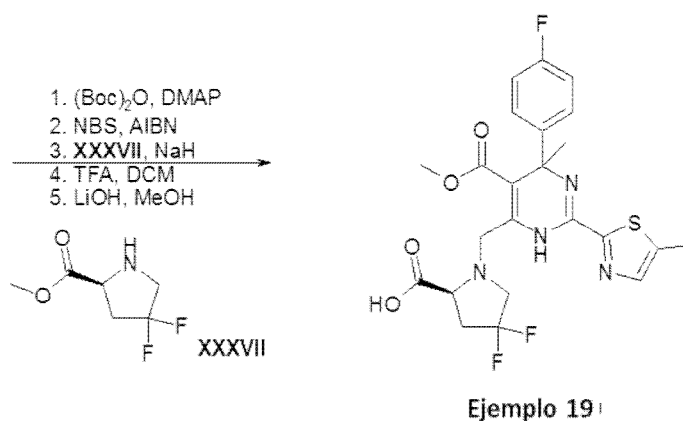
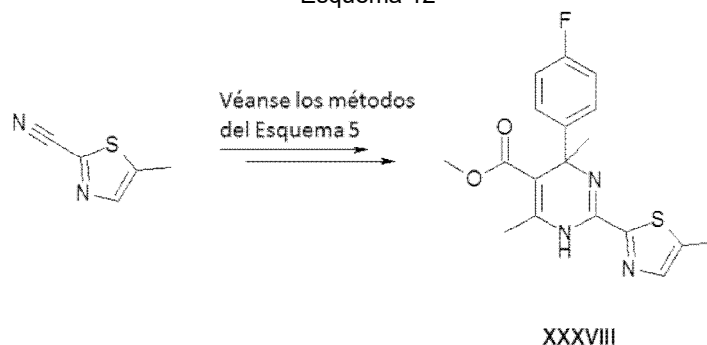


Se obtuvo el compuesto **XXXVI** mediante separación quiral de SFC del intermedio **XXIX** y se asignó la configuración absoluta mediante comparación con su tiempo de retención sobre SFC con el del compuesto **XXVII** de la estereoquímica conocida. Se preparó el Ejemplo 9 a partir de **XXXVI** siguiendo los procedimientos del Esquema 5 y el Esquema 6, excepto que se usó el metil éster del ácido 4,4-difluoro-pirrolidina-(S)-2-carboxílico **XXXVII** se usó en la reacción de sustitución.

Ejemplo 19 6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-(5-metil-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los métodos que se muestran en el Esquema 12 usando el 5-metil-tiazol-2-carbonitrilo en la preparación de amidina. Se obtuvo el compuesto **XXXVIII** siguiendo los procedimientos del Esquema 5. Y se usó el metil éster del ácido 4,4-difluoro-pirrolidina-(S)-2-carboxílico **XXXVII** en la preparación del Ejemplo 19, siguiendo métodos similares al Esquema 5 y el Esquema 6.

Esquema 12



5 Ejemplo 20 Éster metílico del ácido 6-(2-carboxi-4,4-difluoro-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

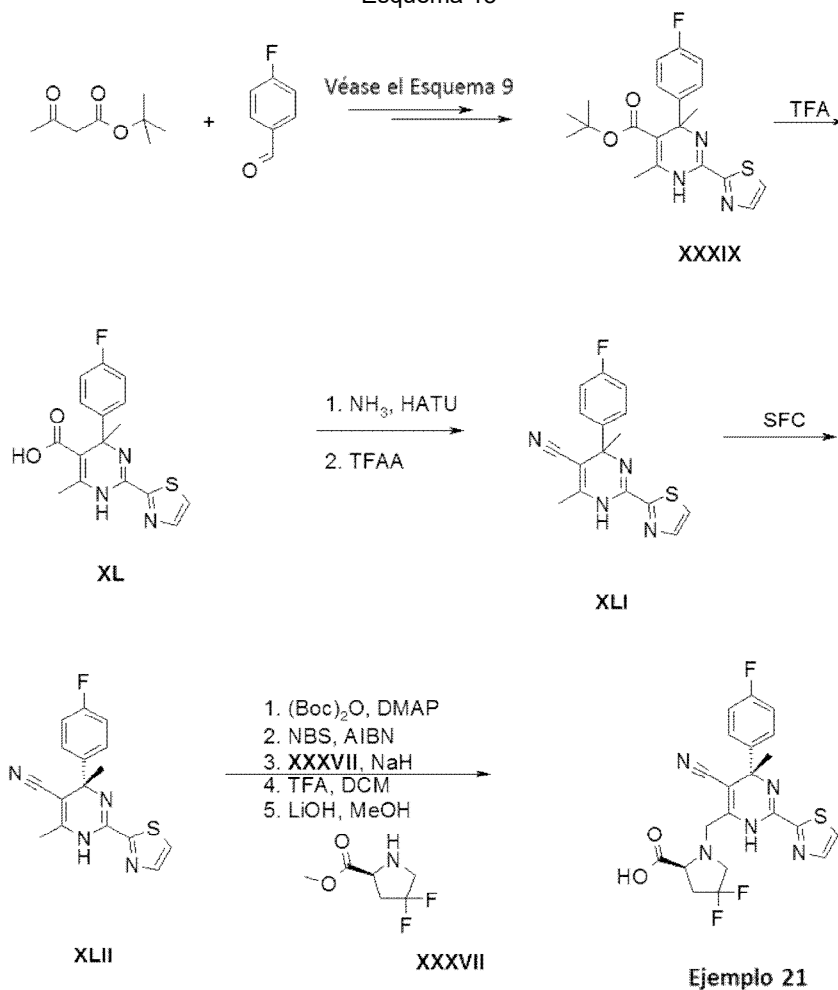
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 3 en el esquema 6 utilizando el éster metílico del ácido 4,4-difluoro-2-metil-pirrolidina-2-carboxílico en vez del éster metílico del ácido morfolina-3-carboxílico.

10 Ejemplo 21 Ácido (S)-1-[(S)-5-ciano-6-(4-fluoro-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método de síntesis que se muestra en el Esquema 2 y el Esquema 3. Se proporciona una ruta de síntesis detallada tal como se muestra en el Esquema 13.

15

Esquema 13



5 Se preparó el compuesto éster *tert* butílico 4-(4-fluoro-fenil)-4,6-dimetil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico XXXIX de forma análoga a XXXIV en el esquema 9 utilizando el éster *tert*-butílico del ácido 3-oxo-butírico y el 4-fluoro-benzaldehído en vez del éster metílico del ácido 3-oxo-butírico y el 3,4-difluoro-benzaldehído en la reacción de condensación.

10 A una disolución del éster *tert* butílico del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-4,6-dimetil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico XXXIX (1.0 g, 2,58 mmol) en DCM (15 ml) se añadió TFA (2 ml), y la mezcla se agitó durante 3 h. Después de esto, el disolvente y el TFA en exceso se eliminaron a vacío. El residuo XL se disolvió en DCM (15 ml), al cual se añadió HATU (1,21 g, 3,70 mmol) y NH₃ en dioxano (10 ml, 0,5 M), y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con DMC (50 ml), y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ y salmuera. Se separó la capa orgánica, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar 0.89 g de la amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-4,6-dimetil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico como un sólido de color amarillo claro que se llevó directamente al siguiente uso sin purificación.

