

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 906**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 403/06** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61K 31/5355** (2006.01)  
**A61P 31/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.09.2013 PCT/EP2013/068429**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014 WO2014037480**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2013 E 13763201 (4)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2892893**

54 Título: **6-Aminoácido heteroarildihidropirimidinas para el tratamiento y la profilaxis de la infección por virus de la hepatitis B**

30 Prioridad:

**10.09.2012 WO PCT/CN2012/081190**  
**29.07.2013 WO PCT/CN2013/080301**  
**09.08.2013 WO PCT/CN2013/081196**  
**12.08.2013 WO PCT/CN2013/081287**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.06.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GUO, LEI;**  
**HU, TAISHAN;**  
**HU, YIMIN;**  
**KOCER, BUELENT;**  
**LIN, XIANFENG;**  
**LIU, HAIXIA;**  
**MAYWEG, ALEXANDER V.;**  
**QIU, ZONGXING;**  
**SHEN, HONG;**  
**TANG, GUOZHI;**  
**WANG, LISHA;**  
**WU, GUOLONG;**  
**YAN, SHIXIANG;**  
**ZHANG, WEIXING;**  
**ZHOU, MINGWEI y**  
**ZHU, WEI**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 617 906 T3

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

## DESCRIPCIÓN

6-Aminoácido heteroarildihidropirimidinas para el tratamiento y la profilaxis de la infección por virus de la hepatitis B

5 La presente invención se refiere a compuestos orgánicos que resultan útiles para la terapia y/o la profilaxis en un ser humano, y en particular a inhibidores del virus de la hepatitis B (VHB) con diana en la cápside del VHB para el tratamiento de la infección por el VHB.

CAMPO DE LA INVENCION

10 El VHB es una especie de la familia *Hepadnaviridae* de virus. El VHB es un grave problema de salud pública en todo el mundo, con más de 400 millones de personas, especialmente en la región de Asia-Pacífico, crónicamente infectadas por este pequeño virus ADN con cubierta. Aunque la mayoría de los individuos aparentemente resuelven la infección tras los síntomas agudos, 15% a 40% de los pacientes de VHB finalmente desarrollarán enfermedades clínicas durante su vida, principalmente hepatitis, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. Cada año entre 15 500.000 a 1 millón de personas mueren de enfermedades hepáticas de estadio final causadas por la infección por VHB.

20 El ciclo vital del VHB se inicia con la unión de la partícula "Dane" a un receptor no identificado sobre la superficie del hepatocito. Tras la entrada, se introduce el genoma vírico en el núcleo, en donde se forma un ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc) mediante reparación del ADN del ADN circular relajado vírico. Al contrario que los mecanismos de la mayoría de otros virus ADN, el ADNccc del VHB se replica mediante la retrotranscripción de una copia de ARN de 1,1 genomas de longitud (ARN pregenómico). El ARN pregenómico vírico interactúa con otros dos componentes víricos, proteína de cápside y polimerasa, así como con algunos factores del huésped, formando 25 partículas de cápside en las que se produce la replicación del ADN vírico. La mayoría del genoma encapsidado seguidamente se asocian eficientemente con las proteínas de cubierta para el ensamblaje del virión y la secreción; una minoría de estos genomas es enviada al núcleo, en donde se convierten en ADNccc.

30 En la actualidad existen dos tipos de agentes anti-VHB en el mercado, los análogos de nucleósido (tido) con diana en polimerasa vírica (lamivudina, adefovir, tenofovir, telbivudina y entecavir) e interferón modulador de funciones inmunológicas del huésped. Las mutaciones en la secuencia primaria de la polimerasa que proporcionan resistencia a lamivudina y adefovir han sido identificadas clínicamente y subyacen a un rebote de los títulos séricos de virus que experimenta el 70% de los pacientes tratados dentro de los 3 años posteriores al inicio de la terapia de lamivudina. Aunque la resistencia a telbivudina, a adefovir y a entecavir se producen más raramente, sí se han observado. El 35 interferón alfa es la otra terapia importante disponible para la hepatitis B, aunque se encuentra limitada por una pobre respuesta a largo plazo y efectos secundarios debilitantes. Algunos genotipos víricos no muestran buenas respuestas a la terapia de interferón. Actualmente el estándar de curación clínica de la infección por VHB es la pérdida y/o seroconversión de HBsAg. La mayoría (aproximadamente 90% o más) de los pacientes tratados no consiguen este objetivo. Esta desventaja se debe principalmente a la presencia de un grupo estable de ADNccc vírico en el núcleo que no se replica, por lo tanto no muestra accesibilidad a análogos de nucleósido (tido).

40 Por lo tanto, definitivamente existe una necesidad médica de tratamientos con características mejoradas y para una diversidad de enfoques en el desarrollo de terapias para la infección por VHB.

45 La proteína de cápside del VHB desempeña funciones esenciales en la replicación del VHB. El VHB presenta un núcleo icosaédrico que comprende 240 copias de la proteína de cápside (o del núcleo). La función biológica predominante de la proteína de la cápside es actuar como proteína estructural para encapsidar el ARN pregenómico y formar partículas de cápside inmaduras en el citoplasma. Esta etapa es un requisito previo para la replicación del ADN vírico. La cápside del VHB se autoensambla espontáneamente a partir de muchas copias de dímeros del núcleo presentes en el citoplasma. Se ha demostrado que la formación de un núcleo trimérico y las posteriores reacciones de alargamiento se producen mediante la adición de una subunidad dimérica cada vez hasta 50 completarlo. Aparte de esta función, la proteína de cápside regula la síntesis de ADN vírico mediante el diferente estado de fosforilación de sus sitios C-terminales de fosforilación. Al formar un ADN circular relajado de longitud prácticamente completa mediante transcripción inversa de ARN pregenómico vírico, una cápside inmadura se convierte en cápside madura. Por una parte, la proteína de cápside podría facilitar la traslocación nuclear de genoma circular relajado vírico mediante las señales de localización nuclear situadas en el dominio rico en argininas de la región C-terminal de la proteína de cápside. En el núcleo, como componente del minicromosoma de ADNccc vírico, la proteína de cápside podría desempeñar un papel estructural y regulador en la funcionalidad de los minicromosomas de ADNccc. La proteína de cápside interactúa además con proteína de cubierta grande vírico en el 60 retículo endoplasmático e induce la liberación de partículas víricas intactas a partir de los hepatocitos.

65 Se ha informado de un par de inhibidores anti-VHB relacionados con la cápside. Por ejemplo, se ha demostrado que los derivados de fenilpropanamida, incluyendo los compuestos denominados AT-61 y AT-130 (Feld J. et al., Antiviral Research, 168-177, 2007) y una clase de tiazolidín-4-ona de Valeant R&D (documento nº WO 2006/033995) inhiben el empaquetamiento de ARNpg. Un reciente estudio sugiere que las fenilpropanamidas son, de hecho, aceleradores

del ensamblaje de la cápside de VHB y sus acciones resultan en la formación de cápsides vacías. Estos interesantes resultados ilustran la importancia de la ruta cinética en el ensamblaje con éxito del virus.

Se descubrieron heteroarildihidropirimidinas o HAP, incluyendo los compuestos denominados Bay 41-4109, Bay 38-7690 y Bay 39-5493, en un cribado basado en el cultivo de tejidos (Deres K. et al., Science 893, 2003). Estos análogos de HAP actúan como activadores alostéricos sintéticos y son capaces de inducir la formación aberrante de cápsides, que conduce a la degradación de la proteína del núcleo. Los análogos de HAP también han reorganizado la proteína del núcleo a partir de cápsides preensambladas formando polímeros no de cápside, presumiblemente mediante la interacción de HAP con dímeros liberados durante la "respiración" de cápsides, la rotura transitoria de enlaces individuales entre subunidades. Se administró Bay 41-4109 en ratones transgénicos o modelos humanizados de ratón infectados por VHB y se demostró eficacia in vivo con la reducción del ADN de VHB (Deres K. et al., Science, 893, 2003; Brezillon N. et al., PLoS ONE 2011, e25096). También se ha demostrado que bis-ANS, una molécula pequeña que actúa como 'cuña' molecular e interfiere con la geometría normal de la proteína de cápside y la formación de la caside (Zlotnick A. et al., J. Virol., 4848-4854, 2002).

#### DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

Son objetivos de la presente invención nuevos compuestos de fórmula I, su preparación, medicamentos basados en un compuesto según la invención y a su producción, así como a la utilización de compuestos de fórmula I como inhibidores del VHB y para el tratamiento o la profilaxis de la infección por el VHB. Los compuestos de fórmula I muestran una actividad anti-VHB superior. Además, los compuestos de fórmula I también muestran un elevado índice de selectividad, y mejores solubilidad y perfil SDPK de ratón.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

##### DEFINICIONES

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada saturado que contiene entre 1 y 6, particularmente 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-butilo, 2-butilo, terc-butilo y similares. Son grupos "alquilo C<sub>1-6</sub>" particulares, metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo.

El término "-C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-" solo o en combinación se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado saturado que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono, particularmente entre 1 y 4 átomos de carbono.

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

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" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. El halógeno es particularmente flúor, cloro o bromo.

El término "sulfanilo" solo o en combinación se refiere al grupo -S-.

El término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles.

El término "diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad, las moléculas del cual no son imágenes especulares unas de otras.

Los compuestos según la presente invención pueden existir en forma de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácido o sales de adición de base convencionales que conservan la eficacia y propiedades biológicas de los compuestos de fórmula I y se forman a partir de ácidos o bases orgánicos o inorgánicos no tóxicos adecuados. Entre las sales de adición de ácido de muestra se incluyen aquellos derivados de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y aquellos derivados 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. Entre las sales de adición de base se incluyen aquellas derivadas de amonio, potasio, sodio e hidróxidos de amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico en una sal es una técnica bien conocida por los químicos farmacéuticos para obtener mejores estabilidad física y química, higroscopicidad, capacidad de flujo y solubilidad de los compuestos. Se describe en, por ejemplo, Bastin R.J. et al., Organic Process Research & Development 4:427-435, 2000, o en Ansel, H., *et al.*, en: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug

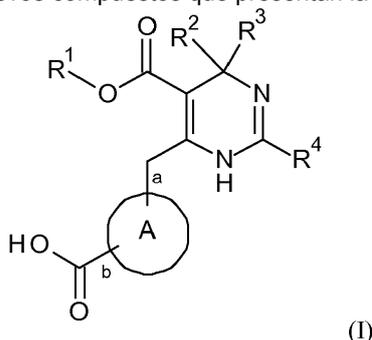
Delivery Systems, 6a ed., 1995, páginas 196 y 1456 a 1457. Son sales particulares las sales sódicas de los compuestos de fórmula I.

5 Los compuestos de fórmula general I que contienen uno o varios centros quirales pueden encontrarse presentes como racematos, mezclas diastereoméricas o isómeros individuales ópticamente activos. Los racematos pueden separarse según métodos conocidos en los enantiómeros. En particular, las sales diastereoméricas que pueden separarse mediante cristalización se forman a partir de las mezclas racémicas mediante reacción con un ácido ópticamente activo, tal como, por ejemplo, ácido D- o L-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o ácido canforsulfónico.

10

INHIBIDORES DEL VHB

La presente invención proporciona (i) nuevos compuestos que presentan la fórmula general I:



15

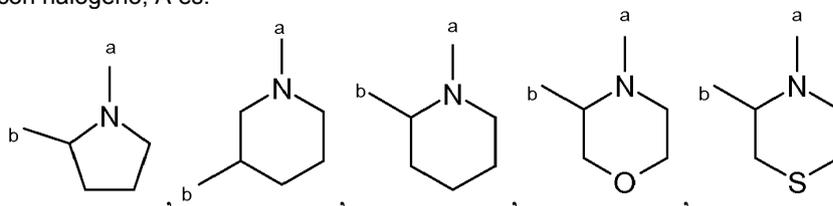
en las que:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o trifluorometil-C<sub>x</sub>H<sub>2x-1</sub>, en el que x es 1 a 6,

Uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que es sustituido una, dos o tres veces con alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano o halógeno, y el otro es hidrógeno o deuterio,

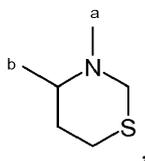
20

R<sup>4</sup> es fenilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo, que se encuentra sustituido o no sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub>, halógeno o cicloalquilo, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> puede sustituirse además opcionalmente con halógeno; A es:



25

o

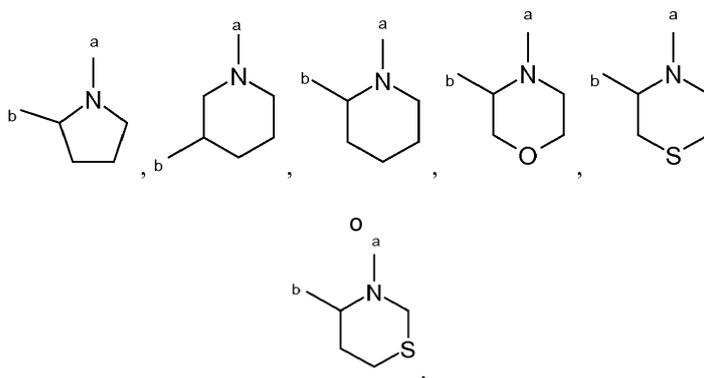


30

que se encuentra sustituido o no sustituido con grupos seleccionados de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, deuterio y halógeno, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

35

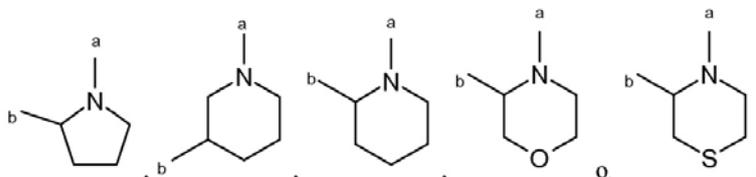
Una realización adicional de la presente invención es (ii) un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo o trifluorometilmetilo, uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que es sustituido una, dos o tres veces con flúor, cloro, bromo, yodo, metilo o ciano, y el otro es hidrógeno o deuterio, R<sup>4</sup> es fenilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo, que se encuentra sustituido o no sustituido con metilo, isopropilo, terc-butilo, bifluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, metilsulfanilo, flúor o cloro, A es:



5 que se encuentra sustituido o no sustituido con grupos seleccionados de entre metilo, isopropilo, deuterio y flúor, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

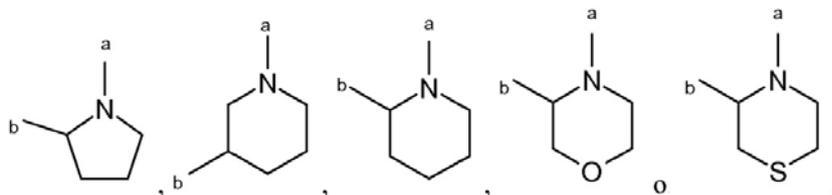
10 Otra realización de la presente invención es (iii) un compuesto de fórmula I, en la que:

$R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$  o trifluorometil- $C_xH_{2x-}$ , en el que x es 1 a 6,  
 Uno de entre  $R^2$  y  $R^3$  es fenilo, que es sustituido una, dos o tres veces con alquilo  $C_{1-6}$ , ciano o halógeno, y el otro es hidrógeno o deuterio,  
 $R^4$  es fenilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo, que se encuentra sustituido o no sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfanilo  $C_{1-6}$ , halógeno o cicloalquilo, en las que dicho alquilo  $C_{1-6}$  adicionalmente puede sustituirse opcionalmente con halógeno,  
 15 A es:



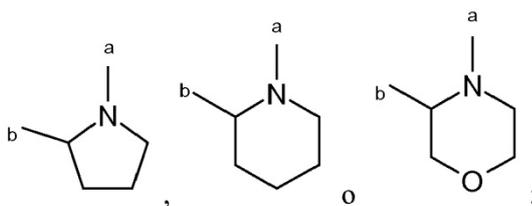
20 que se encuentra sustituido o no sustituido con grupos seleccionados de entre alquilo  $C_{1-6}$ , deuterio y halógeno, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

Una realización adicional de la presente invención es (iv) un compuesto de fórmula I, en la que  $R^1$  es metilo, etilo, propilo, isopropilo o trifluorometilmetilo,  
 25 uno de entre  $R^2$  y  $R^3$  es fenilo, que es sustituido una, dos o tres veces con flúor, cloro, bromo, yodo, metilo o ciano, y el otro es hidrógeno o deuterio,  
 $R^4$  es fenilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo, que se encuentra sustituido o no sustituido con metilo, isopropilo, trifluorometilo, ciclopropilo, metilsulfanilo, flúor o cloro,  
 A es:



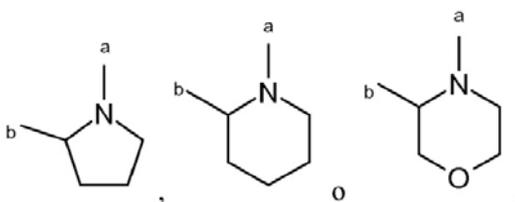
30 que se encuentra sustituido o no sustituido con grupos seleccionados de entre metilo, isopropilo, deuterio y flúor, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

35 Otra realización de la presente invención es (v) un compuesto de fórmula I, en la que  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$ .  
 Uno de entre  $R^2$  y  $R^3$  es fenilo, que es sustituido una, dos o tres veces con alquilo  $C_{1-6}$  o halógeno, y el otro es hidrógeno o deuterio,  
 $R^4$  es tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo, que se encuentra sustituido o no sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ , halógeno o cicloalquilo, en las que dicho alquilo  $C_{1-6}$  adicionalmente puede sustituirse opcionalmente con halógeno,  
 40 A es:



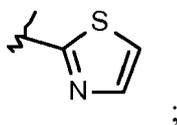
que se encuentra sustituido o no sustituido con grupos seleccionados de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, deuterio y halógeno, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

5 Una realización adicional de la presente invención es (vi) un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es metilo, etilo, uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que es sustituido una, dos o tres veces con flúor, cloro, bromo, yodo o metilo, y el otro es hidrógeno o deuterio,  
 10 R<sup>4</sup> es tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo, que se encuentra sustituido o no sustituido con metilo, isopropilo, trifluorometilo, ciclopropilo o flúor,  
 A es:

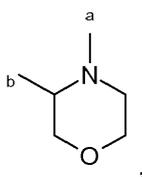


15 que se encuentra sustituido o no sustituido con grupos seleccionados de entre metilo, isopropilo, deuterio y flúor, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

Otra realización de la presente invención es (vii) un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, en los que:  
 20 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que es sustituido una, dos o tres veces con halógeno, y el otro es hidrógeno,  
 R<sup>4</sup> es:

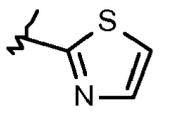


A es:

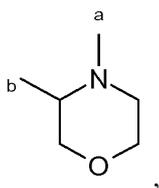


25 que se encuentra no sustituido o sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>.

30 Una realización adicional de la presente invención es (viii) un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, en los que R<sup>1</sup> es metilo o etilo, uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que es sustituido una, dos o tres veces con flúor, cloro o bromo, y el otro es hidrógeno,  
 R<sup>4</sup> es:

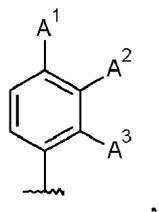


35 A es:



que se encuentra no sustituido o sustituido con metilo.

- 5 Una realización adicional de la presente invención es (ix) un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, en los que:  
 $R^1$  es metilo o etilo,  
 uno de entre  $R^2$  y  $R^3$  es:



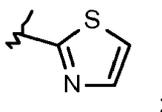
10 y el otro es hidrógeno, en el que:

$A^1$  es hidrógeno o flúor,

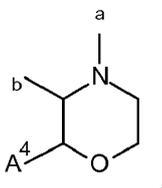
$A^2$  es hidrógeno o flúor,

$A^3$  es flúor, cloro, bromo, con la condición de que por lo menos uno de entre  $A^1$  y  $A^2$  es hidrógeno,

15  $R^4$  es:



A es:

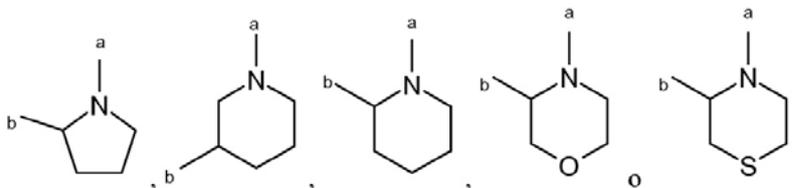


20 en la que  $A^4$  es hidrógeno o metilo.

- Otra realización de la presente invención es (x) un compuesto de fórmula I, en la que  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$  o trifluorometil- $C_xH_{2x-1}$ , en la que x es un valor entre 1 y 6,  
 25 uno de entre  $R^2$  y  $R^3$  es fenilo, que es sustituido una, dos o tres veces con alquilo  $C_{1-6}$ , ciano o halógeno, y el otro es hidrógeno o deuterio,

$R^4$  es tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo, que se encuentra sustituido o no sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfanilo  $C_{1-6}$ , halógeno o cicloalquilo, en las que dicho alquilo  $C_{1-6}$  adicionalmente puede sustituirse opcionalmente con halógeno,

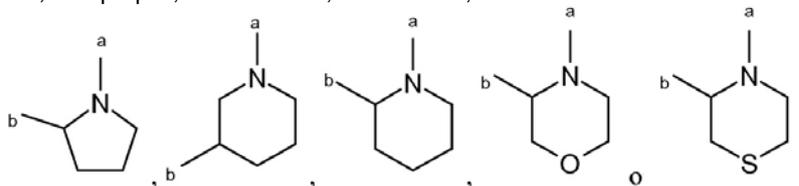
30 A es:



que está sustituido o no sustituido con grupos seleccionados de entre alquilo  $C_{1-6}$ , deuterio y halógeno, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

- 35 Una realización adicional de la presente invención es (xi) un compuesto de fórmula I, en la que  $R^1$  es metilo, etilo, propilo, isopropilo o trifluorometilmetilo,  
 uno de entre  $R^2$  y  $R^3$  es fenilo, que se encuentra sustituido una, dos o tres veces con flúor, cloro, bromo, metilo o ciano, y el otro es hidrógeno o deuterio,

R<sup>4</sup> es tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo, que se encuentra sustituido o no sustituido con metilo, isopropilo, trifluorometilo, ciclopropilo, metilsulfanilo, flúor o cloro; A es:



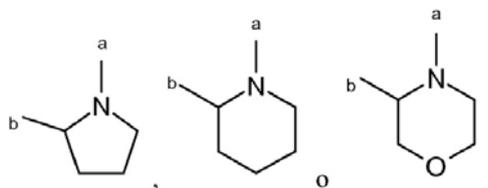
5 que se encuentra sustituido o no sustituido con grupos seleccionados de entre metilo, deuterio y flúor, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

Otra realización de la presente invención es (xii) un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o trifluorometil-C<sub>x</sub>H<sub>2x-</sub>, en la que x es un valor entre 1 y 6,

10 uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que es sustituido una, dos o tres veces con alquilo C<sub>1-6</sub> o halógeno, y el otro es hidrógeno o deuterio,

R<sup>4</sup> es tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo, que se encuentra sustituido o no sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub>, halógeno o cicloalquilo, en las que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> adicionalmente puede sustituirse opcionalmente con halógeno;

15 A es:



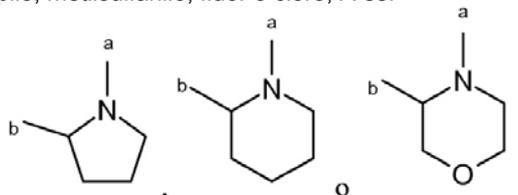
20 que está sustituido o no sustituido con grupos seleccionados de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, deuterio y halógeno, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

Una realización adicional de la presente invención es (xiii) un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es metilo, etilo, isopropilo o trifluorometilmetilo,

25 uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que se encuentra sustituido una, dos o tres veces con flúor, cloro, bromo, yodo o metilo,

y el otro es hidrógeno o deuterio,

R<sup>4</sup> es tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo, que se encuentra sustituido o no sustituido con metilo, isopropilo, trifluorometilo, ciclopropilo, metilsulfanilo, flúor o cloro; A es:

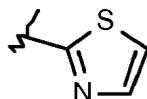


30 que se encuentra sustituido o no sustituido con grupos seleccionados de entre metilo, isopropilo, deuterio y flúor, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

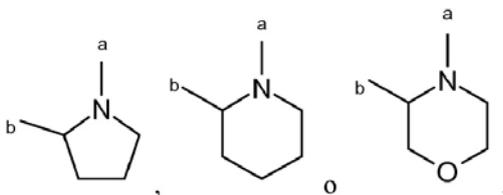
Otra realización de la presente invención es (xiv) un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en el que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o trifluorometil-C<sub>x</sub>H<sub>2x-</sub>, en la que x es un valor entre 1 y 6,

35 uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que se encuentra sustituido una, dos o tres veces con halógeno, y el otro es hidrógeno o deuterio,

R<sup>4</sup> es:



40 que se encuentra sustituido o no sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo, en las que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> adicionalmente puede sustituirse opcionalmente con halógeno; A es:



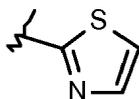
que se encuentra no sustituido o sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, deuterio y halógeno.

5 Una realización adicional de la presente invención es (xv) un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, en los que:

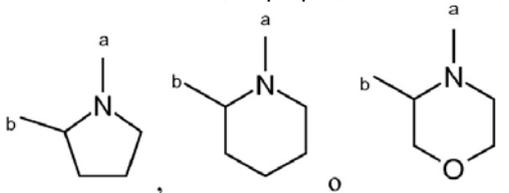
R<sup>1</sup> es metilo, etilo, propilo, isopropilo o trifluorometilmetilo,

uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que se encuentra sustituido una, dos o tres veces con flúor, cloro, bromo o yodo, y el otro es hidrógeno o deuterio,

10 R<sup>4</sup> es:



que se encuentra sustituido o no sustituido con metilo, isopropilo, trifluorometilo, ciclopropilo o metilsulfanilo; A es:

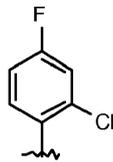


15 que se encuentra sustituido o no sustituido con grupos seleccionados de entre metilo, isopropilo, deuterio y flúor.

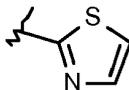
Otra realización de la presente invención es (xvi) un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, en los que:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>,

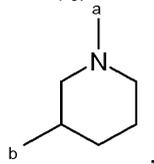
20 uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es:



y el otro es hidrógeno; R<sup>4</sup> es:



25 que se encuentra no sustituido o sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>; A es:



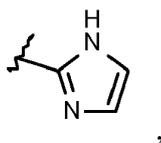
que se encuentra sustituido con halógeno.

30 Otra realización de la presente invención es (xvii) un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, en los que:

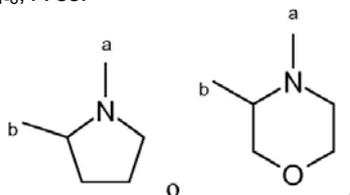
R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>,

uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que se encuentra sustituido con halógeno, y el otro es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es:



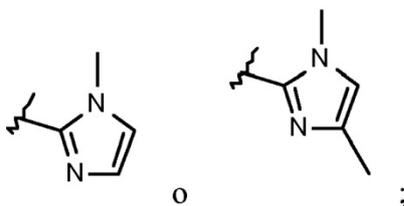
que se encuentra sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>; A es:



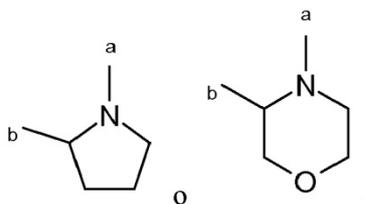
5 que se encuentra no sustituido o sustituido con halógeno.

Una realización adicional de la presente invención es (xviii) un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, en los que:

10 R<sup>1</sup> es metilo o etilo,  
uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que se encuentra sustituido con flúor o cloro, y el otro es hidrógeno;  
R<sup>4</sup> es:



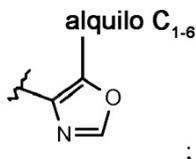
A es:



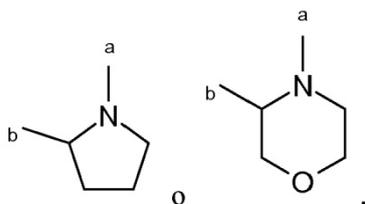
15 que se encuentra no sustituido o sustituido con flúor.

Otra realización de la presente invención es (xix) un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, en los que:

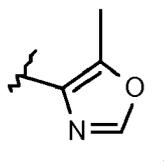
20 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>,  
uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que se encuentra sustituido con halógeno, y el otro es hidrógeno;  
R<sup>4</sup> es:



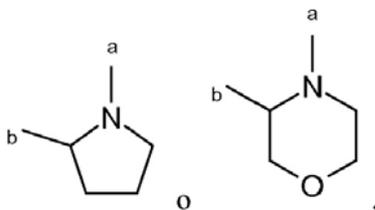
25 A es:



30 que se encuentra no sustituido o sustituido con halógeno. Una realización adicional de la presente invención es (xx) un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, en los que R<sup>1</sup> es metilo o etilo,  
uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que se encuentra sustituido con flúor, cloro o bromo, y el otro es hidrógeno;  
R<sup>4</sup> es:



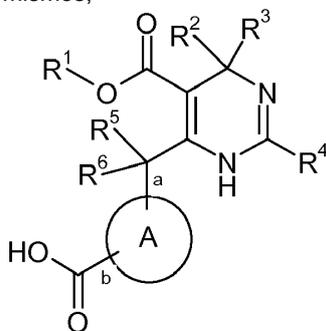
A es:



5

que se encuentra no sustituido o sustituido con flúor.

Otra realización de la presente invención es (xxi) un compuesto de fórmula Ib o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos,



(Ib)

10

en las que:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>,

uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que se encuentra sustituido dos o tres veces con ciano o halógeno, y el otro es hidrógeno o deuterio,

15

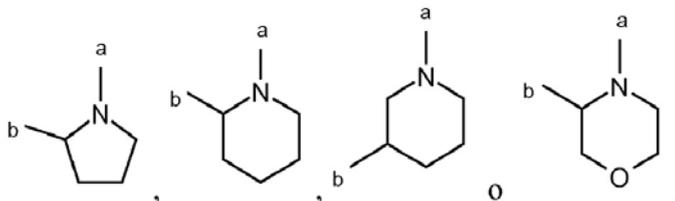
R<sup>4</sup> es fenilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo, que se encuentra no sustituido o sustituido una vez o dos veces con alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, cicloalquilo o trifluorometilo,

R<sup>5</sup> es hidrógeno,

R<sup>6</sup> es hidrógeno,

20

A es:



que se encuentra no sustituido o sustituidos dos o cuatro veces con deuterio o halógeno.

25 Una realización adicional de la presente invención es (xxii) un compuesto de fórmula Ib o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, en los que:

R<sup>1</sup> es metilo o etilo,

uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que se encuentra sustituido dos o tres veces con ciano, flúor, cloro o bromo, y el otro es hidrógeno o deuterio,

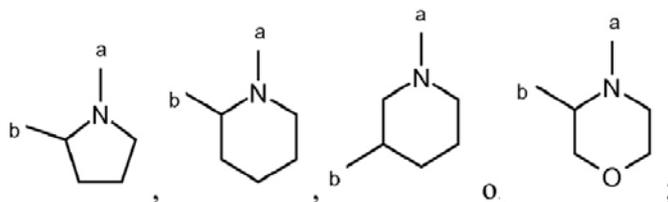
30

R<sup>4</sup> es fenilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo, que se encuentra no sustituido o sustituido una o dos veces con metilo, isopropilo, terc-butilo, flúor, cloro, ciclopropilo o trifluorometilo,

R<sup>5</sup> es hidrógeno,

R<sup>6</sup> es hidrógeno,

A es:



que se encuentra no sustituido o sustituido dos o cuatro veces con deuterio o flúor.

5 Otra realización adicional de la presente invención es (xxiii) un compuesto de fórmula Ib o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, en los que:

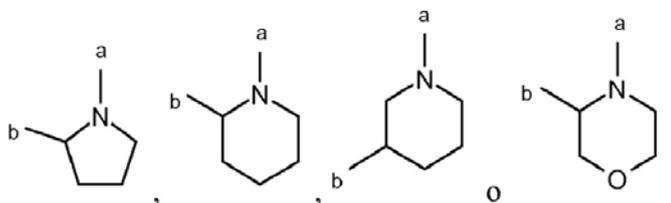
R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>,

Uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que se encuentra sustituido dos o tres veces con ciano o halógeno, y el otro es hidrógeno o deuterio; R<sup>4</sup> es tiazolilo o imidazolilo, que se encuentra no sustituido o sustituido una o dos veces con

10 alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, cicloalquilo o trifluorometilo, R<sup>5</sup> es hidrógeno,

R<sup>6</sup> es hidrógeno,

A es:



15 que se encuentra no sustituido o sustituidos dos o cuatro veces con deuterio o halógeno.