20 El anterior intermedio bruto (0.89g) se disolvió en THF (10 ml), Se añadió TFAA (3 ml) y la mezcla se agitó 3 horas. Tras la eliminación del THF y del TFAA en exceso, se disolvió el residuo en MeOH (20 ml), A la disolución, se añadió K₂CO₃ (2,0 g, 14,5 mmol), y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. A continuación se filtró la mezcla, se lavó el sólido con EtOAc (10 ml X 2). Se concentró el filtrado combinado, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo 1/3 a 1/2) para dar como resultado XLI como un sólido de color amarillo (700 mg, rendimiento total: 87,0 %).

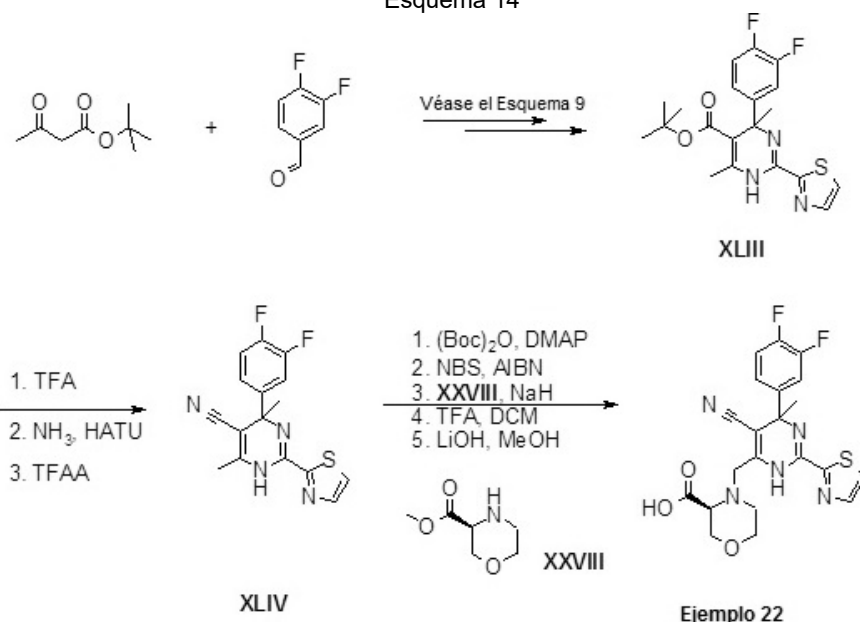
25 El intermedio quiral XLII se separó de XLI mediante SFC.

Se preparó el compuesto del título del Ejemplo 21 a partir de XLII de forma análoga al del Ejemplo 3 en el Esquema 6.

30 Ejemplo 22 Ácido (S)-4-[5-ciano-6-(3,4-difluoro-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método de síntesis que se muestra en el Esquema 2 y el Esquema 3. Se proporciona una ruta de síntesis detallada tal como se muestra en el Esquema 14.

Esquema 14



5

Se preparó el compuesto *tert*-butil éster del ácido 4-(3,4-difluoro-fenil)-4,6-dimetil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico XLIII de forma análoga a XXXIV en el Esquema 9 utilizando el ácido 3-oxo-butírico y el 3,4-difluorobenzaldehído como material de partida.

10

Se preparó el compuesto 4-(3,4-difluoro-fenil)-4,6-dimetil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carbonitrilo XLIV a partir del éster *tert* butílico XLIII en el mismo método que XLI en el Esquema 13.

15

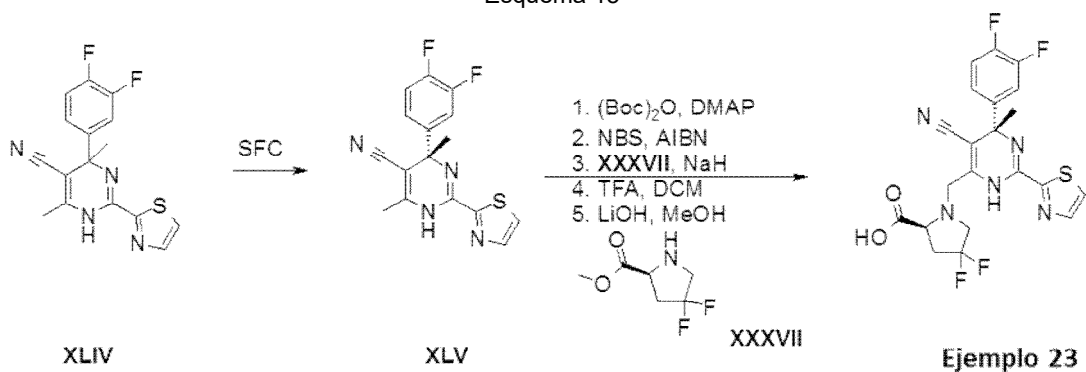
Se preparó el compuesto del título del Ejemplo 22 en el mismo método que se muestra en el Esquema 5 y el Esquema 6 usando el éster metílico del ácido morfolina-(*S*)-3-carboxílico XXVIII en la reacción de sustitución.

Ejemplo 23 Ácido (*S*)-1-[(*S*)-5-ciano-6-(3,4-difluoro-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxílico

20

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método de síntesis que se muestra en el Esquema 2 y el Esquema 3. Se proporciona una ruta de síntesis detallada tal como se muestra en el Esquema 15.

Esquema 15



25

El compuesto XLV se separó mediante cromatografía quiral a partir del racemato XLIV mediante SFC y se asignó la configuración absoluta mediante la comparación de su tiempo de retención sobre SFC con el del compuesto XXVII de la estereoquímica conocida. Se preparó el compuesto del título en el mismo método que se muestra en el Esquema 5 y el Esquema 6 utilizando XXXVII en la reacción de sustitución.

30

Ejemplo 24 Preparación del éster etílico del ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

5 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 7 en el Esquema 7 utilizando el éster metílico del ácido 4-etinil-1,2-difluoro-benceno en vez del éster metílico del ácido morfolina-3-carboxílico.

Ejemplo 25 preparación del éster metílico del ácido (S)-6-(2-carboxi-5,5-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

10 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 7 en el Esquema 7 utilizando el éster metílico del ácido 5,5-difluoro-piperidina-2-carboxílico en vez del éster metílico del ácido (S)-morfolina-3-carboxílico.

Ejemplo 26 Preparación del éster metílico del ácido (S)-6-(2-carboxi-4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

15 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 7 en el Esquema 7 utilizando el éster metílico del ácido 4,4-difluoro-piperidina-2-carboxílico en vez del éster metílico del ácido (S)-morfolina-3-carboxílico.

Ejemplo 27 Preparación de (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

20 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 7 en el Esquema 7 utilizando el 1-metil-1*H*-imidazol-2-carbonitrilo en vez de tiazol-2-carbonitrilo.

Ejemplo 28 Preparación del éster etílico del ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

25 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 7 en el Esquema 7 utilizando el 4-etinil-1,2-difluoro-benceno en vez de 1-etinil-4-fluoro-benceno.

30 Ejemplo 29 Preparación del ácido (S)-4-[6-(3,4-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-6-metil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-3-carboxílico

35 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 28 utilizando ácido (S)-morfolina-3-carboxílico en vez de (S)-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxílico.

Ejemplo 30 Preparación de (S)-4-[(S)-6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-6-metil-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina-3-carboxílico

40 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 27 utilizando ácido (S)-morfolina-3-carboxílico en vez de (S)-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxílico.

Ejemplo 31 Preparación de (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

45 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 13 utilizando el 4-metil-tiazol-2-carbonitrilo en vez de tiazol-2-carbonitrilo.

Ejemplo 32 Preparación de (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidin-5-carboxílico

50 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 13 utilizando el 4-metil-tiazol-2-carbonitrilo en vez de tiazol-2-carbonitrilo.

Ejemplo 33 Preparación de (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-2-(5-cloro-tiazol-2-il)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

55 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 13 utilizando el 5-cloro-tiazol-2-carbonitrilo en vez de tiazol-2-carbonitrilo.

Ejemplo 34 Preparación de (S)-6-((2*S*,4*R*)-2-carboxi-4-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

60 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 7 en el esquema 7 utilizando (2*S*,4*R*)-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxílico en vez de (S)-morfolina-3-carboxílico.

65

Ejemplo 35 Preparación de 6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-2-isoxazol-3-il-4-metil-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 11 utilizando el isoxazol-3-carbonitrilo en vez de tiazol-2-carbonitrilo.

Ejemplo 36 Preparación de (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 7 en el Esquema 7 utilizando el éster metílico del ácido (S)-4,4-difluoro-2-metil-pirrolidina-2-carboxílico en vez del éster metílico del ácido (S)-morfolina-3-carboxílico.

Ejemplo 37 Preparación de (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-(5-metil-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidin-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 13 utilizando el 5-metil-tiazol-2-carbonitrilo en vez de tiazol-2-carbonitrilo.

Ejemplo 38 Preparación del éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-2-(5-fluoro-tiofen-2-il)-4-metil-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 13 utilizando 5-fluoro-tiofeno-2-carbonitrilo en vez de tiazol-2-carbonitrilo.

Ejemplo 39 Preparación de (S)-6-((2S,4S)-2-carboxi-4-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 7 en el Esquema 7 utilizando el éster metílico del ácido (2S,4S)-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxílico en vez del éster metílico del ácido (S)-morfolina-3-carboxílico.

Ejemplo 40 Preparación del éster metílico del ácido 6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-(5-metil-isoxazol-3-il)-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 11 utilizando el 5-metil-isoxazol-3-carbonitrilo en vez de tiazol-2-carbonitrilo.

Ejemplo 41 Preparación del éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-2-(3-fluoro-tiofen-2-il)-4-metil-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 13 utilizando 3-fluoro-tiofeno-2-carbonitrilo en vez de tiazol-2-carbonitrilo.

Ejemplo 42 Preparación del éster metílico del ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-2-(3-fluoro-tiofen-2-il)-4-metil-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 13 utilizando 3-fluoro-tiofeno-2-carbonitrilo en vez de tiazol-2-carbonitrilo.

Ejemplo 43 Preparación del éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-2-(4-fluoro-tiofen-2-il)-4-metil-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 13 utilizando 4-fluoro-tiofeno-2-carbonitrilo en vez de tiazol-2-carbonitrilo.

Ejemplo 44 Preparación de (S)-6-[[carboximetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 7 en el Esquema 7 utilizando el ácido (2,2,2-trifluoro-etilamino)-acético del éster metílico del ácido (S)-morfolina-3-carboxílico.

Ejemplo 45 Preparación de (S)-6-((S)-4,4-difluoro-2-metoxicarbonil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 7 en el Esquema 7 utilizando el éster metílico del ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxílico en vez del éster metílico del ácido (S)-morfolina-3-carboxílico.

Ejemplo 46 Preparación del éster metílico del ácido (S)-6-[(S)-2-(2-dimetilamino-etoxicarbonil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

5 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 7 en el Esquema 7 utilizando el 2-dimetilamino-etil éster del ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxílico en vez del éster metílico del ácido (S)-morfolina-3-carboxílico.

Ejemplo 47 Preparación del éster metílico del ácido (S)-6-(2-carbamoil-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

10 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 7 en el Esquema 7 utilizando el éster metílico del ácido 4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxílico en vez del éster metílico del ácido (S)-morfolina-3-carboxílico.

Ejemplo 48 Preparación del éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-carbamoil-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

15 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 7 en el Esquema 7 utilizando la amida del ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxílico en vez del éster metílico del ácido (S)-morfolina-3-carboxílico.

Ejemplo 49 Preparación del éster metílico del ácido (S)-6-((S)-2-dimetilcarbamoil-4,4-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

20 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 7 en el Esquema 7 utilizando la dimetilamida del ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxílico en vez del éster metílico del ácido (S)-morfolina-3-carboxílico.

Ejemplo 50 Preparación del éster metílico del ácido 6-((S)-4,4-difluoro-2-metilcarbamoil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

25 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 7 en el Esquema 7 utilizando la metilamida del ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxílico en vez del éster metílico del ácido (S)-morfolina-3-carboxílico.

Ejemplo 51 Preparación del éster metílico del ácido (S)-6-((S)-4,4-difluoro-2-metanosulfonilaminocarbonil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

30 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 7 en el Esquema 7 utilizando la *N*-((S)-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carbonil)-metanosulfonamida en vez del éster metílico del ácido (S)-morfolina-3-carboxílico.

Ejemplo 52 Preparación del éster metílico del ácido (S)-6-[(S)-4,4-difluoro-2-(tiazol-2-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

40 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 7 en el Esquema 7 utilizando la tiazol-2-ilamida del ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxílico en vez del éster metílico del ácido (S)-morfolina-3-carboxílico.

Ejemplo 53 Preparación del éster metílico del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-6-((*R*)-3-hidroximetil-morfolin-4-ilmetil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

45 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 7 en el Esquema 7 utilizando el éster metílico del ácido (*R*)-1-morfolin-3-il-metanol en vez de (S)-morfolina-3-carboxílico.

Ejemplo 54 Preparación del éster metílico del ácido (S)-6-[(S)-4,4-difluoro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

50 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 7 en el Esquema 7 utilizando el 2-((S)-4,4-difluoro-pirrolidin-2-il)-propan-2-ol en vez del éster metílico del ácido (S)-morfolina-3-carboxílico.

Ejemplo 55 Preparación del éster metílico del ácido (S)-6-((S)-4,4-difluoro-2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

55 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 7 en el Esquema 7 utilizando el éster metílico del ácido ((S)-4,4-difluoro-pirrolidin-2-il)-metanol en vez del ácido (S)-morfolina-3-carboxílico.

Ejemplo 56 Preparación del éster metílico del ácido (S)-6-[4,4-difluoro-2-(3-hidroxi-propil)-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

60 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 7 en el Esquema 7 utilizando el 3-4,4-difluoro-pirrolidin-2-il)-propan-2-ol en vez del éster metílico del ácido (S)-morfolina-3-carboxílico.

65

Ejemplo 57 Preparación del éster metílico del ácido (S)-6-[(S)-4,4-difluoro-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 7 en el Esquema 7 utilizando el éster metílico del ácido 2-((S)-4,4-difluoro-pirrolidin-2-il)-5-metil-[1,3,4]oxadiazol en vez del éster metílico del ácido (S)-morfolina-3-carboxílico.

Ejemplo 58 Preparación del éster metílico del ácido (S)-6-[(S)-4,4-difluoro-2-(1H-tetrazol-5-il)-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 7 en el Esquema 7 utilizando el éster metílico del ácido 5-((S)-4,4-difluoro-pirrolidin-2-il)-1H-tetrazol en vez del éster metílico del ácido (S)-morfolina-3-carboxílico.