Una realización adicional de la presente invención es (xxiv) un compuesto de fórmula Ib o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, en los que:

R<sup>1</sup> es metilo o etilo,

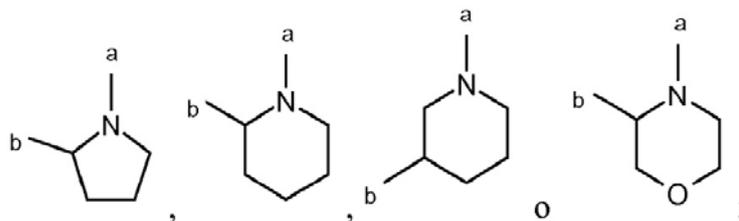
20 uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que se encuentra sustituido dos o tres veces con ciano, flúor, cloro o bromo, y el otro es hidrógeno o deuterio,

R<sup>4</sup> es tiazolilo o imidazolilo, que se encuentra no sustituido o sustituido una o dos veces con metilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo o trifluorometilo,

R<sup>5</sup> es hidrógeno,

25 R<sup>6</sup> es hidrógeno,

A es:



que se encuentra no sustituido o sustituido dos o cuatro veces con deuterio o flúor.

30 Otra realización adicional de la presente invención es (xxv) un compuesto de fórmula Ib o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, en los que:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>,

35 uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que se encuentra sustituido dos con halógeno, y el otro es hidrógeno; R<sup>4</sup> es fenilo, oxazolilo, tienilo o piridinilo, que se encuentra no sustituido o sustituido una o dos veces con alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno,

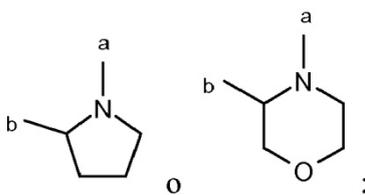
cicloalquilo o trifluorometilo, R<sup>5</sup> es hidrógeno,

cicloalquilo o trifluorometilo,

R<sup>5</sup> es hidrógeno,

R<sup>6</sup> es hidrógeno,

40 A es:



que se encuentra no sustituido o sustituido dos veces con halógeno.

5 Una realización adicional de la presente invención es (xxvi) un compuesto de fórmula Ib o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, en los que:

R<sup>1</sup> es metilo,

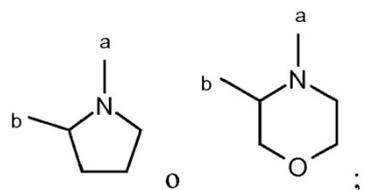
uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que se encuentra sustituido dos veces con flúor o cloro, y el otro es hidrógeno;

10 R<sup>4</sup> es fenilo, oxazolilo, tienilo o piridinilo, que se encuentra sustituido una o dos veces con metilo, flúor o cloro,

R<sup>5</sup> es hidrógeno,

R<sup>6</sup> es hidrógeno,

A es:



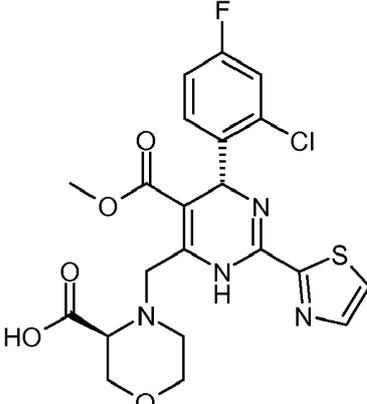
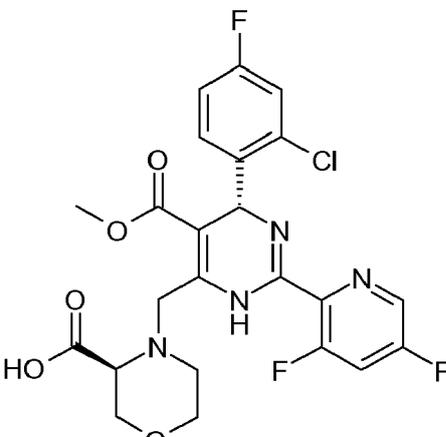
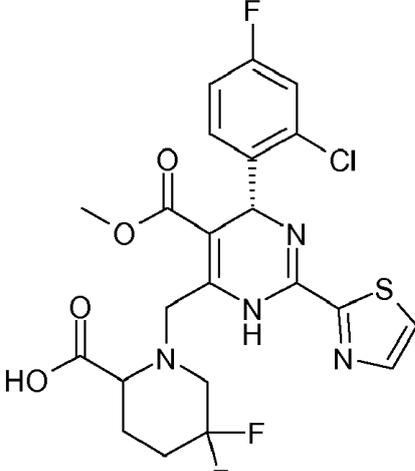
15 que se encuentra no sustituido o sustituido con flúor.

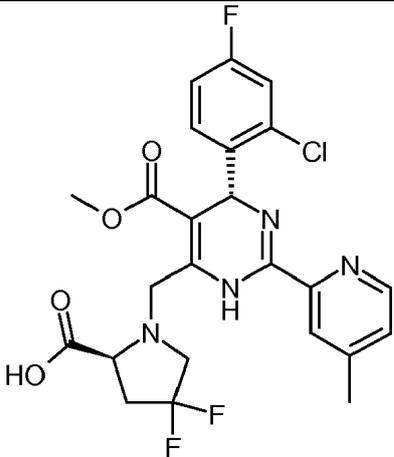
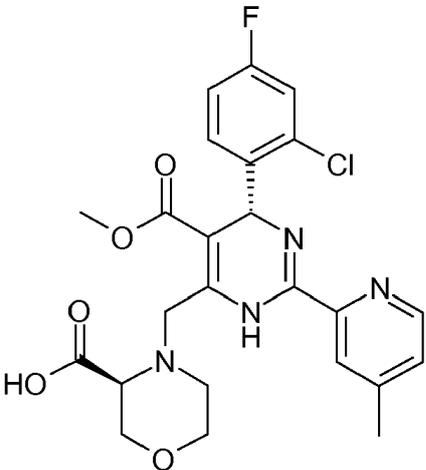
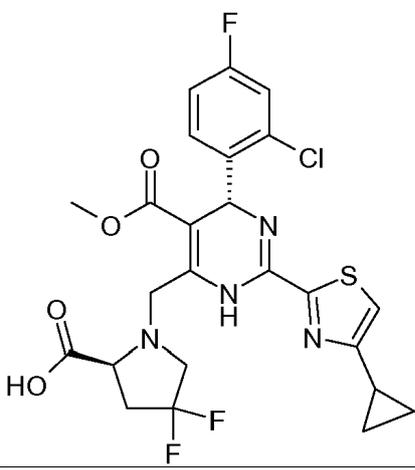
Los compuestos particulares de fórmula I, incluyendo los datos de RMN y los datos de EM se resumen en las Tablas 1 y 2 a continuación.

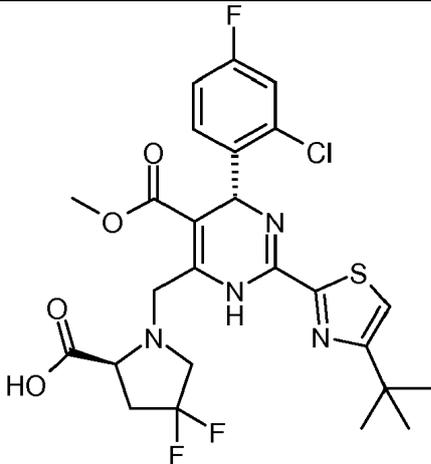
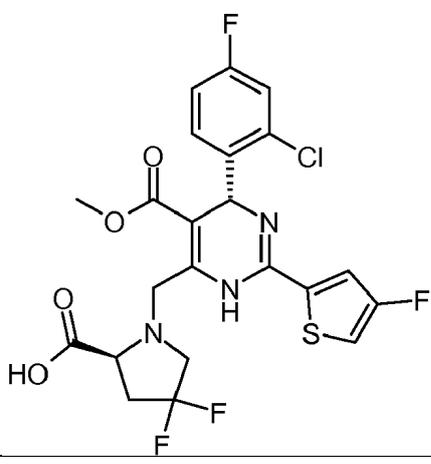
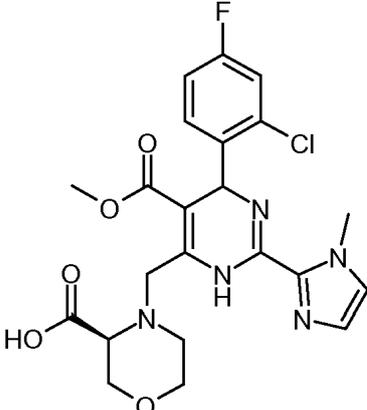
20 Tabla 1: estructura y nombre de compuestos particulares

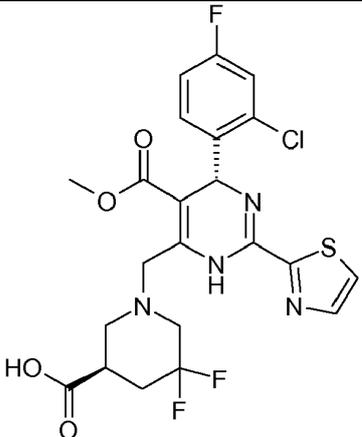
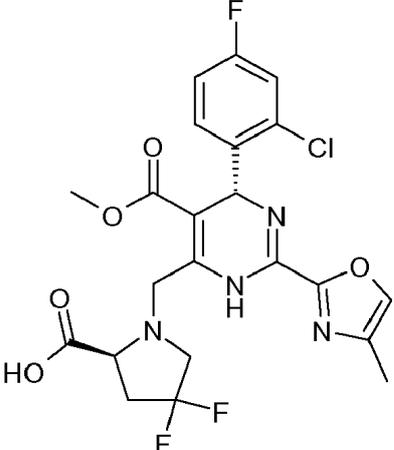
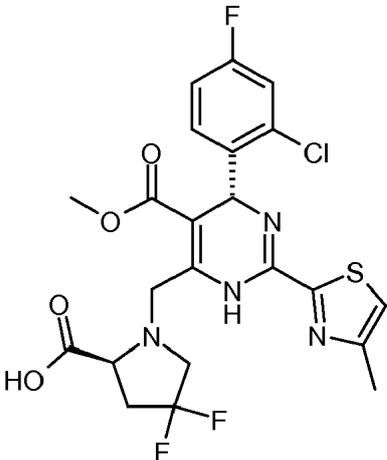
Ejemplo nº	Estructura	Nombre
1		metil-éster de ácido 6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

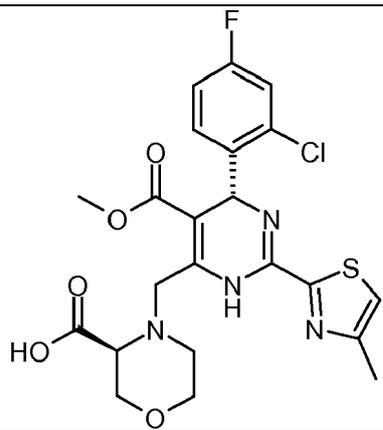
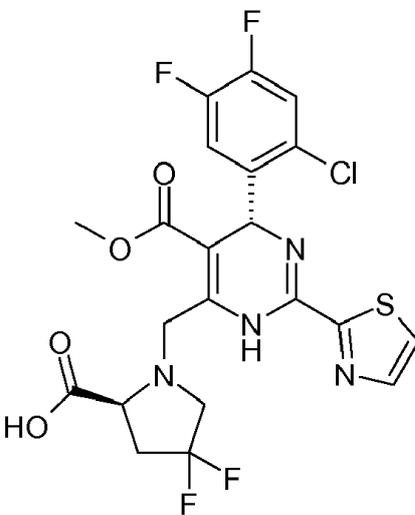
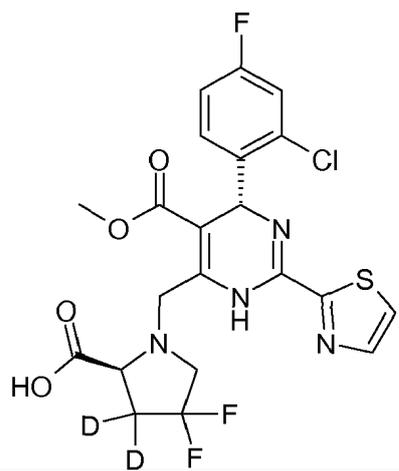
<p>2</p>		<p>metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico</p>
<p>3</p>		<p>metil-éster de ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-[4-<sup>2</sup>H]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico</p>
<p>4</p>		<p>metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(3,5-difluoropiridín-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico</p>
<p>5</p>		<p>ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico</p>

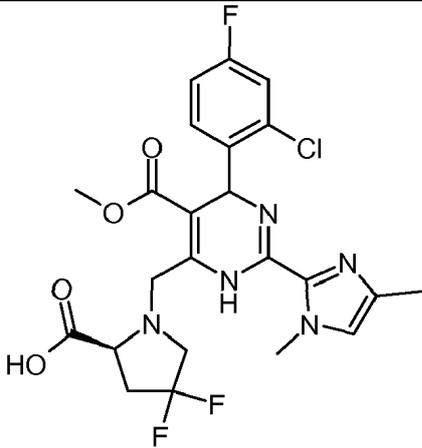
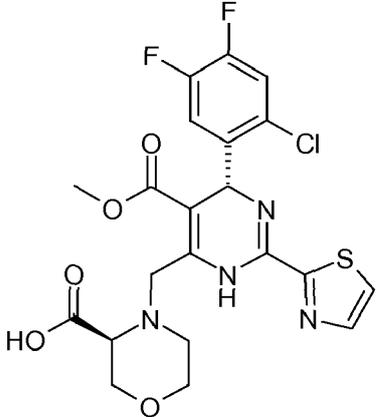
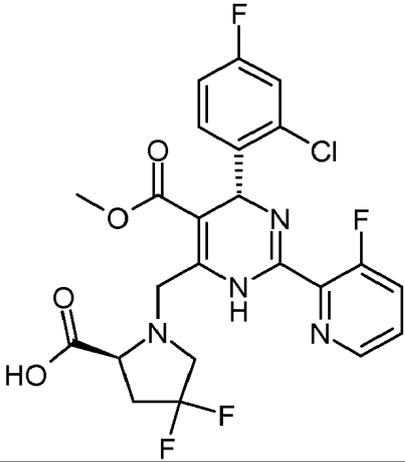
		
6		<p>ácido (S)-4-[(R)-6-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-(3,5-difluoro-piridín-2-il)-5-metoxicarbonil-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico</p>
7		<p>metil-éster de ácido (R)-6-(2-carboxi-5,5-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico</p>
8		<p>metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-metil-piridín-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico</p>

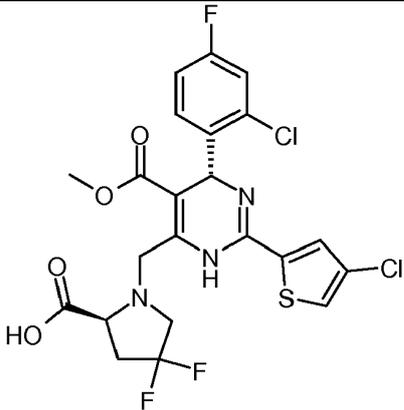
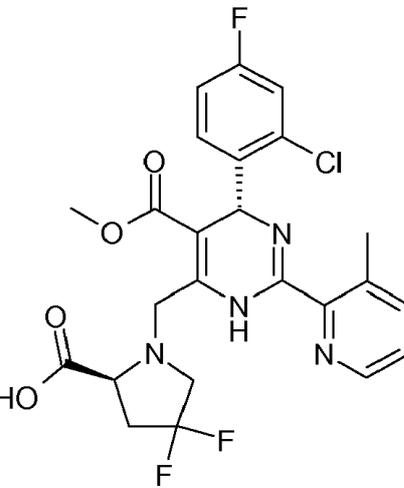
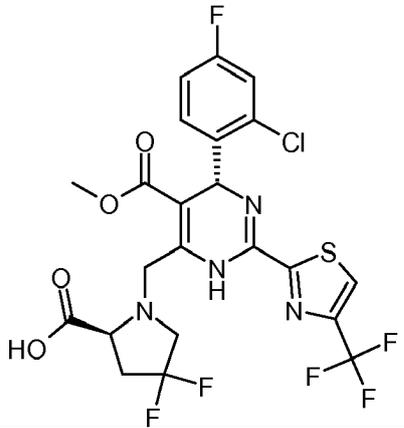
		
9		ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-(4-metil-piridín-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
10		metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-ciclopropil-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico
11		metil-éster de ácido (R)-2-(4-terc-butil-tiazol-2-il)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