Ejemplo 59 Preparación del éster metílico del ácido (S)-6-[(S)-4,4-difluoro-2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-2-il)-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 7 en el Esquema 7 utilizando el éster metílico del ácido 5-((S)-4,4-difluoro-pirrolidin-2-il)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol en vez del éster metílico del ácido (S)-morfolina-3-carboxílico.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ejemplo 60 Ensayos de inhibición de VHB (ensayo bioquímico)

Condiciones celulares y de cultivo: HepDE19 (Haitao Guo y col, Journal of Virology, 81, Nov. 2007, 12472-12484; Richeng Mao y col, Journal of Virology, 85, Ene. 2011 1048-1057) se derivaron células de células HepG2 (ATCC, American Type Culture Collection) mediante la transfección con el plásmido pTet-off (Clontech) que expresa el activador de la transcripción sensible a Tet y el plásmido TREHBVDE en el que la expresión del ARNpg de VHB está controlada mediante un promotor temprano de CMV con un elemento sensible a tetraciclina. Las células transfectadas se seleccionaron con G418 (conocido también como *Genticin*, adquirido de Invitrogen). En medio exento de tetraciclina, las células soportan altos niveles de replicación del ADN de VHB y secreción del virus VHB. Estas células se mantuvieron en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM)-medio F12 (Invitrogen) suplementado con suero de feto bovino al 10 %, 100 U/ml de penicilina, y 100 µg/ml de estreptomycin, 0,5 mg/ml de G418 y 1 µg/ml de tetraciclina.

Actividad anti VHB y citotoxicidad: Se sembraron células HepDE19 en placas de 96 pocillos (3×10^4 células/pocillo) con medio exento de tetraciclina y se incubaron durante la noche a 37 °C. Los compuestos de ensayo o del control se diluyeron con medio en serie semilogarítmica y se añadieron a las placas (la concentración final de DMSO se mantuvo a 0,5 % en cada pocillo). Cinco días después del tratamiento con el compuesto, las células se lavaron con PBS y se lisaron con Tris 50 mM-1EDTA mM - CA-630 al 0,2 % (pH 8,0) a 37°C durante 20 min. Tras la centrifugación para eliminar los núcleos y otros desechos, el sobrenadante se transfirió a una placa nueva y se incubó con NaOH 2M/20xSSC (NaCl 3M, citrato de sodio 0,3 mM, pH7,0) a ta durante 30 min. A continuación las muestras se transfirieron a una membrana de nylon y se neutralizaron con Tris 1M (pH 7,4) / NaCl 2M. Se detectó la presencia de ADN de VHB mediante inmunotransferencia con una sonda de ADN específica de VHB etiquetada con DIG y cuantificada mediante la densidad de puntos. Se determinaron las concentraciones de compuesto que inhibieron el ADN de VHB en un 50 % (CE₅₀) (Véase la Tabla 1).

Para determinar si el efecto anti VHB del compuesto es debido a citotoxicidad, Se sembraron células HepDE19 (5×10^3 células/pocillo) en placas de 96 pocillos y se trataron los compuestos tal como se ha descrito anteriormente. Cinco días después del tratamiento, se midió la viabilidad celular mediante la adición de 20 µl de reactivo CCK-8. Cuatro horas después de la incubación a 37 °C, se registró la absorbancia a las longitudes de onda de 450 nm y 630 nm (DO₄₅₀ y DO₆₃₀) mediante un lector de placas. Se determinaron las concentraciones citotóxicas al 50 % (CC₅₀) de cada uno de los compuestos de acuerdo con ello.

Se ensayaron los compuestos de la presente invención para su capacidad de inhibir la actividad y la activación de VHB tal como se describe en el presente documento. Se ensayaron los ejemplos en el ensayo anterior y se encontró que tenían una CE₅₀ de aproximadamente 0,01 µM a aproximadamente 50 µM. Se encontró que los compuestos particulares de fórmula I tenían una CE₅₀ de aproximadamente 0,1 µM a aproximadamente 30 µM.

Se proporcionan resultados de CE₅₀ de HepDe19 (µM) y CC₅₀ (µM) en la Tabla 1.

Ejemplo A

Se puede usar un compuesto de fórmula I de una manera conocida per se como el ingrediente activo para la producción de los comprimidos de la siguiente composición:

		<u>Por comprimido</u>	
	Ingrediente activo		200 mg
	Celulosa microcristalina		155 mg
5	Almidón de maíz		25 mg
	Talco		25 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa		<u>20 mg</u>
			425 mg

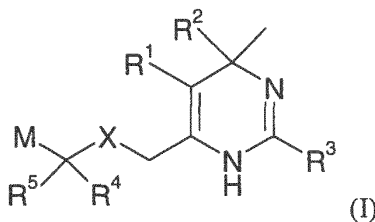
Ejemplo B

10 Se puede usar un compuesto de fórmula I de una manera conocida per se como el ingrediente activo para la producción de los comprimidos de la siguiente composición:

		<u>Por cápsula</u>	
15	Ingrediente activo		100,0 mg
	Almidón de maíz		20,0 mg
	Lactosa		95,0 mg
	Talco		4,5 mg
	Estearato de magnesio		<u>0,5 mg</u>
20			220,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de Fórmula I,



donde,

R¹ es alcoxicarbonilo C₁₋₂ o ciano;

R² es fenilo, que está sustituido por halógeno;

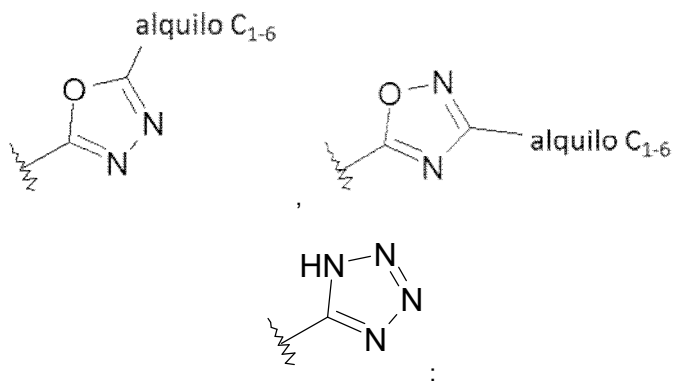
R³ es tiazolilo, tienilo, imidazolilo, isoxazolilo o piridinilo; que está no sustituido o sustituido por halógeno o alquilo C₁₋₆;

X es oxígeno o -NR⁷;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno; alquilo C₁₋₆ y trifluoroalquilo C₁₋₆; o

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al cual se unen, forman un cicloalquilo de 3 a 7 miembros; o cuando X es -NR⁷, uno de R⁴ y R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y el otro uno con el átomo de carbono al cual se une y -NR⁷, forman un anillo de pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo, cuyo anillo está no sustituido o sustituido por flúor;

M es alcoxicarbonilo C₁₋₆, carboxi, dialquilamino C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilaminocarbonilo C₁₋₆, 2-tiazolilaminocarbonilo, hidroxi-C₂H₅-,



R⁷ es alquilo C₁₋₆ o trifluoroalquilo C₁₋₆; y es 1-6;

o las sales farmacéuticamente aceptables, o sus isómeros tautómeros.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde,

R¹ es alcoxicarbonilo C₁₋₂ o ciano;

R² es fenilo, que está sustituido una o dos veces por halógeno;