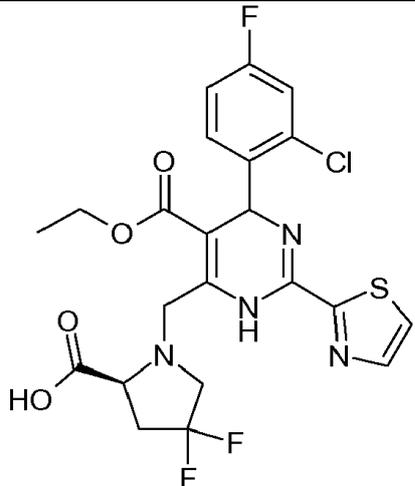
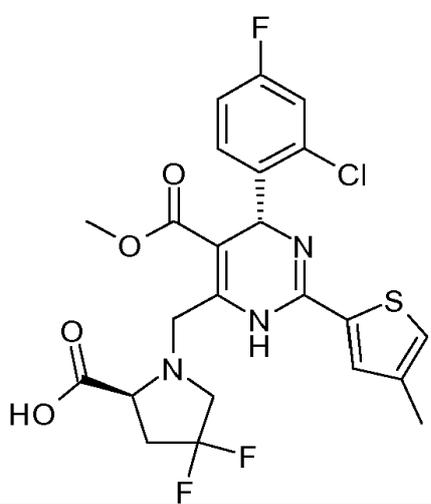
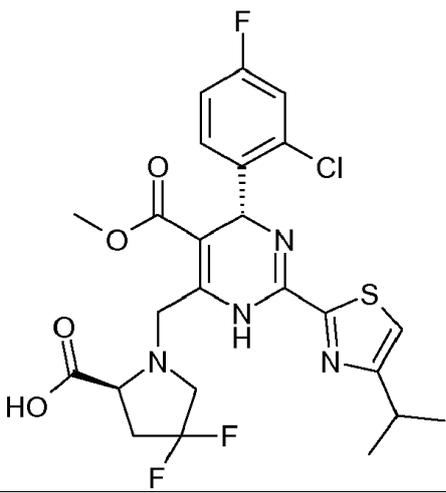
		
12		metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-fluoro-tiofén-2-il)-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico
13		Ácido (S)-4-[6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
14		metil-éster de ácido (R)-6-((R)-5-carboxi-3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

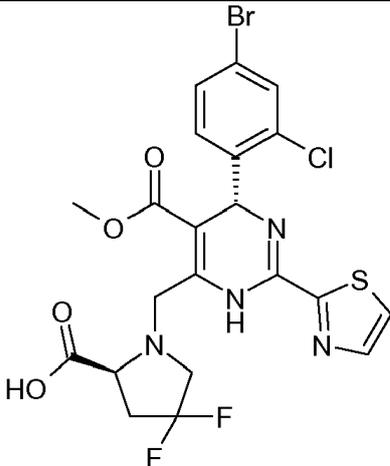
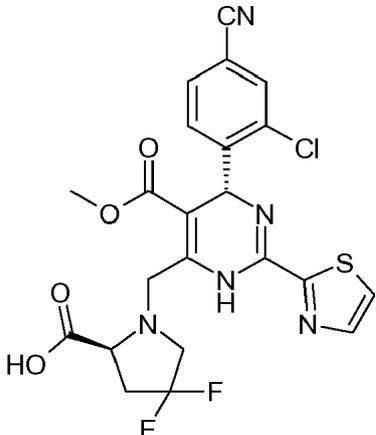
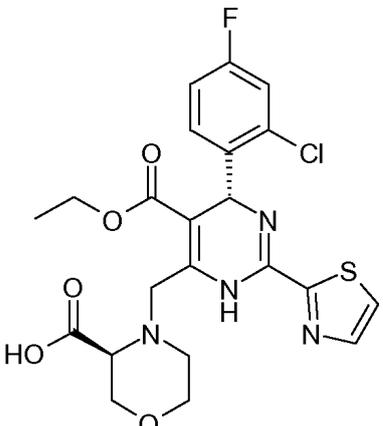
		
<p>15</p>		<p>metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-metil-oxazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico</p>
<p>16</p>		<p>metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-metil-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico</p>
<p>17</p>		<p>Ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico</p>

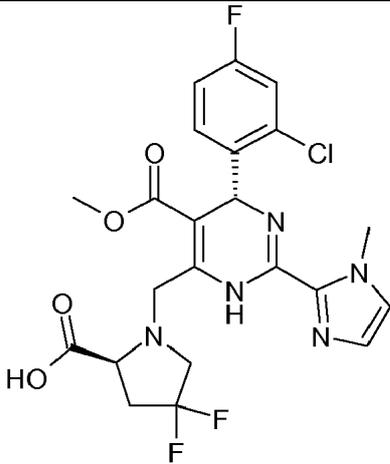
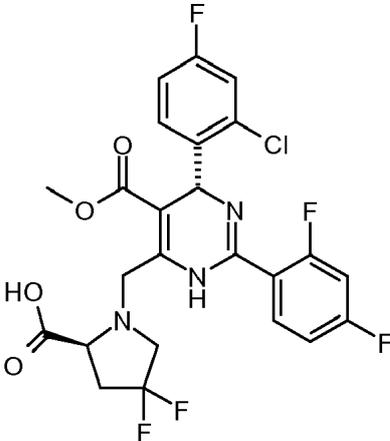
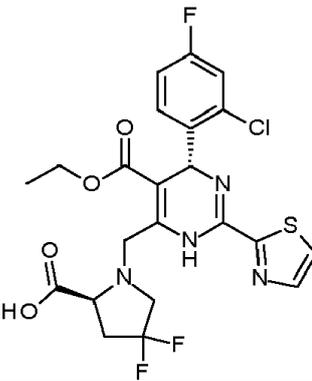
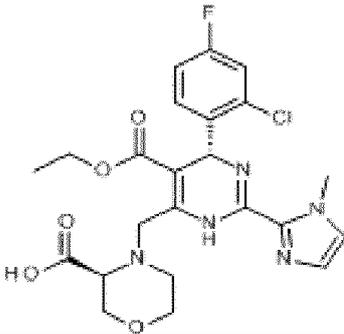
		
18		<p>metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4,5-difluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico</p>
19		<p>metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-[3,3-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico</p>
20		<p>metil-éster de ácido 6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico</p>

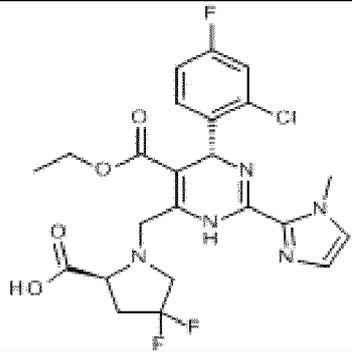
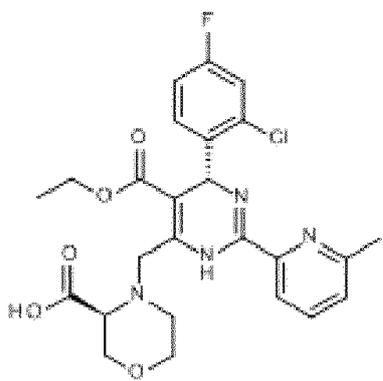
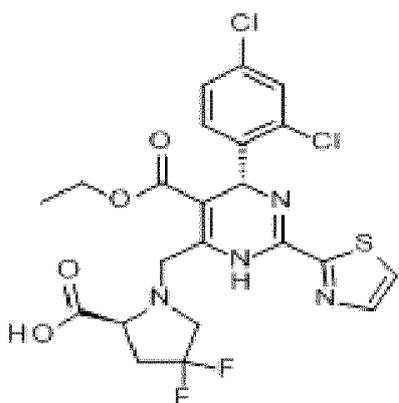
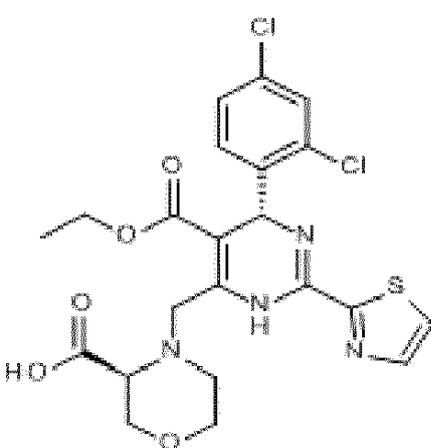
		
21		Ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4,5-difluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
22		metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(3-fluoro-piridín-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico
23		metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-tiofén-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

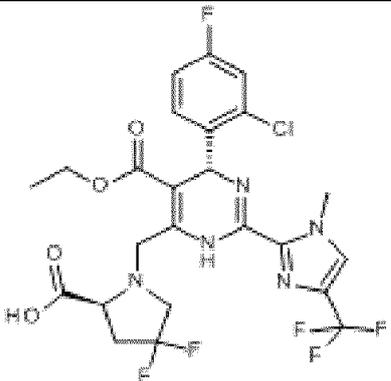
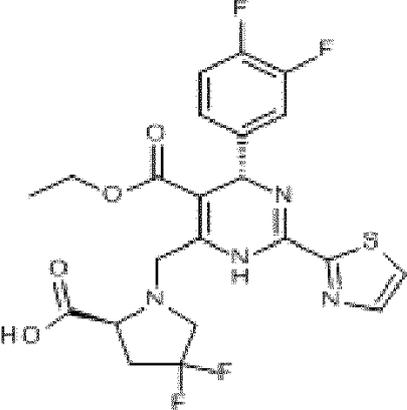
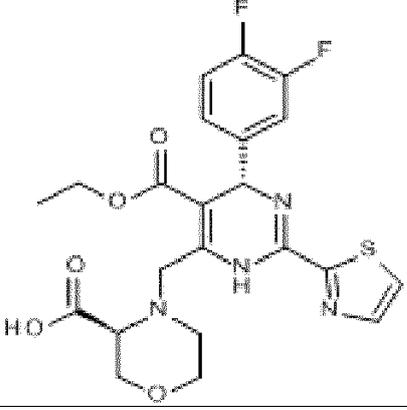
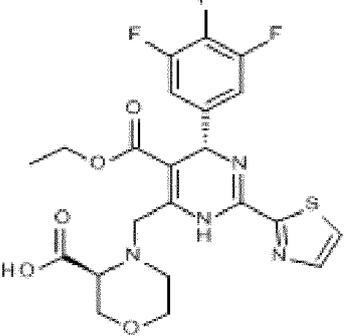
		
<p>24</p>		<p>metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(3-metil-piridín-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico</p>
<p>25</p>		<p>metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico</p>
<p>26</p>		<p>etil-éster de ácido 6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico</p>

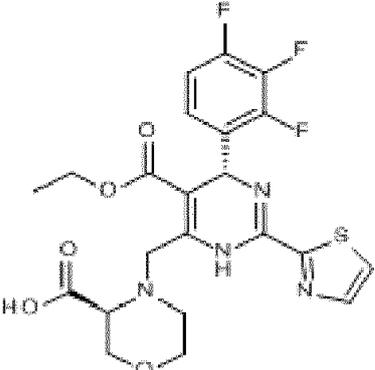
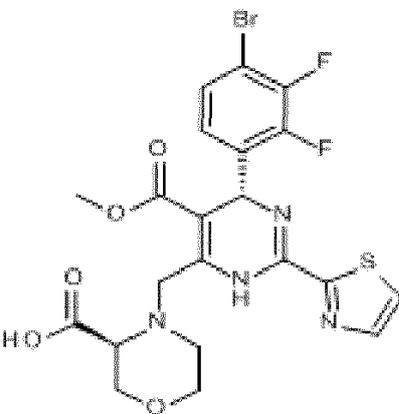
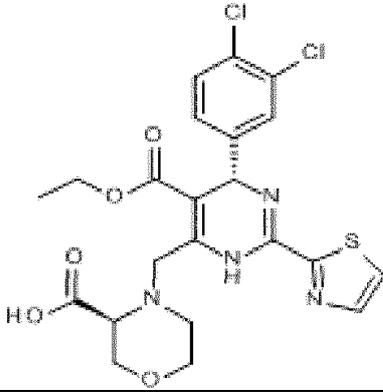
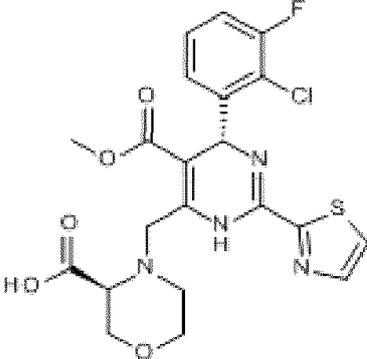
		
27		metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-metil-tiofén-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico
28		metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico
29		metil-éster de ácido (R)-4-(4-bromo-2-clorofenil)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

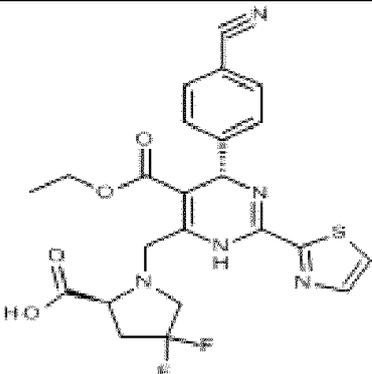
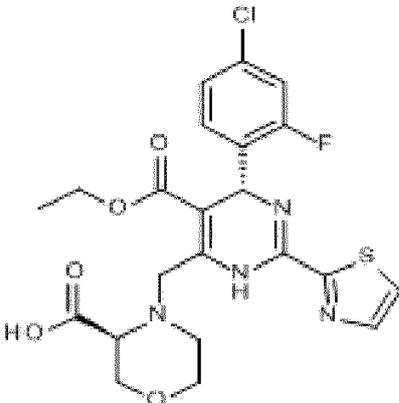
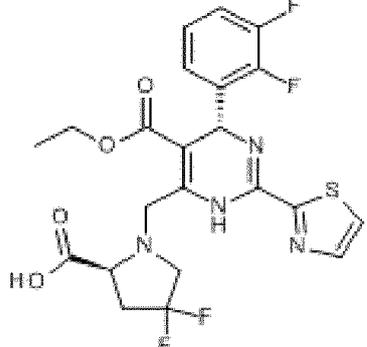
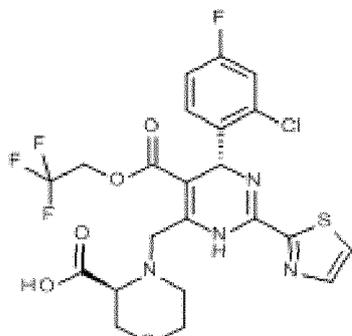
		
<p>30</p>		<p>metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-ciano-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico</p>
<p>31</p>		<p>Ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico</p>
<p>32</p>		<p>metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico</p>

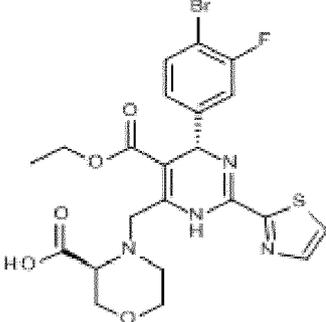
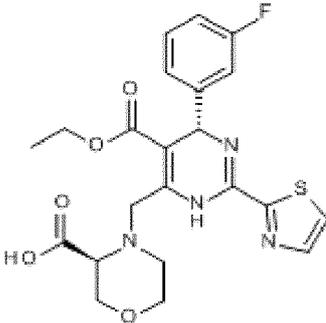
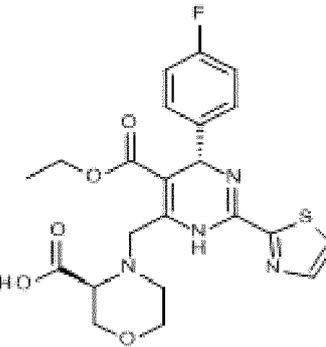
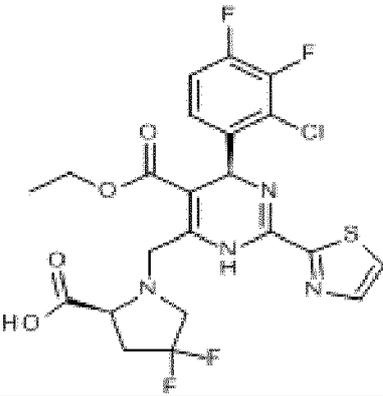
		
33		<p>metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico</p>
34		<p>etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico</p>
35		<p>ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico</p>
36		<p>etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico</p>

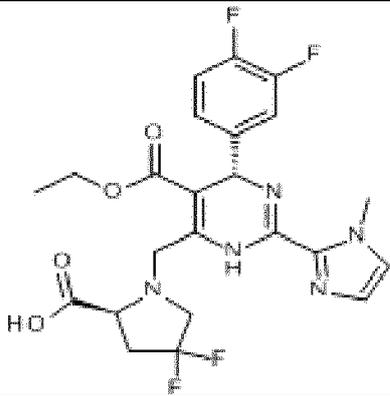
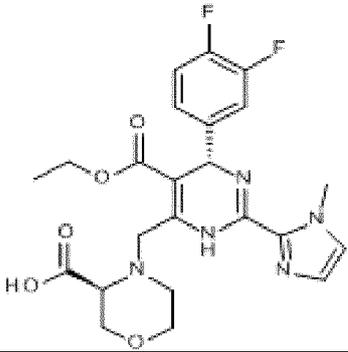
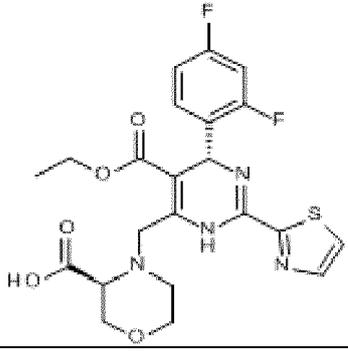
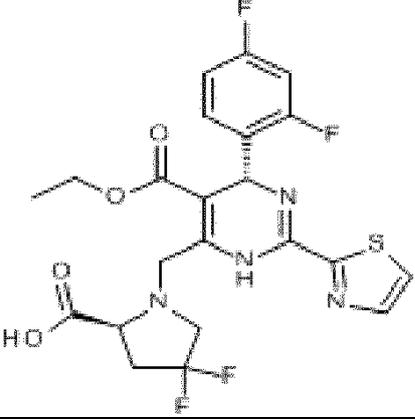
		