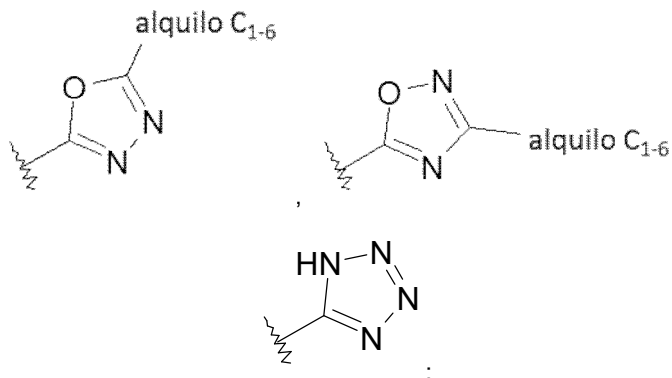
R³ es 2-tiazolilo, que está no sustituido o sustituido una vez por alquilo C₁₋₆ o halógeno; o 2-tienilo o 2-piridinilo, que está sustituido una vez por halógeno; o 2-imidazolilo, que está sustituido una vez por alquilo C₁₋₆; o 3-isoxazolilo, que está no sustituido o sustituido una vez por alquilo C₁₋₆;

X es oxígeno o -NR⁷;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno; alquilo C₁₋₆ y trifluoroalquilo C₁₋₆; o

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al cual se unen, forman un cicloalquilo de 3 a 7 miembros; o cuando X es -NR⁷, uno de R⁴ y R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y el otro uno con el átomo de carbono al cual se une y -NR⁷ forman juntos un morfolinilo; o pirrolidinilo o piperidinilo, que está sustituido por flúor;

M es alcoxycarbonilo C₁₋₆, carboxi, dialquilamino C₁₋₆ alcoxycarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilaminocarbonilo C₁₋₆, 2-tiazolilaminocarbonilo, hidroxi-C_yH_{2y-1},



R⁷ es alquilo C₁₋₆ o trifluoroalquilo C₁₋₆; y es 1-6;

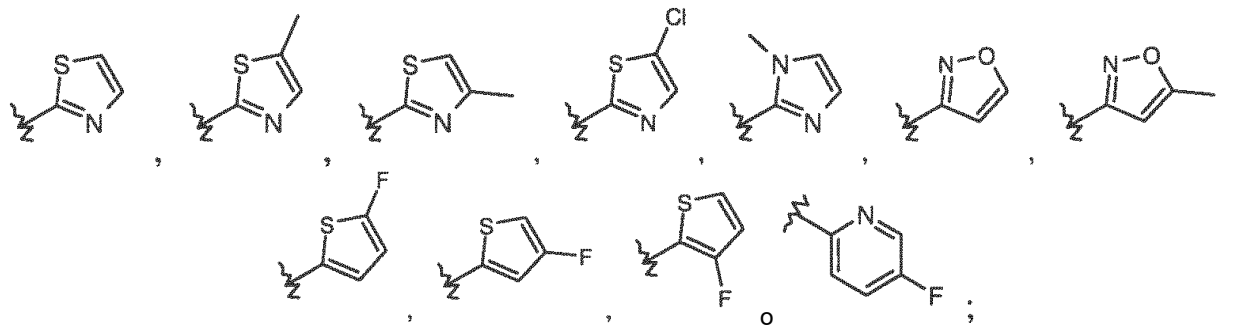
o las sales farmacéuticamente aceptables, o sus isómeros tautómeros.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde

R¹ es metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o ciano;

R² es fenilo sustituido una vez o dos veces por flúor;

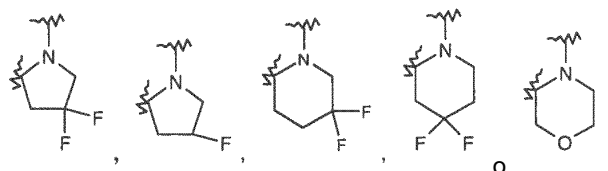
R³ es



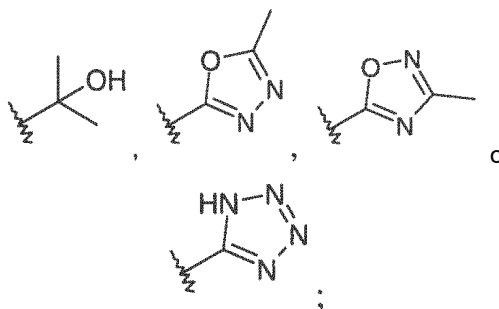
X es oxígeno o -NR⁷;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno; metilo y trifluorometilo; o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al cual se unen forman un ciclopropilo; o cuando X es -NR⁷, uno de R⁴ y R⁵ es hidrógeno o metilo, y el otro uno con el átomo de carbono al cual se une y -NR⁷ forma



M es metoxycarbonilo, carboxi, dimetilaminoetoxycarbonilo, aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilaminocarbonilo, metilsulfonilaminocarbonilo, 2-tiazolilaminocarbonilo, hidroximetilo, hidroxipropilo,



R⁷ es metilo o trifluoroetilo;

o las sales farmacéuticamente aceptables, o sus isómeros tautómeros.

5 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde.

R¹ es alcóxicarbonilo C₁₋₂;

R² es fenilo que está sustituido una vez por halógeno;

R³ es 2-tiazolilo,

10 X es oxígeno,

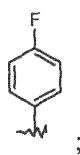
R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno; alquilo C₁₋₆ y trifluoroalquilo C₁₋₆;

M es alcóxicarbonilo C₁₋₆ o carboxi.

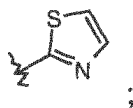
15 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde

R¹ es metoxycarbonilo;

R² es



20 R³ es



X es oxígeno,

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno; metilo y trifluorometilo;

M es metoxycarbonilo o carboxi.

25 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde

R¹ es alcóxicarbonilo C₁₋₂;

R² es fenilo que está sustituido una vez por halógeno;

30 R³ es 2-tiazolilo,

X es -N-alquilo C₁₋₆ o -N-trifluoroalquilo C₁₋₆;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

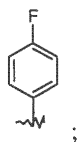
35 o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al cual se unen, forman un cicloalquilo de 3 a 7 miembros;

M es carboxi.

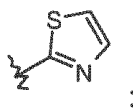
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 6, donde

40 R¹ es metoxycarbonilo;

R² es

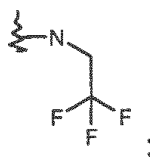


R³ es



X es -NCH₃ o

45



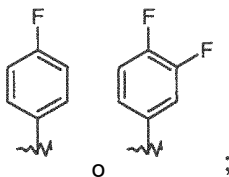
R⁴ es hidrógeno;
R⁵ es hidrógeno;
o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al cual se unen, forma ciclopilo;
M es carboxi.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde

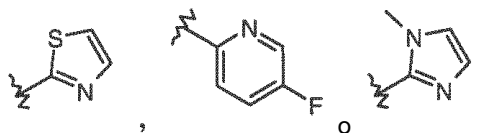
R¹ es alcóxicarbonilo C₁₋₂ o ciano;
R² es fenilo que está sustituido una vez por halógeno;
R³ es 2-tiazolilo, o 2-piridinilo, que está sustituido una vez por halógeno; o 2-imidazolilo, que está sustituido una vez por alquilo C₁₋₆;
X es -NR⁷;
uno de R⁴ y R⁵ es hidrógeno, y el otro uno con el átomo de carbono al cual se une y -NR⁷ forman juntos un morfolinilo;
M es alcóxicarbonilo C₁₋₆, carboxi o hidroxí-C_yH_{2y-};
y es 1-6.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 u 8, donde

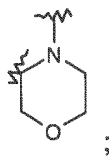
R¹ es metóxicarbonilo, etóxicarbonilo o ciano;
R² es



R³ es



uno de R⁴ y R⁵ es hidrógeno, y el otro uno con el átomo de carbono al cual se une y -NR⁷ forman

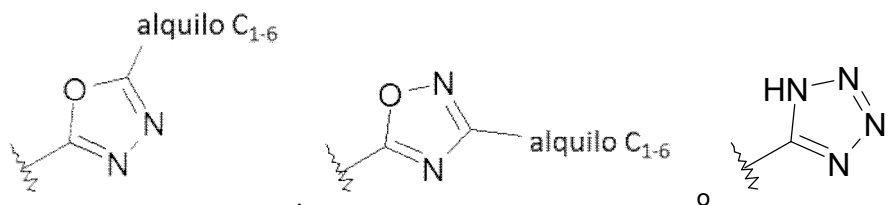


M es metóxicarbonilo, carboxi o hidroximetilo-.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde

R¹ es alcóxicarbonilo C₁₋₂ o ciano;
R² es fenilo que está sustituido una vez por halógeno;
R³ es 2-tiazolilo, que está no sustituido o sustituido una vez por alquilo C₁₋₆ o halógeno; o 2-tienilo o 2-piridinilo, que está sustituido una vez por halógeno; o 2-imidazolilo, que está sustituido una vez por alquilo C₁₋₆; o 3-isoxazolilo, que está no sustituido o sustituido una vez por alquilo C₁₋₆;
X es -NR⁷;
uno de R⁴ y R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y el otro uno con el átomo de carbono al cual se une y -NR⁷ forman juntos un pirrolidinilo o piperidinilo, que está sustituido por flúor;

M es alcoxycarbonilo C₁₋₆, carboxi, dialquilamino C₁₋₆ alcoxycarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilaminocarbonilo C₁₋₆, 2-tiazolilaminocarbonilo, hidroxi-C₂₋₆, y es 1-6.

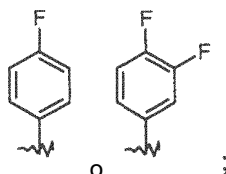


y es 1-6.

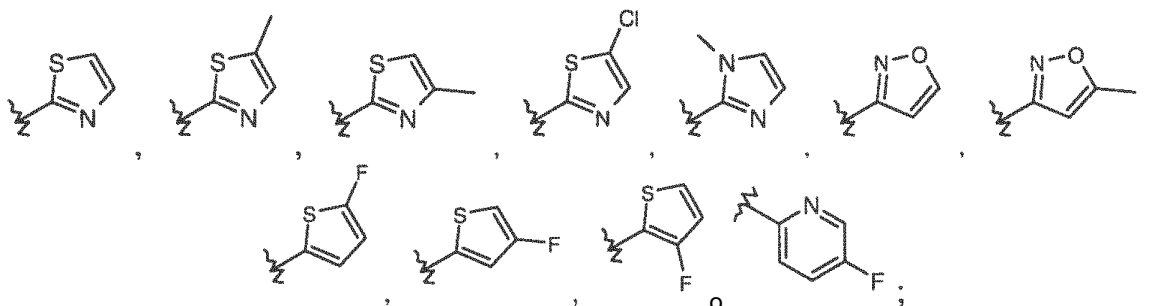
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 10, donde

R¹ es metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o ciano;

R² es

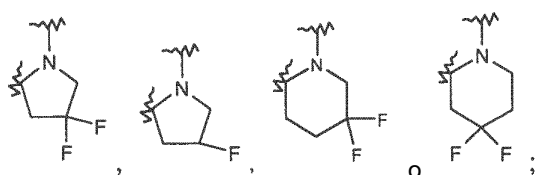


R³ es

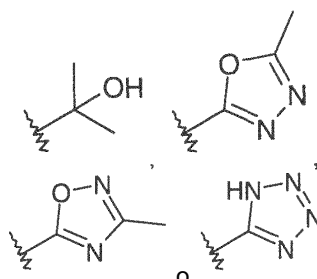


X es -NR⁷;

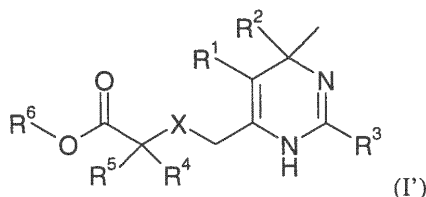
uno de R⁴ y R⁵ es hidrógeno o metilo, y el otro uno con el átomo de carbono al cual se une y -NR⁷ forman



M es metoxycarbonilo, carboxi, dimetilaminoetoxycarbonilo, aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilaminocarbonilo, metilsulfonilaminocarbonilo, 2-tiazolilaminocarbonilo, hidroximetilo, hidroxipropilo,



12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula (I'),



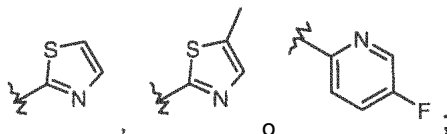
donde,

- 5 R^1 es alcoxicarbonilo C_{1-2} o ciano;
 R^2 es fenilo, que está sustituido por halógeno;
 R^3 es 2-tiazolilo que está no sustituido o sustituido por alquilo C_{1-6} o 2-piridinilo, que está sustituido por halógeno;
X es oxígeno o $-NR^7$;
 R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno; alquilo C_{1-6} y trifluoroalquilo C_{1-6} ; o
10 R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al cual se unen, forman un cicloalquilo de 3 a 7 miembros; o
cuando X es $-NR^7$, uno de R^4 y R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y el otro uno con el átomo de carbono al cual se une y $-NR^7$ forman juntos un morfolinilo; o pirrolidinilo sustituido por flúor;
 R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 R^7 es alquilo C_{1-6} ;

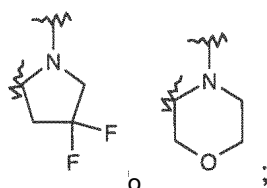
o las sales farmacéuticamente aceptables, o sus isómeros tautómeros.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, donde

- 20 R^1 es metoxycarbonilo o ciano;
 R^2 es fenilo sustituido una vez o dos veces por flúor;
 R^3 es



- 25 X es oxígeno o $-NR^7$;
 R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno; metilo y trifluorometilo; o
 R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al cual se unen forman un ciclopropilo; o cuando X es $-NR^7$, uno de R^4 y R^5 es
30 hidrógeno o metilo, y el otro uno con el átomo de carbono al cual se une y $-NR^7$ forman



R^6 es hidrógeno o metilo;
 R^7 es metilo;

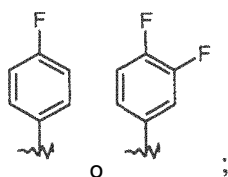
o las sales farmacéuticamente aceptables, o sus isómeros tautómeros.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, donde

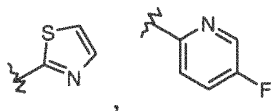
- 40 R^1 es alcoxicarbonilo C_{1-2} o ciano;
 R^2 es fenilo que está sustituido por halógeno;
 R^3 es 2-tiazolilo o 2-piridinilo, que está sustituido por halógeno;
X es $-NR^7$;
uno de R^4 y R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y el otro uno con el átomo de carbono al cual se une y $-NR^7$ forman juntos
un morfolinilo;
45 R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12, 13 o 14, donde