37		ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-(6-metil-piridín-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
38		etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2,4-dicloro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico
39		ácido (S)-4-[(R)-6-(2,4-dicloro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
40		etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(1-metil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

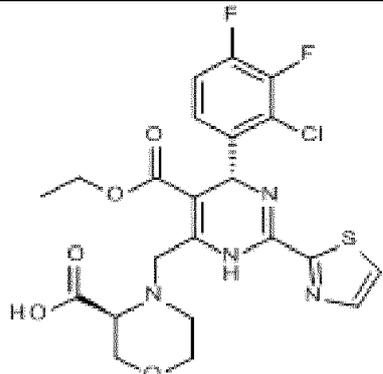
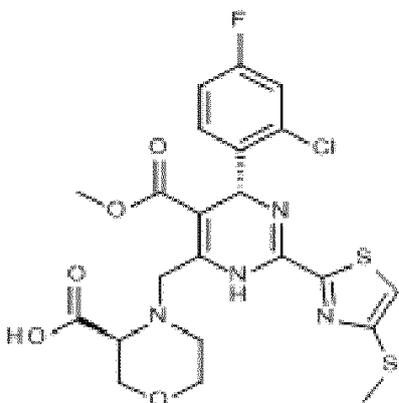
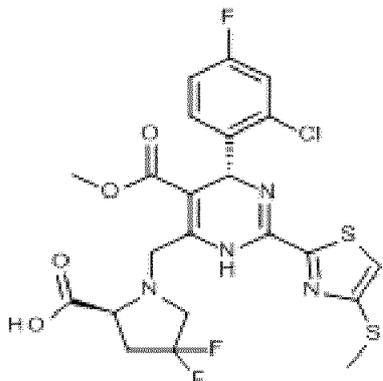
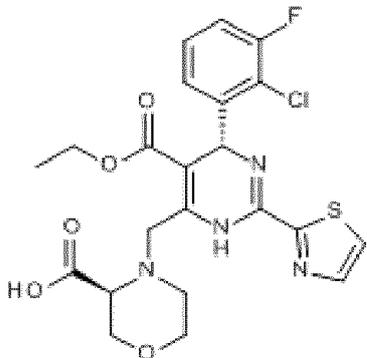
		
41		etil-éster de ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico
42		ácido (S)-4-[(S)-6-(3,4-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
43		ácido (S)-4-[(S)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
44		ácido (S)-4-[(R)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-6-(2,3,4-trifluoro-fenil)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

		
45		ácido (S)-4-[(R)-6-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
46		ácido (S)-4-[(S)-6-(3,4-dicloro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
47		ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
48		etil-éster de ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(4-ciano-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

		
49		ácido (S)-4-[(R)-6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
50		etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2,3-difluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico
51		ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-5-(2,2,2-trifluoro-etoxicarbonil)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

52		ácido (S)-4-[(S)-6-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
53		ácido (S)-4-[(S)-5-etoxicarbonil-6-(3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
54		ácido (S)-4-[(S)-5-etoxicarbonil-6-(4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
55		etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-3,4-difluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico
56		etil-éster de ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

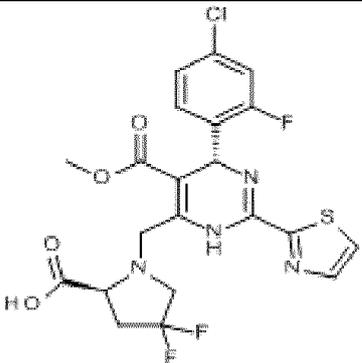
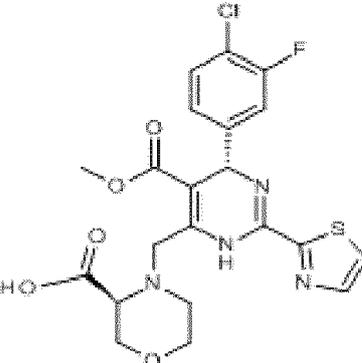
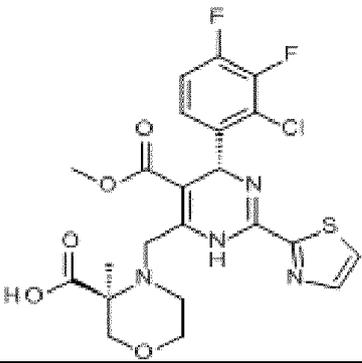
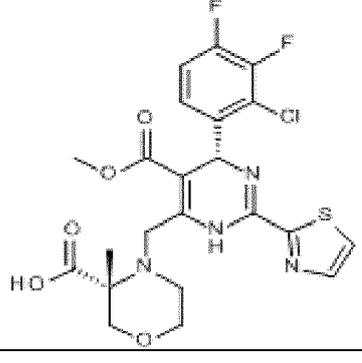
		
57		ácido (S)-4-[(S)-6-(3,4-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
58		ácido (S)-4-[(R)-6-(2,4-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
59		etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2,4-difluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico
60		ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3,4-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

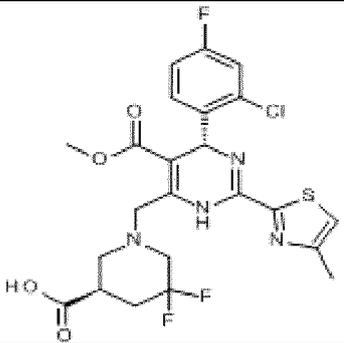
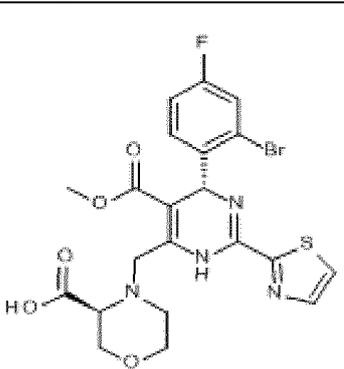
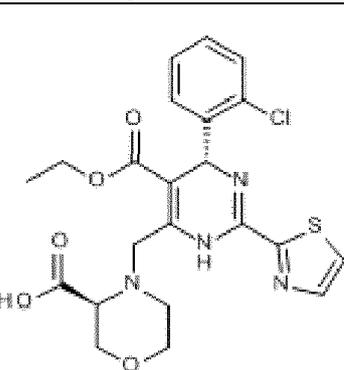
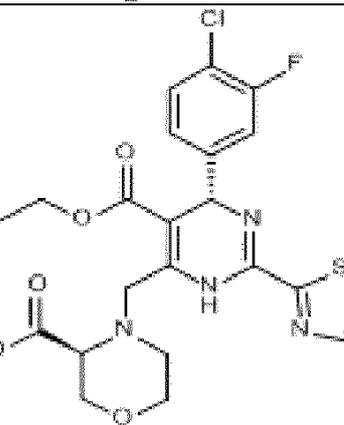
		
61		ácido (3S)-4-[[[(4R)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxicarbonil-2-(4-metilsulfanil-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]morfolín-3-carboxílico
62		ácido (2S)-1-[[[(4R)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxicarbonil-2-(4-metilsulfanil-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]-4,4-difluoropirrolidín-2-carboxílico
63		ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
64		etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

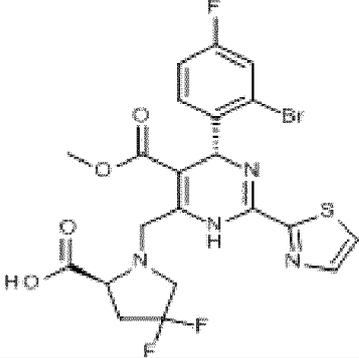
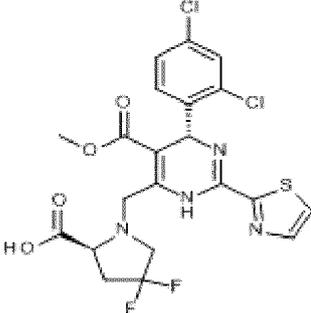
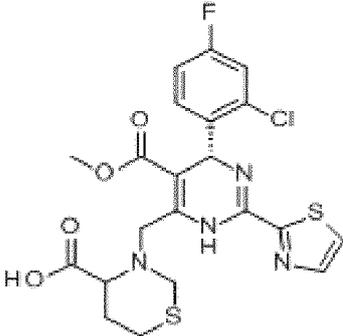
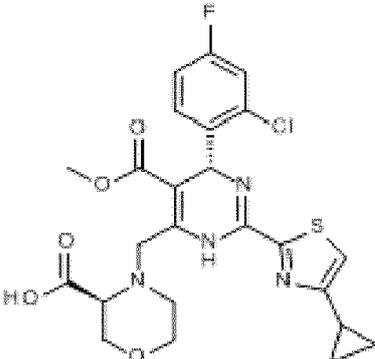
65		ácido (S)-4-[(R)-6-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-(5-metil-oxazol-4-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
66		ácido (S)-4-[(R)-6-(2-bromo-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
67		etil-éster de ácido (R)-4-(2-bromo-3-fluoro-fenil)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico
68		ácido (S)-4-[(R)-6-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-(5-metil-oxazol-4-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

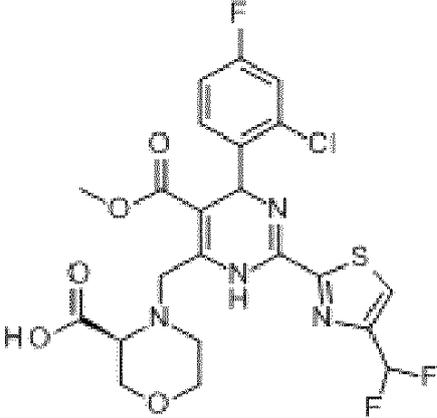
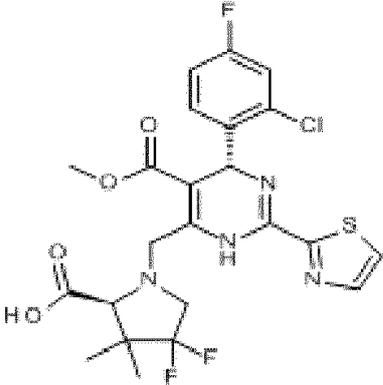
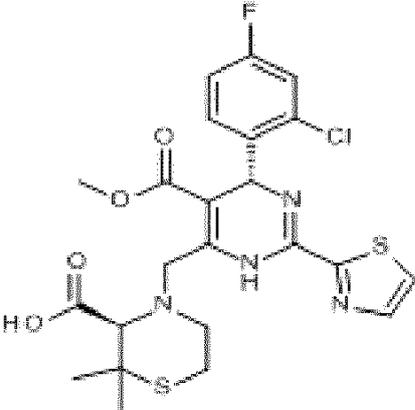
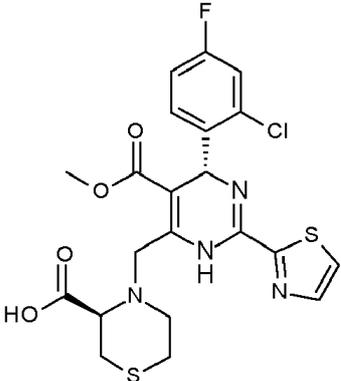
69		<p>ácido (S)-4-[(R)-6-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-(5-metil-oxazol-4-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico</p>
70		<p>ácido (S)-4-[(R)-6-(2,3-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico</p>
71		<p>ácido (S)-4-[(R)-6-(2-bromo-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico</p>
72		<p>metil-éster de ácido (R)-4-(2-bromo-fenil)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico</p>

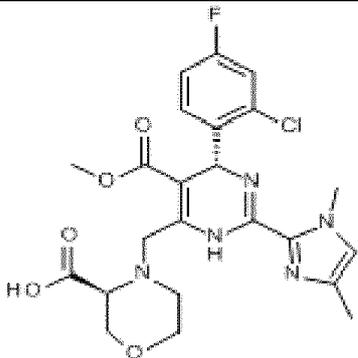
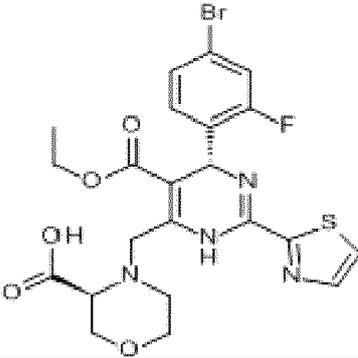
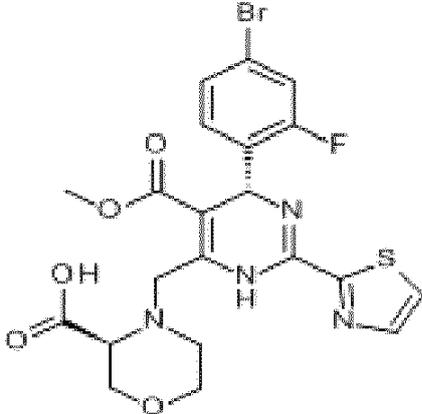
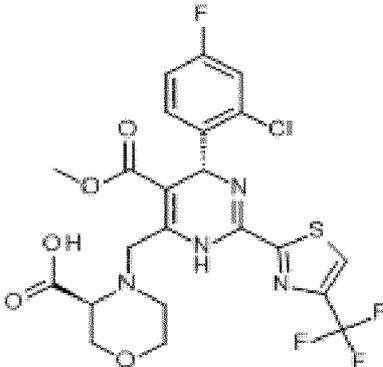
73		<p>ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3,4-difluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico</p>
74		<p>metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-3,4-difluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico</p>
75		<p>ácido (S)-4-[(R)-6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico</p>
76		<p>metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico</p>

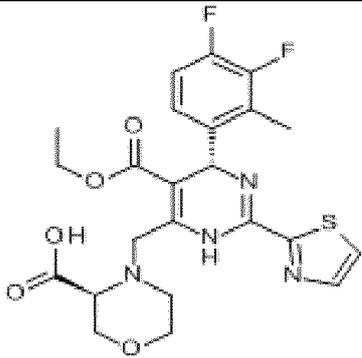
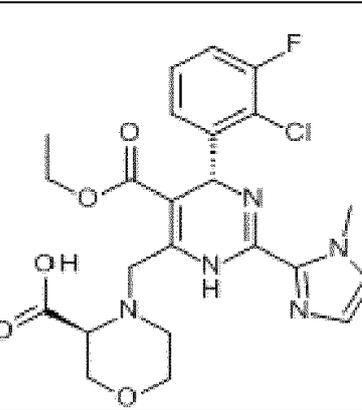
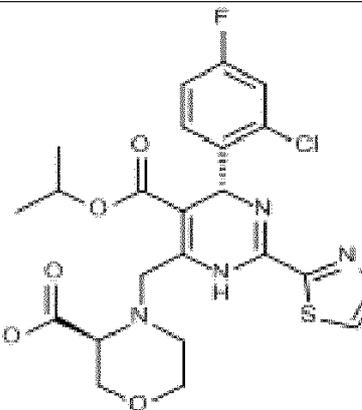
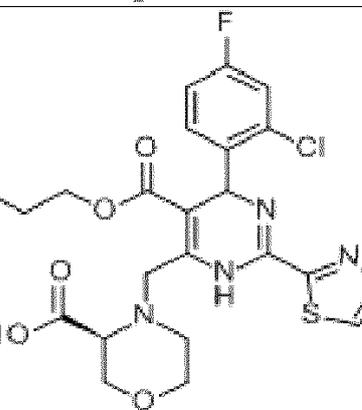
		
77		ácido (S)-4-[(S)-6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
78		ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3,4-difluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-3-metil-morfolín-3-carboxílico
79		ácido (R)-4-[(R)-6-(2-cloro-3,4-difluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-3-metil-morfolín-3-carboxílico