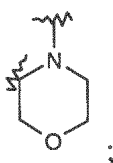
- 50 R^1 es metoxycarbonilo o ciano;
 R^2 es



R^3 es



uno de R^4 y R^5 es hidrógeno o metilo, y el otro uno con el átomo de carbono al cual se une y $-NR^7$ forman



R^6 es hidrógeno o metilo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, donde

R^1 es alcoxicarbonilo C_{1-2} o ciano;

R^2 es fenilo que está sustituido por halógeno;

R^3 es 2-tiazolilo que está no sustituido o sustituido por alquilo C_{1-6} o 2-piridinilo, que está sustituido por halógeno;

X es $-NR^7$;

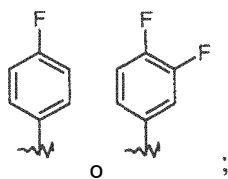
uno de R^4 y R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y el otro uno con el átomo de carbono al cual se une y $-NR^7$ forman juntos un pirrolidinilo que está sustituido por flúor;

R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

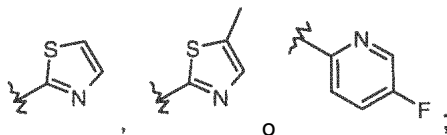
17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12, 13 y 16, donde

R^1 es metoxycarbonilo o ciano;

R^2 es

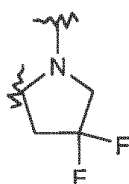


R^3 es



X es $-NR^7$;

uno de R^4 y R^5 es hidrógeno o metilo, y el otro uno con el átomo de carbono al cual se une y $-NR^7$ forman



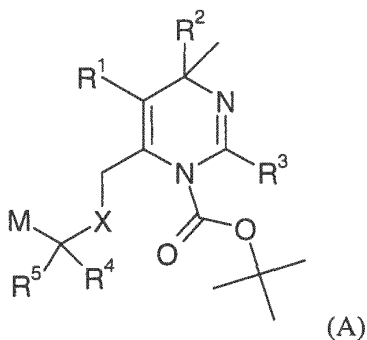
R⁶ es hidrógeno o metilo.

[illegible]

tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-4,4-difluoro-2-metanosulfonilaminocarbonil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico Éster metílico del ácido (S)-6-[(S)-4,4-difluoro-2-(tiazol-2-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico; Éster metílico del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-6-((R)-3-hidroximetil-morfolin-4-ilmetil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico Éster metílico del ácido (S)-6-[(S)-4,4-difluoro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico; Éster metílico del ácido (S)-6-((S)-4,4-difluoro-2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico; Éster metílico del ácido (S)-6-[4,4-difluoro-2-(3-hidroxi-propil)-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico Éster metílico del ácido (S)-6-[(S)-4,4-difluoro-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico; Éster metílico del ácido (S)-6-[(S)-4,4-Difluoro-2-(1H-tetrazol-5-il)-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico; y éster metílico del ácido (S)-6-[(S)-4,4-difluoro-2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirrolidin-1-ilmetil]-4-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico.

19. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 que comprende la reacción de

(a) un compuesto de fórmula (A)



en presencia de un ácido;
donde R^1 a R^5 , M y X se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.

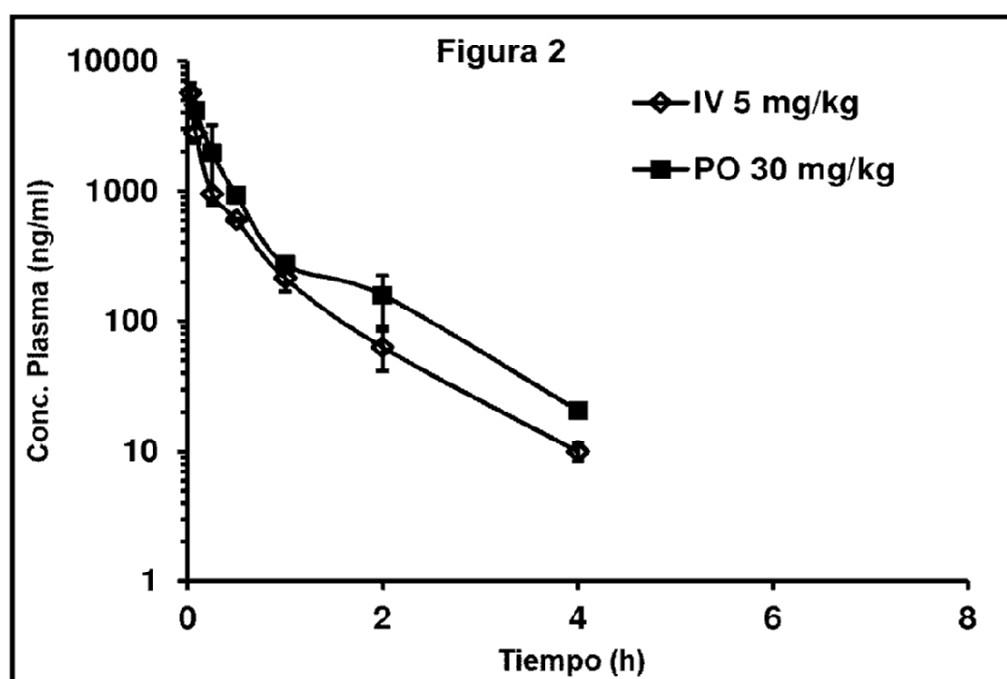
20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para el uso como una sustancia terapéuticamente activa.