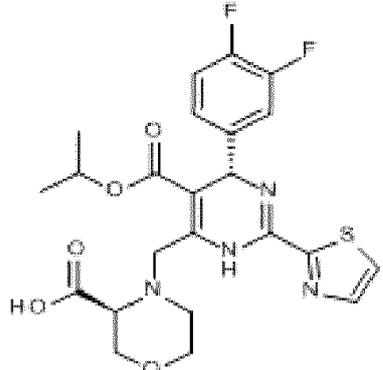
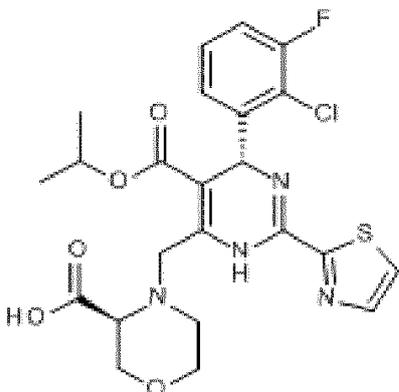
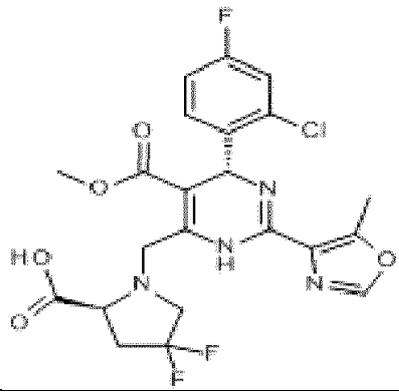
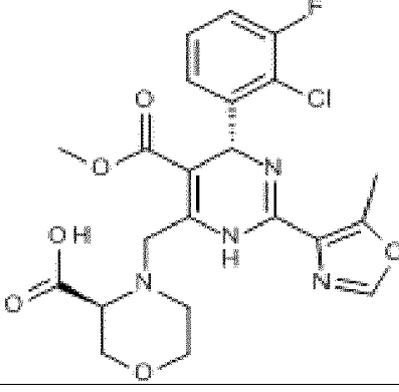
80		metil-éster de ácido (R)-6-((R)-5-carboxi-3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-metil-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico
81		Ácido (S)-4-[(R)-6-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
82		Ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
83		Ácido (S)-4-[(S)-6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
84		metil-éster de ácido (R)-4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

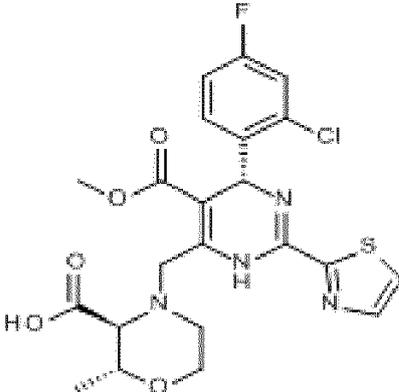
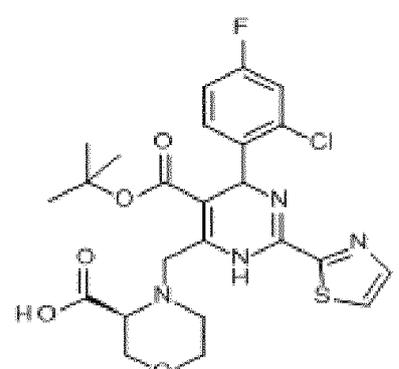
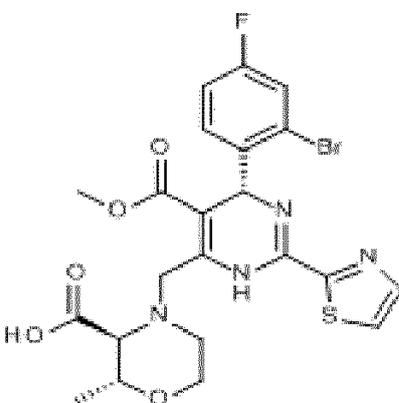
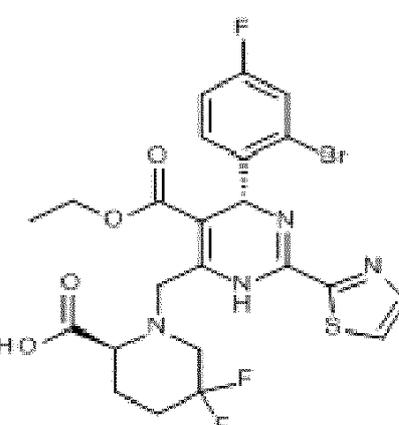
		
85		metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2,4-dicloro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico
86		Ácido 3-[[4 <i>R</i> ]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]-1,3-tiazinán-4-carboxílico
87		Ácido (3 <i>S</i> )-4-[[4 <i>R</i> ]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-ciclopropiltiazol-2-il)-5-metoxicarbonil-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]morfolín-3-carboxílico
88		Ácido (3 <i>S</i> )-4-[[4 <i>R</i> ]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-[4-(difluorometil)tiazol-2-il]-5-metoxicarbonil-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]morfolín-3-carboxílico

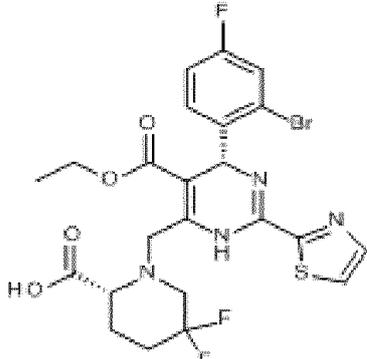
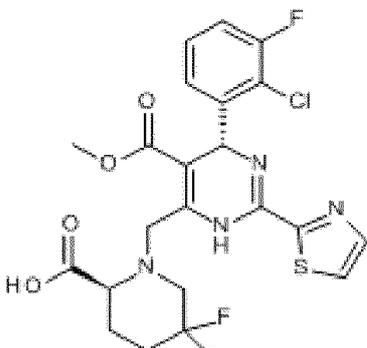
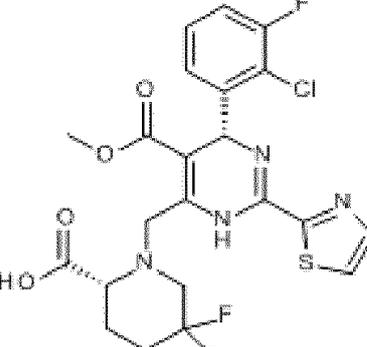
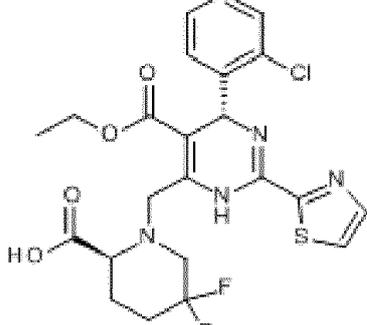
		
89		<p>metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico</p>
90		<p>Ácido (3R)-4-[[[(4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]-2,2-dimetil-thiomorfolín-3-carboxílico</p>
91		<p>Ácido (3S)-4-[[[(4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]tiomorfolín-3-carboxílico</p>
92		<p>Ácido (S)-4-[(S)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)-5-metoxicarbonil-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico</p>

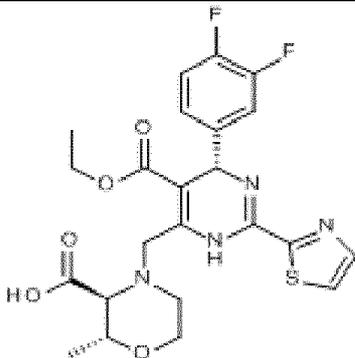
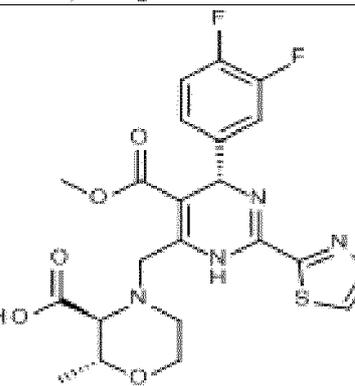
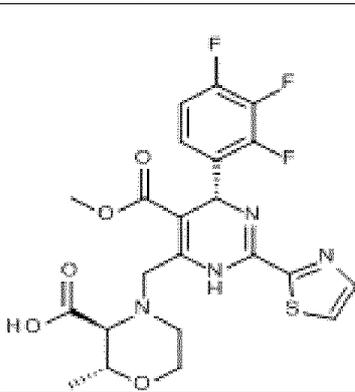
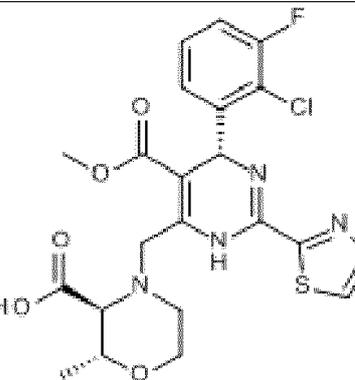
		
93		Ácido (S)-4-[(R)-6-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
94		Ácido (S)-4-[(R)-6-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
95		Ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

96		Ácido (S)-4-[(S)-6-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
97		Ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
98		Ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-isopropoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
99		Ácido (S)-4-[6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-propoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
100		Ácido (S)-4-[ácido (S)-6-(3,4-difluoro-fenil)-5-isopropoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

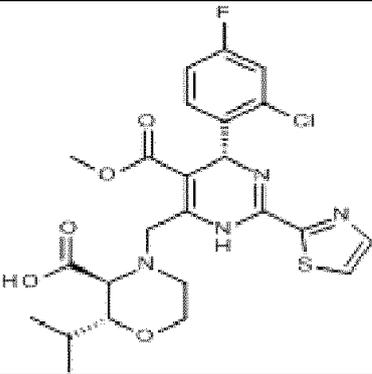
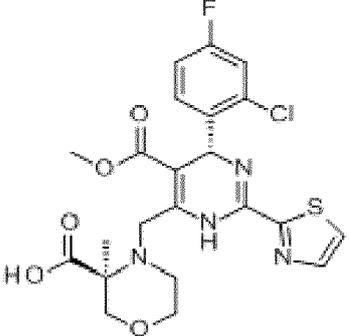
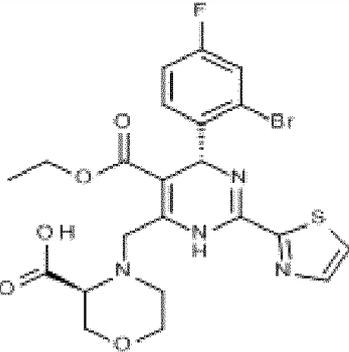
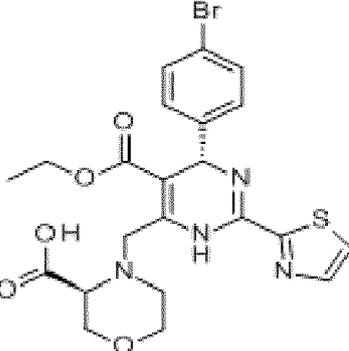
		
101		Ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-isopropoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidropirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
102		metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(5-metil-oxazol-4-il)-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico
103		Ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-(5-metil-oxazol-4-il)-3,6-dihidropirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico
104		Ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidropirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico

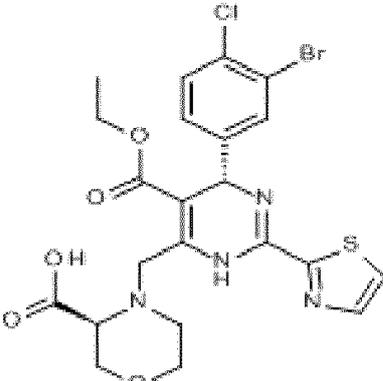
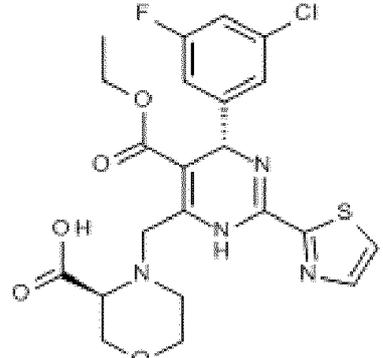
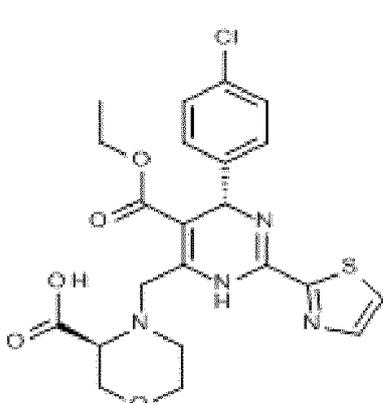
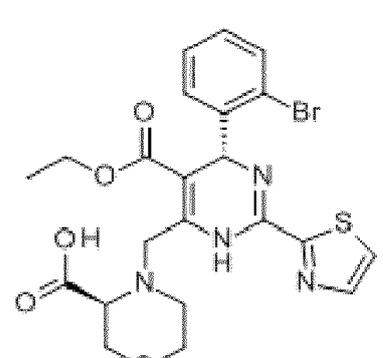
		
<p>105</p>		<p>Ácido (S)-4-[5-<i>tert</i>-butoxicarbonil-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico</p>
<p>106</p>		<p>Ácido (2<i>R</i>,3<i>S</i>)-4-[(<i>R</i>)-6-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico</p>
<p>107</p>		<p>etil-éster de ácido (<i>R</i>)-4-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-6-((<i>S</i>)-2-carboxi-5,5-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico</p>

108		etil-éster de ácido (R)-4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-((R)-2-carboxi-5,5-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico
109		metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-5,5-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico
110		metil-éster de ácido (R)-6-((R)-2-carboxi-5,5-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico
111		etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-5,5-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-4-(2-cloro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

112		Ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-4-[( <i>S</i> )-6-(3,4-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico
113		Ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-4-[( <i>S</i> )-6-(3,4-difluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico
114		Ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-4-[( <i>R</i> )-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-6-(2,3,4-trifluoro-fenil)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico
115		Ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-4-[( <i>R</i> )-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico
116		Ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-4-[( <i>R</i> )-6-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico

117		Ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-4-[( <i>R</i> )-6-(2-cloro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico
118		Ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-4-[( <i>R</i> )-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico
119		Ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-4-[( <i>R</i> )-6-(2-bromo-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico
120		Ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-4-[( <i>R</i> )-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-isopropil-morfolín-3-carboxílico

		
121		Ácido (S)-4-(((R)-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(metoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidín-4-il)metil)-3-metilmorfolín-3-carboxílico
122		Ácido (S)-4-((ácido (R)-6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidín-4-il)metil)morfolín-3-carboxílico
123		Ácido (3S)-4-[[[(4S)-4-(4-bromofenil)-5-etoxicarbonil-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]morfolín-3-carboxílico

124		Ácido (3S)-4-[[[(4S)-4-(3-bromo-4-clorofenil)-5-etoxicarbonil-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]morfolín-3-carboxílico
125		Ácido (3S)-4-[[[(4S)-4-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-etoxicarbonil-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]morfolín-3-carboxílico
126		Ácido (3S)-4-[[[(4S)-4-(4-clorofenil)-5-etoxicarbonil-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]morfolín-3-carboxílico
127		Ácido (S)-4-(((R)-6-(2-bromofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidín-4-il)metil)morfolín-3-carboxílico

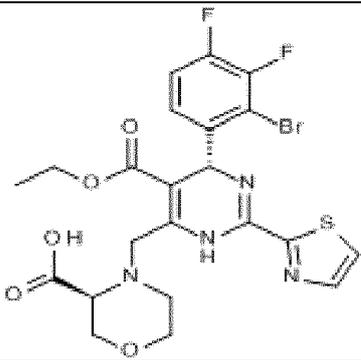
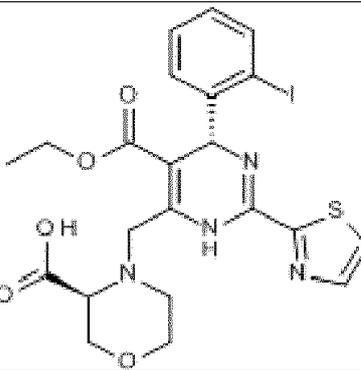
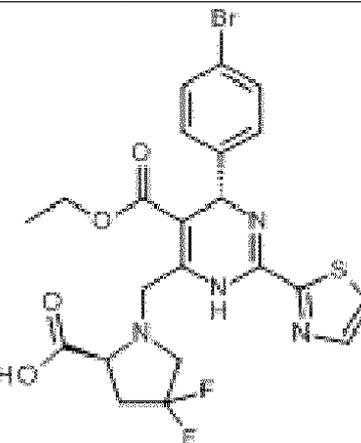
128		ácido (3S)-4-[[[(4R)-4-(2-bromo-3,4-difluorofenil)-5-etoxicarbonil-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]morfolín-3-carboxílico
129		ácido (3S)-4-[[[(4R)-5-etoxicarbonil-4-(2-yodofenil)-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]morfolín-3-carboxílico
130		ácido (2S)-1-[[[(4S)-4-(4-bromofenil)-5-etoxicarbonil-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]-4,4-difluoropirrolidín-2-carboxílico

Tabla 2: datos de RMN y de EM de compuestos particulares

Ejemplo nº	Datos de RMN 1H	Datos de PM
1	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,94-7,93 (m, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,17 (s, 0,5H), 6,15 (s, 0,5H), 4,49-4,39 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 4H), 3,25-3,08 (m, 1H), 2,86-2,73 (m, 1H), 2,62-2,51 (m, 1H)	EM: calc., (MH <sup>+</sup> ) 515, medido (MH <sup>+</sup> ) 515
2	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,21 (s, 2H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,57 (d, 1H, J = 16 Hz), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 4H), 3,33-3,28 (m, 1H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 515, medido (MH <sup>+</sup> ) 515
3	RMN 1H (CDCl <sub>3</sub> -d, 400 MHz): δ ppm 7,85 (br.s., 1H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,16 (ddd, J = 8,34, 5,96, 2,51	EM: calc., 514 (MH <sup>+</sup> ), medido
	Hz, 1H), 6,93-7,02 (m, 1H), 4,56-4,69 (m, 1H), 3,91 (dd, J = 11,80, 2,76 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 14,81 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,46-3,59 (m, 1H), 3,06-3,29 (m, 1H), 2,72-2,86 (m, 1H), 2,49-2,64	514 (MH <sup>+</sup> )

ES 2 617 906 T3

	(m, 1H)	
4	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,71 (d, <i>J</i> = 2,01 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 2,01 Hz, 1H), 7,65-7,80 (m, 1H), 7,41-7,56 (m, 1H), 7,33 (br.s., 1H), 6,47 (s, 1H), 4,65 (br.s., 1H), 4,37 (br.s., 1H), 4,12 (br.s., 1H), 3,74-3,90 (m, 4H), 3,31-3,50 (m, 1H), 2,92-3,09 (m, 1H), 2,64-2,86 (m, 1H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 545, medido (MH <sup>+</sup> ) 545
5	RMN 1H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): δ ppm 12,88 (br, s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, <i>J</i> = 4 Hz), 7,95 (d, 1H, <i>J</i> = 4 Hz), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,25 (d, 1H, <i>J</i> = 20 Hz), 4,07-3,97 (m, 2H), 3,86-3,61 (m, 4H), 3,51 (s, 3H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,45-2,39 (m, 1H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 495, medido (MH <sup>+</sup> ) 495
6	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 7,73-7,72 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,24 (d, 1H, <i>J</i> = 16 Hz), 4,12 (d, 1H, <i>J</i> = 16 Hz), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,47-3,44 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,67-2,65 (m, 1H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 525, medido (MH <sup>+</sup> ) 525
7	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,93 (d, <i>J</i> = 3,01 Hz, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 3,01 Hz, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 8,66, 6,15 Hz, 1H), 7,23 (dd, <i>J</i> = 8,78, 2,51 Hz, 1H), 7,06 (td, <i>J</i> = 8,41, 2,51 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,13-4,39 (m, 2H), 3,66 (d, <i>J</i> = 8,78 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,88 (d, <i>J</i> = 10,04 Hz, 1H), 2,23 (d, <i>J</i> = 5,02 Hz, 2H), 1,89-2,16 (m, 2H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 529, medido (MH <sup>+</sup> ) 529
8	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,70 (s, 1H), 8,30 (d, <i>J</i> = 8,28 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 7,03 Hz, 1H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 8,66, 5,90 Hz, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 8,66, 2,64 Hz, 1H), 7,21 (td, <i>J</i> = 8,34, 2,64 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,59 (d, <i>J</i> = 16,06 Hz, 1H), 4,01 (t, <i>J</i> = 8,41 Hz, 1H), 3,94 (d, <i>J</i> = 16,31 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,49-3,65 (m, 1H), 3,21 (td, <i>J</i> = 14,62, 11,17 Hz, 1H), 2,76-2,93 (m, 1H), 2,43-2,61 (m, 4H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 523, medido (MH <sup>+</sup> ) 523
9	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,74 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 8,28 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 7,28 Hz, 1H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 8,66, 5,90 Hz, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 8,53, 2,51 Hz, 1H), 7,19 (td, <i>J</i> = 8,28, 2,51 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,23-4,34 (m, 1H), 4,05-4,22 (m, 2H), 3,99 (d, <i>J</i> = 6,27 Hz, 1H), 3,85-3,93 (m, 1H), 3,74-3,83 (m, 1H), 3,64-3,73 (s, 3H), 3,11-3,27 (m, 2H), 2,64-2,76 (m, 1H), 2,52 (s, 3H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 503, medido (MH <sup>+</sup> ) 503
10	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,69 (s, 1H), 7,53-7,62 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,08-7,23 (m, 1H), 6,23-6,27 (m, 1H), 4,43-4,55 (m, 1H), 3,96-4,12 (m, 1H), 3,65 (s, 4H), 3,14-3,30 (m, 1H), 2,74-2,97 (m, 1H), 2,45-2,64 (m, 1H), 2,09-2,25 (m, 1H), 0,94-1,10 (m, 4H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 555, medido (MH <sup>+</sup> ) 555
11	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,67-7,73 (m, 1H), 7,53-7,63 (m, 1H), 7,28-7,37 (m, 1H), 7,11-7,22 (m, 1H), 6,22-6,28 (m, 1H), 4,44-4,52 (m, 1H), 4,08-4,18 (m, 1H), 3,99-4,07 (m, 1H), 3,65 (s, 4H), 3,16-3,30 (m, 1H), 2,77-2,95 (m, 1H), 2,46-2,64 (m, 1H), 1,41 (s, 9H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 571, medido (MH <sup>+</sup> ) 571
12	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,67 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 8,7, 6,1 Hz, 1H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,98-7,11 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,61 (d, <i>J</i> = 15,8 Hz, 2H), 3,79 (d, <i>J</i> = 15,8 Hz, 1H), 3,60-3,69 (m, 4H), 2,93-3,19 (m, 1H), 2,63-2,77 (m, 1H), 2,35-2,54 (m, 1H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 532, medido (MH <sup>+</sup> ) 532
13	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,39 (ddd, <i>J</i> = 14,18, 8,41, 6,02 Hz, 1H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 8,66, 2,13 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 2,51 Hz, 1H), 6,99-7,11	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 492, medido (MH <sup>+</sup> ) 492

ES 2 617 906 T3

	(m, 2H), 6,17 ( <i>d</i> , $J = 1,76$ Hz, 1H), 4,18-4,35 (m, 2H), 3,97-4,14 (m, 2H), 3,94 (s, 1,5H), 3,77-3,91 (m, 3,5H), 3,62 ( <i>d</i> , $J = 2,01$ Hz, 3H), 3,44-3,53 (m, 0,5H), 3,39 ( <i>dd</i> , $J = 7,65, 3,39$ Hz, 0,5H), 3,21-3,30 (m, 0,5H), 3,07 ( <i>d</i> , $J = 12,30$ Hz, 0,5H), 2,52-2,65 (m, 1H)	
14	RMN 1H (MeOD- $d_4$ , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,94 ( <i>d</i> , 1H, $J = 4$ Hz), 7,74 ( <i>d</i> , 1H, $J = 4$ Hz), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,11 ( <i>dd</i> , 2H, $J_1 = 56$ Hz, $J_2 = 16$ Hz), 3,62 (s, 3H), 3,21-3,01 (m, 3H), 2,79-2,43 (m, 3H), 2,11-1,98 (m, 1H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 529, medido (MH <sup>+</sup> ) 529
15	RMN 1H (MeOD- $d_4$ , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,93 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,47 ( <i>d</i> , 1H, $J = 16$ Hz), 4,05 ( <i>d</i> , 1H, $J = 16$ Hz), 3,99 ( <i>t</i> , 1H, $J = 8$ Hz), 3,64-3,58 (m, 4H), 3,27-3,15 (m, 1H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,68-2,51 (m, 1H), 2,26 (s, 3H)	EM: calc., (MH <sup>+</sup> ) 513, medido (MH <sup>+</sup> ) 513
16	RMN 1H (MeOD- $d_4$ , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,69 ( <i>d</i> , $J = 0,75$ Hz, 1H), 7,54-7,63 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,52-4,61 (m, 1H), 4,12-4,21 (m, 1H), 4,03-4,12 (m, 1H), 3,66 (s, 4H), 3,17-3,29 (m, 1H), 2,78-2,98 (m, 1H), 2,53 ( <i>d</i> , $J = 0,75$ Hz, 4H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 529, medido (MH <sup>+</sup> ) 529
17	RMN 1H (MeOD- $d_4$ , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,51-7,59 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,09-7,18 (m, 1H), 6,19-6,26 (m, 1H), 4,71-4,79 (m, 1H), 4,44-4,53 (m, 1H), 4,08-4,23 (m, 3H), 3,90-4,04 (m, 2H), 3,66 (s, 4H), 3,07-3,18 (m, 1H), 2,51 (s, 3H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 509, medido (MH <sup>+</sup> ) 509
18	RMN 1H (MeOD- $d_4$ , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,10-8,19 (m, 2H), 7,47-7,60 (m, 2H), 6,22-6,26 (m, 1H), 4,53-4,60 (m, 1H), 4,09-4,23 (m, 2H), 3,68 (s, 4H), 3,27-3,38 (m, 1H), 2,80-2,98 (m, 1H), 2,52-2,66 (m, 1H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 533, medido (MH <sup>+</sup> ) 533
19	RMN 1H (CDCl <sub>3</sub> - <i>d</i> , 400 MHz): $\delta$ ppm 10,62 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (br.s., 1H), 7,36 ( <i>dd</i> , $J = 8,53, 5,77$ Hz, 1H), 7,21 ( <i>dd</i> , $J = 8,16, 2,38$ Hz, 1H), 7,05 ( <i>td</i> , $J = 8,09, 2,38$ Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,62 ( <i>d</i> , $J = 15,56$ Hz, 1H), 3,93-4,00 (m, 1H), 3,88 ( <i>d</i> , $J = 15,56$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,57-3,65 (m, 1H), 3,16-3,29 (m, 1H), 2,49-2,63 (m, 1H)	EM: calc., 516 (MH <sup>+</sup> ), medido 516 (MH <sup>+</sup> )
20	RMN 1H (MeOD- $d_4$ , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,36-7,48 (m, 1H), 7,17-7,29 (m, 1H), 7,02-7,13 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,30-4,53 (m, 1H), 4,02-4,25 (m, 1H), 3,73-3,86 (m, 5H), 3,62 ( <i>d</i> , $J = 3,01$ Hz, 3H), 2,95-3,24 (m, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,45-2,62 (m, 1H), 2,08-2,28 (m, 3H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 526, medido (MH <sup>+</sup> ) 526
21	RMN 1H (MeOD- $d_4$ , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,02-8,07 (m, 1H), 7,91-7,97 (m, 1H), 7,39-7,54 (m, 2H), 6,16-6,23 (m, 1H), 4,81-4,85 (m, 1H), 4,48-4,58 (m, 1H), 4,13-4,29 (m, 3H), 3,91-4,07 (m, 2H), 3,70-3,81 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,12-3,25 (m, 1H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 513, medido (MH <sup>+</sup> ) 513
22	RMN 1H (MeOD- $d_4$ , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,56 ( <i>d</i> , $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,80-7,91 (m, 1H), 7,73 ( <i>dt</i> , $J = 8,5, 4,2$ Hz, 1H), 7,57 ( <i>dd</i> , $J = 8,8, 6,0$ Hz, 1H), 7,30 ( <i>dd</i> , $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,12 ( <i>td</i> , $J = 8,4, 2,5$ Hz, 1H), 6,25-6,35 (m, 1H), 4,52 ( <i>d</i> , $J = 17,3$ Hz, 1H), 4,14 ( <i>d</i> , $J = 17,3$ Hz, 1H), 3,92 ( <i>t</i> , $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,54-3,73 (m, 4H), 3,13 ( <i>td</i> , $J = 14,7, 11,2$ Hz, 1H), 2,80 ( <i>t</i> , $J = 9,7$ Hz, 1H), 2,42-2,63 (m, 1H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 527, medido (MH <sup>+</sup> ) 527
23	RMN 1H (MeOD- $d_4$ , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,71 ( <i>d</i> , $J = 11,3$ Hz, 2H), 7,50 ( <i>dd</i> , $J = 8,5, 6,0$ Hz, 1H), 7,29 ( <i>dd</i> , $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,11 ( <i>td</i> , $J = 8,4, 2,5$ Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,69 ( <i>d</i> , $J = 16,3$ Hz, 1H), 3,89-	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 548, medido (MH <sup>+</sup> ) 548

ES 2 617 906 T3

	4,08 (m, 2H), 3,52-3,70 (m, 4H), 3,13-3,28 (m, 1H), 2,87 (dd, $J = 14,4, 9,4$ Hz, 1H), 2,43-2,64 (m, 1H)	
24	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,59 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,58-7,74 (m, 2H), 7,43 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,28 (td, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,44 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 4,12 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 3,89-4,01 (m, 1H), 3,66-3,77 (m, 3H), 3,51-3,63 (m, 1H), 3,16-3,28 (m, 1H), 2,70-2,88 (m, 1H), 2,42-2,57 (m, 4H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 523, medido (MH <sup>+</sup> ) 523
25	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,36 (s, 1H), 7,41-7,54 (m, 1H), 7,23 - 7,29 (m, 1H), 7,01 - 7,14 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,97-4,09 (m, 1H), 3,65-3,74 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 2,73-2,91 (m, 1H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 583, medido (MH <sup>+</sup> ) 583
26	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,93 (br, s, 1H), 7,74 (br, s, 1H), 7,48 (dt, $J = 8,53, 6,02$ Hz, 1H), 7,23 (dt, $J = 8,66, 2,82$ Hz, 1H), 7,07 (qd, $J = 8,53, 2,26$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 8,28$ Hz, 1H), 4,39-4,56 (m, 1H), 4,17 (d, $J = 17,07$ Hz, 1H), 4,06 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 3,93 (q, $J = 7,95$ Hz, 1H), 3,52-3,72 (m, 1H), 3,08-3,29 (m, 1H), 2,71-2,89 (m, 1H), 2,48-2,68 (m, 1H), 1,15 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 529, medido (MH <sup>+</sup> ) 529
27	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,89 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (dd, $J = 5,90, 8,66$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 2,51, 8,53$ Hz, 1H), 7,19 (dt, $J = 2,51, 8,28$ Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,71 (d, $J = 17,32$ Hz, 1H), 3,88-4,13 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,45-3,63 (m, 2H), 3,08-3,26 (m, 1H), 2,90 (dd, $J = 9,66, 15,18$ Hz, 1H), 2,45-2,63 (m, 1H), 2,36 (s, 3H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 528, medido (MH <sup>+</sup> ) 528
28	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,69 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,78, 6,02$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,78, 2,26$ Hz, 1H), 7,17 (td, $J = 8,34, 2,13$ Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,50 (d, $J = 16,81$ Hz, 1H), 4,13 (d, $J = 16,81$ Hz, 1H), 4,04 (t, $J = 8,16$ Hz, 1H), 3,59 - 3,69 (m, 4H), 3,13 - 3,29 (m, 2H), 2,76 - 2,94 (m, 1H), 2,46 - 2,65 (m, 1H), 1,36 (d, $J = 6,78$ Hz, 6H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 557, medido (MH <sup>+</sup> ) 557
29	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,10 (d, $J = 3,01$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 3,01$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,28$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,52 (d, $J = 16,31$ Hz, 1H), 4,15 (d, $J = 16,06$ Hz, 1H), 4,07 (t, $J = 8,16$ Hz, 1H), 3,61-3,73 (m, 4H), 3,21-3,31 (m, 1H), 2,78-2,94 (m, 1H), 2,48-2,66 (m, 1H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 557, medido (MH <sup>+</sup> ) 557
30	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,04 (d, $J = 3,01$ Hz, 1H), 7,88-7,94 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,56 (d, $J = 17,07$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J = 16,81$ Hz, 1H), 4,04 (t, $J = 8,28$ Hz, 1H), 3,57-3,68 (m, 4H), 3,14-3,28 (m, 1H), 2,77-2,93 (m, 1H), 2,50-2,66 (m, 1H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 522, medido (MH <sup>+</sup> ) 522
31	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,08 (d, $J = 3,01$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 3,01$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,53, 6,02$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,66, 2,38$ Hz, 1H), 7,15 (td, $J = 8,34, 2,38$ Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,88 (d, $J = 16,31$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 16,56$ Hz, 1H), 4,26-4,33 (m, 1H), 4,22 (d, $J = 4,02$ Hz, 2H), 4,11 (q, $J = 6,94$ Hz, 2H), 3,93-4,05 (m, 2H), 3,78 (ddd, $J = 12,42, 8,28, 3,64$ Hz, 1H), 3,27 (d, $J = 13,05$ Hz, 1H), 1,16 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 509, medido (MH <sup>+</sup> ) 509
32	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,51-7,66 (m, 2H), 7,38 (t, $J = 5,27$ Hz, 2H), 7,15-7,25 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,42 (d, $J = 15,81$ Hz, 1H), 4,24 (d, $J = 15,81$ Hz, 1H), 3,95-4,11 (m, 4H), 3,59-3,78 (m, 4H), 2,76-2,95 (m, 1H), 2,53 (td, $J = 17,63,$	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 512, medido (MH <sup>+</sup> ) 512