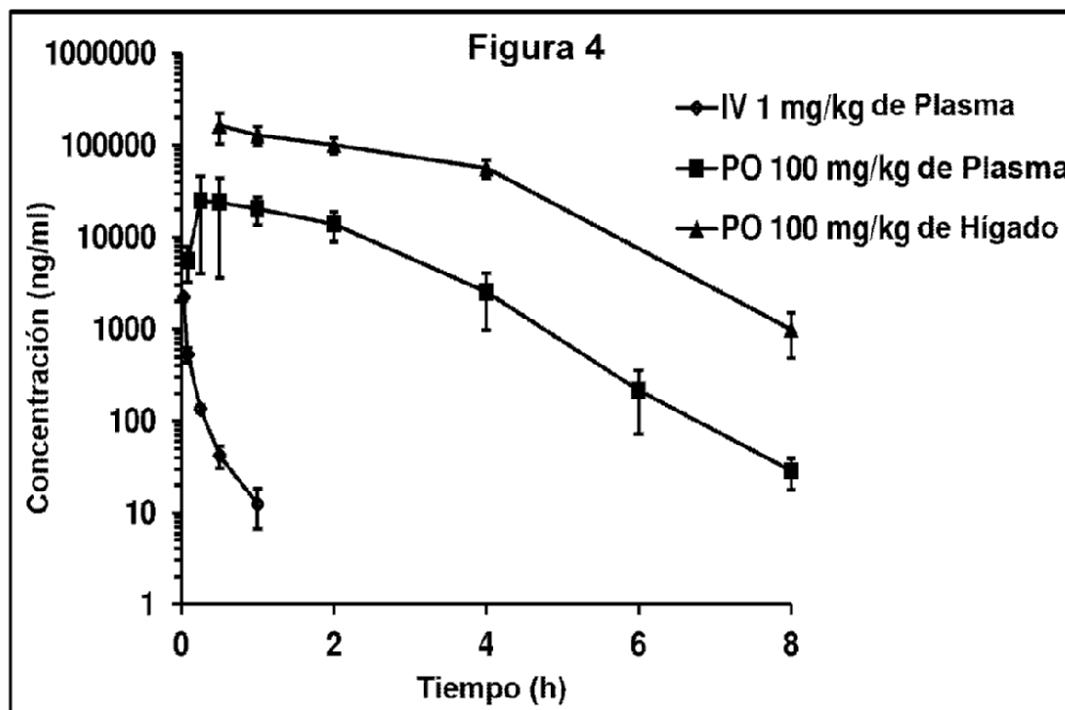
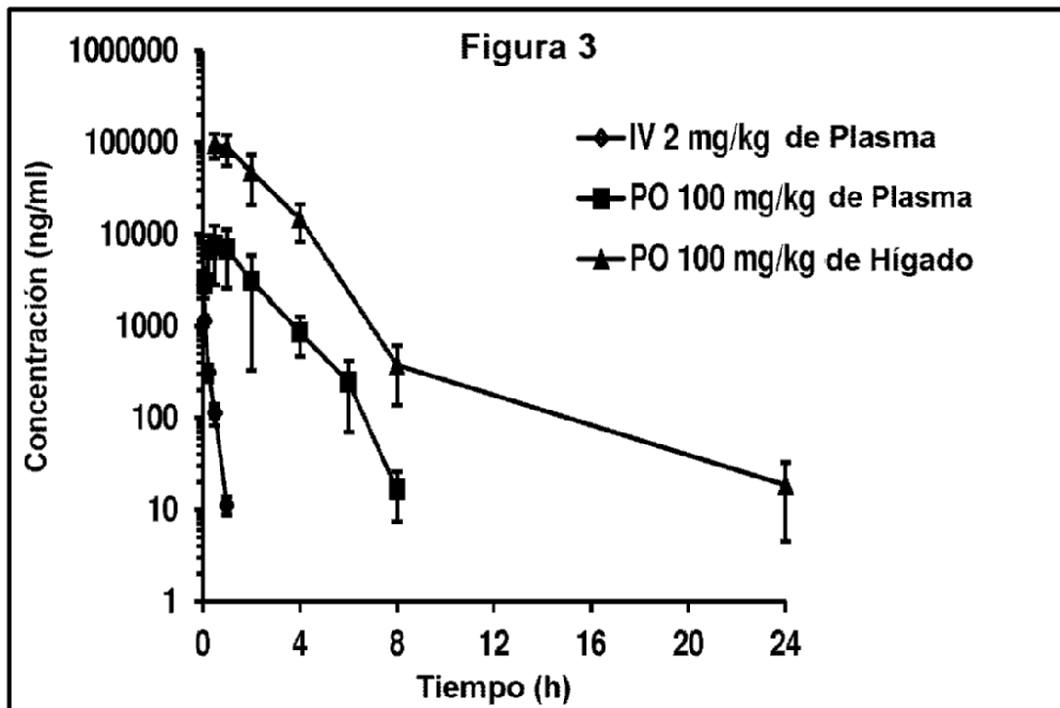
21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y un portador terapéuticamente inerte.

22. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B.

23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para el tratamiento o la profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B.

Figura 1





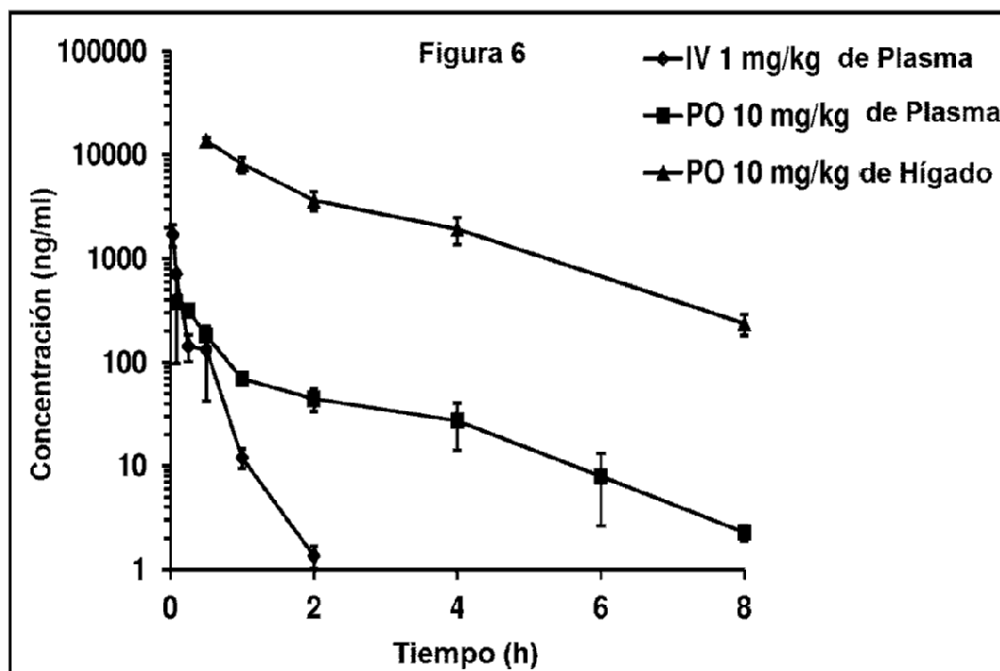
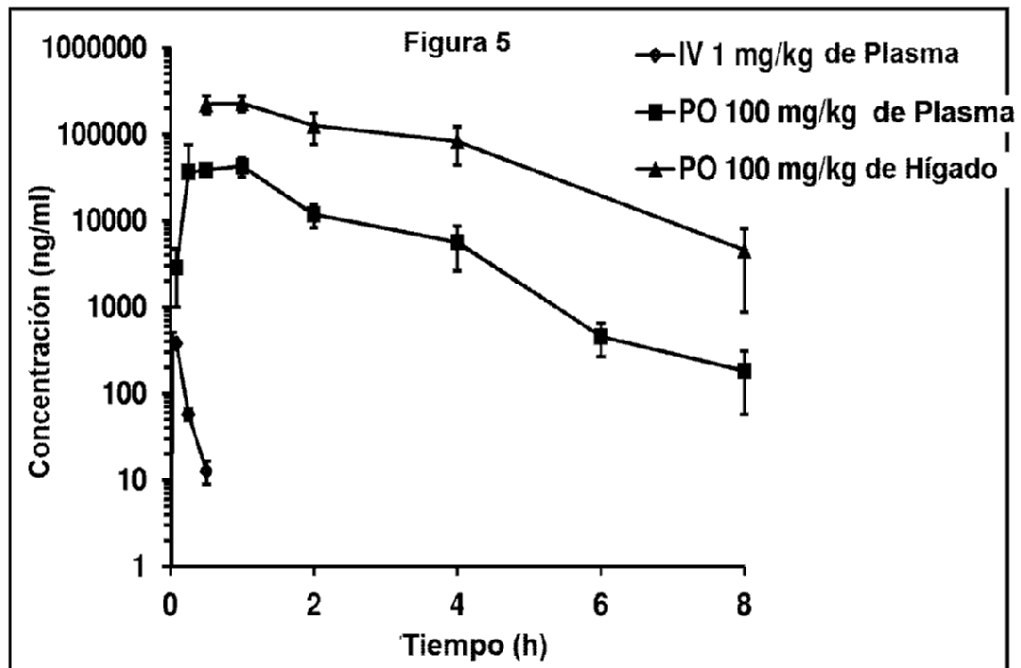


Figura 7