## ES 2 617 906 T3

	7,40 Hz, 1H)	
33	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,95 (m, 1H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 5,9, 8,7 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,29 (m, 3H), 6,29 (s, 1H), 4,49 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 4,00 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,45 (m, 1H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 544, medido (MH <sup>+</sup> ) 544
34	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,09 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 3,01 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 3,01 Hz, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 8,78, 6,02 Hz, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 8,78, 2,51 Hz, 1H), 7,16 (td, <i>J</i> = 8,41, 2,51 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,53 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 16,06 Hz, 1H), 4,00 - 4,18 (m, 4H), 3,68 (q, <i>J</i> = 11,13 Hz, 1H), 3,20 - 3,30 (m, 1H), 2,77 - 2,94 (m, 1H), 2,49 - 2,65 (m, 1H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,15 Hz, 3 H)	EM: calc., 529 (MH <sup>+</sup> ), exp 529 (MH <sup>+</sup> ),
35	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,09 (s, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 6,0, 8,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 7,17 - 7,03 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,57 - 4,45 (m, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 4,19-4,05 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,97 - 3,80 (m, 2H), 3,75 (t, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 3,49 - 3,36 (m, 1H), 2,84 - 2,72 (m, 1H), 1,16 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H),	EM: calc., 506 (MH <sup>+</sup> ), exp 506 (MH <sup>+</sup> ),
36	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,63 (dd, <i>J</i> = 8,78, 5,77 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 8,53, 2,51 Hz, 1 H), 7,33 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 1,00 Hz, 1 H), 7,20 (td, <i>J</i> = 8,41, 2,51 Hz, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 4,63 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 17,32 Hz, 1 H), 4,14 (qd, <i>J</i> = 6,86, 3,01 Hz, 3 H), 4,01 - 4,07 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,67 (td, <i>J</i> = 11,54, 7,78 Hz, 1 H), 3,13 - 3,28 (m, 1 H), 2,88 (dd, <i>J</i> = 14,43, 9,41 Hz, 1 H), 2,45 - 2,61 (m, 1 H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,03 Hz, 3 H),	EM: calc., 526 (MH <sup>+</sup> ), exp 526 (MH <sup>+</sup> ),
37	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,09 - 8,28 (m, 1 H), 7,85 (t, <i>J</i> = 7,78 Hz, 1 H), 7,38 - 7,57 (m, 2 H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 8,53, 2,51 Hz, 1 H), 7,09 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 2,51 Hz, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 4,36 (d, <i>J</i> = 4,52 Hz, 2 H), 3,99 - 4,20 (m, 4 H), 3,92 (br.s., 1 H), 3,86 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 3,63 (t, <i>J</i> = 4,39 Hz, 1 H), 3,35 (br.s., 1 H), 2,69 - 2,82 (m, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,15 Hz, 3 H),	EM: calc., 517 (MH <sup>+</sup> ), exp 517 (MH <sup>+</sup> ),
38	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,93 - 8,06 (m, 1 H), 7,82 - 7,90 (m, 1 H), 7,43 - 7,57 (m, 2 H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 8,53, 2,01 Hz, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 4,48 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 16,31 Hz, 1 H), 4,18 (d, <i>J</i> = 16,31 Hz, 1 H), 4,08 (q, <i>J</i> = 7,11 Hz, 2 H), 4,01 (t, <i>J</i> = 8,16 Hz, 1 H), 3,65 (s, 1 H), 3,18 - 3,29 (m, 2 H), 2,75 - 2,91 (m, 1 H), 2,50 - 2,67 (m, 1 H), 1,16 (t, <i>J</i> = 7,15 Hz, 3 H),	EM: calc., 545 (MH <sup>+</sup> ), exp 545 (MH <sup>+</sup> ),
39	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,97 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 3,01 Hz, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 3,01 Hz, 1 H), 7,49 (d, <i>J</i> = 2,01 Hz, 1 H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,28 Hz, 1 H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 8,28, 2,01 Hz, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 4,33 - 4,49 (m, 1 H), 4,17 - 4,30 (m, 1 H), 4,07 (d, <i>J</i> = 7,03 Hz, 5 H), 3,78 - 3,96 (m, 2 H), 3,61 (br.s., 1 H), 2,62 - 2,79 (m, 1 H), 1,16 (t, <i>J</i> = 7,15 Hz, 3 H),	EM: calc., 525 (MH <sup>+</sup> ), exp 525 (MH <sup>+</sup> ),
40	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,66 (s, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 8,66, 6,15 Hz, 1 H), 7,25 (dd, <i>J</i> = 8,78, 2,51 Hz, 1 H), 7,07 (td, <i>J</i> = 8,41, 2,51 Hz, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 4,41 (d, <i>J</i> = 16,31 Hz, 1 H), 4,20 - 4,28 (m, 1 H), 4,06 (q, <i>J</i> = 7,11 Hz, 2 H), 3,97 (m, 4 H), 3,53 - 3,69 (m, 1 H), 3,16 - 3,32 (m, 1 H), 2,68 - 2,88 (m, 1 H), 2,47 - 2,65 (m, 1 H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,03 Hz, 3 H),	EM: calc., 594 (MH <sup>+</sup> ), exp 594 (MH <sup>+</sup> ),
41	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,15 (d, <i>J</i> = 3,01 Hz, 1 H), 8,10 (d, <i>J</i> = 3,01 Hz, 1 H), 7,24 - 7,46 (m, 3 H), 5,80 (s, 1 H), 4,52 (d, <i>J</i> = 16,06 Hz, 1 H), 4,13 - 4,25 (m, 3 H), 4,04 - 4,11 (m, 1 H),	EM: calc., 513 (MH <sup>+</sup> ), exp 513 (MH <sup>+</sup> ),

## ES 2 617 906 T3

	3,67 (d, $J = 11,04$ Hz, 1 H), 3,22 - 3,31 (m, 1 H), 2,74 - 2,96 (m, 1 H), 2,45 - 2,69 (m, 1 H), 1,23 (t, $J = 7,15$ Hz, 3 H),	
42	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,00 (d, $J = 3,26$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J = 3,01$ Hz, 1 H), 7,14 - 7,31 (m, 3 H), 5,71 (s, 1 H), 4,54 (d, $J = 17,07$ Hz, 1 H), 4,02 - 4,30 (m, 5 H), 3,78 - 3,98 (m, 2 H), 3,67 (t, $J = 3,89$ Hz, 1 H), 3,41 (br.s., 1 H), 2,70 - 2,86 (m, 1 H), 1,24 (t, $J = 7,15$ Hz, 3 H),	EM: calc., 493 (MH <sup>+</sup> ), exp 493 (MH <sup>+</sup> ),
43	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,01 (d, $J = 3,26$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J = 3,26$ Hz, 1 H), 7,13 (dd, $J = 8,66, 6,65$ Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,55 (d, $J = 17,32$ Hz, 1 H), 4,01 - 4,26 (m, 5 H), 3,78 - 3,96 (m, 2 H), 3,67 (t, $J = 3,76$ Hz, 1 H), 3,35 - 3,47 (m, 1 H), 2,61 - 2,79 (m, 1 H), 1,25 (t, $J = 7,03$ Hz, 3 H),	EM: calc., 511 (MH <sup>+</sup> ), exp 511 (MH <sup>+</sup> ),
44	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,93 - 8,08 (m, 1 H), 7,76 - 7,90 (m, 1 H), 7,19 - 7,31 (m, 1 H), 7,04 - 7,16 (m, 1 H), 6,02 (br.s., 1 H), 4,35 - 4,54 (m, 1 H), 4,10 (d, $J = 4,77$ Hz, 4 H), 3,79 - 3,97 (m, 2 H), 3,56 - 3,70 (m, 1 H), 2,61 - 2,81 (m, 1 H), 1,09 - 1,30 (m, 3 H),	EM: calc., 511 (MH <sup>+</sup> ), exp 511 (MH <sup>+</sup> ),
45	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,99 (d, $J = 3,26$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 7,35 - 7,45 (m, 1 H), 7,14 (t, $J = 6,90$ Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 4,39 (br.s., 1 H), 4,14 - 4,27 (m, 1 H), 4,08 (br.s., 3 H), 3,87 (d, $J = 12,80$ Hz, 3 H), 3,65 (s, 3 H), 2,68 (br.s., 1 H),	EM: calc., 557 (MH <sup>+</sup> ), exp 557 (MH <sup>+</sup> ),
46	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,01 (d, $J = 3,26$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J = 3,01$ Hz, 1 H), 7,43 - 7,57 (m, 2 H), 7,32 (dd, $J = 8,41, 2,13$ Hz, 1 H), 5,71 (s, 1 H), 4,44 (d, $J = 14,81$ Hz, 1 H), 4,02 - 4,31 (m, 5 H), 3,78 - 3,98 (m, 3 H), 3,60 (br.s., 1 H), 2,68 (br.s., 1 H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H),	EM: calc., 525 (MH <sup>+</sup> ), exp 525 (MH <sup>+</sup> ),
47	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,97 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 7,78 (br.s., 1 H), 7,24 - 7,38 (m, 2 H), 7,10 - 7,21 (m, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 4,40 (m, 1H), 4,25 (m, 1 H), 4,07 (m, 2 H), 3,87 (m, 2 H), 3,62 (m, 4 H), 2,70 (m, 2 H),	EM: calc., 495 (MH <sup>+</sup> ), exp 495 (MH <sup>+</sup> ),
48	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,97 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,78 (s, 1H), 4,35 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 4,14 (q, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,81 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,60 - 3,49 (m, 1H), 3,16-3,05 (m, 1H), 2,74 (dd, $J = 7,9, 13,2$ Hz, 1H), 2,53 (dd, $J = 7,9, 14,9$ Hz, 1H), 1,22 (t, $J = 7, 0$ Hz, 3 H)	EM: calc., 502 (MH <sup>+</sup> ), exp 502 (MH <sup>+</sup> ),
49	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,99 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 4,43 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 4,10 (dq, $J = 2,3, 7,1$ Hz, 4H), 3,96 - 3,78 (m, 2H), 3,65 (br.s., 1H), 3,36 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 2,75 (br.s., 1H), 1,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)	EM: calc., 509 (MH <sup>+</sup> ), exp 509 (MH <sup>+</sup> ),
50	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,95 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,29 - 7,06 (m, 3H), 6,04 (s, 1H), 4,43 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 4,17 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 4,12 - 4,03 (m, 2H), 4,00 - 3,85 (m, 2H), 3,62 (q, $J = 11,3$ Hz, 1H), 3,28 - 3,13 (m, 2H), 2,87 - 2,73 (m, 1H), 2,65 - 2,50 (m, 1H), 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)	EM: calc., 513 (MH <sup>+</sup> ), exp 513 (MH <sup>+</sup> ),
51	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,98 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 6,0, 8,5$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 2,6, 8,7$ Hz, 1H), 7,06 (dt, $J = 2,8, 8,4$ Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,62 -	EM: calc., 563 (MH <sup>+</sup> ), exp 563 (MH <sup>+</sup> ),

	4,46 (m, 2H), 4,35 (br.s., 1H), 4,20 (br.s., 1H), 4,06 (d, $J = 4,3$ Hz, 2H), 3,98 - 3,79 (m, 3H), 3,60 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,66 (d, $J = 17,8$ Hz, 1H)	
52	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,01 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 7,3, 8,3$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 2,0, 9,8$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 2,0, 8,3$ Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,53 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 4,27 - 4,01 (m, 5H), 3,98 - 3,80 (m, 2H), 3,67 (br.s., 1H), 3,36 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,73 (br.s., 1H), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)	EM: calc., 553 (MH <sup>+</sup> ), exp 553 (MH <sup>+</sup> ),
53	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,01 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,35 (dt, $J = 6,0, 7,9$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,10 (td, $J = 2,0, 9,9$ Hz, 1H), 7,01 (dt, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,53 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 4,34 - 4,02 (m, 5H), 3,98 - 3,80 (m, 2H), 3,66 (br.s., 1H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 2,77 (br.s., 1H), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)	EM: calc., 475 (MH <sup>+</sup> ), exp 475 (MH <sup>+</sup> ),
54	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,00 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 5,4, 8,7$ Hz, 2H), 7,07 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,71 (s, 1H), 4,58 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 4,31 (br.s., 1H), 4,21 - 4,03 (m, 4H), 3,98 - 3,81 (m, 2H), 3,71 (br.s., 1H), 3,50 (dd, $J = 1,6, 3,4$ Hz, 1H), 2,85 (br.s., 1H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)	EM: calc., 475 (MH <sup>+</sup> ), exp 475 (MH <sup>+</sup> ),
55	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,93 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,34 - 7,20 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,43 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 4,17 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 4,06 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,91 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,70 - 3,57 (m, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 2,85 - 2,73 (m, 1H), 2,65 - 2,50 (m, 1H), 1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)	EM: calc., 547 (MH <sup>+</sup> ), exp 547 (MH <sup>+</sup> ),
56	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,36 - 7,13 (m, 4H), 7,04 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,29 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4,14 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,96 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,55 - 3,46 (m, 2H), 3,01 - 2,82 (m, 1H), 2,68 - 2,52 (m, 1H), 2,50 - 2,33 (m, 1H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)	EM: calc., 510 (MH <sup>+</sup> ), exp 510 (MH <sup>+</sup> ),
57	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,57 (s, 1H), 7,33 - 7,15 (m, 4H), 7,06 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,19 - 4,09 (m, 2H), 4,08 - 4,02 (m, 1H), 4,01 - 3,95 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87 - 3,71 (m, 2H), 3,19 (dd, $J = 3,5, 8,0$ Hz, 1H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,43 (ddd, $J = 3,8, 8,3, 11,7$ Hz, 1H), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)	EM: calc., 490 (MH <sup>+</sup> ), exp 490 (MH <sup>+</sup> ),
58	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,98 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 1H), 7,04 - 6,87 (m, 2H), 6,02 - 5,93 (m, 1H), 4,38 - 4,19 (m, 2H), 4,17 - 4,00 (m, 4H), 3,97 - 3,78 (m, 3H), 3,58 (br.s., 1H), 2,71 (br.s., 1H), 1,19 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)	EM: calc., 493 (MH <sup>+</sup> ), exp 493 (MH <sup>+</sup> ),
59	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,95 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 6,95 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,96 (s, 1H), 4,36 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4,13 - 3,99 (m, 3H), 3,68 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,59 (q, $J = 11,1$ Hz, 1H), 3,03 (dt, $J = 11,0, 15,2$ Hz, 1H), 2,76 - 2,62 (m, 1H), 2,56 - 2,41 (m, 1H), 1,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)	EM: calc., 513 (MH <sup>+</sup> ), exp 513 (MH <sup>+</sup> ),
60	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,97 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,35 - 7,19 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 4,48 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 1H), 4,16 - 4,01 (m, 4H), 3,97 - 3,82 (m, 2H), 3,67 (br.s., 1H), 3,36 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,80 - 2,63 (m, 1H), 1,16 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)	EM: calc., 527 (MH <sup>+</sup> ), exp 527 (MH <sup>+</sup> ),

## ES 2 617 906 T3

61	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,44 (dd, $J = 6,0, 8,5$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,24 (dd, $J = 2,5, 8,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,51 - 4,35 (m, 1H), 4,27 - 4,15 (m, 1H), 4,14 - 4,02 (m, 2H), 3,96 - 3,79 (m, 2H), 3,76 - 3,65 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,78 - 2,66 (m, 1H), 2,62 (s, 3H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 541, medido (MH <sup>+</sup> ) 541
62	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,30 (dd, $J = 2,6, 8,7$ Hz, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,58 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 4,21 - 3,94 (m, 2H), 3,64 (s, 4H), 3,23 (s, 1H), 2,87 (dd, $J = 8,9, 12,7$ Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,57 - 2,44 (m, 1H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 561, medido (MH <sup>+</sup> ) 561
63	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,05 (d, $J = 3,01$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 3,26$ Hz, 1H), 7,33 - 7,42 (m, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,83 (d, $J = 16,56$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 16,56$ Hz, 1H), 4,15 - 4,27 (m, 3H), 4,10 (q, $J = 6,94$ Hz, 2H), 3,92 - 4,06 (m, 2H), 3,72 (ddd, $J = 12,55, 8,28, 4,02$ Hz, 1H), 3,11 - 3,21 (m, 1H), 1,15 (t, $J = 7,15$ Hz, 3 H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 509, medido (MH <sup>+</sup> ) 509
64	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,10 - 8,15 (m, 1H), 8,03 - 8,08 (m, 1H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 7,24 - 7,32 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 16,06$ Hz, 1H), 4,04 - 4,19 (m, 4H), 3,63 - 3,73 (m, 1H), 3,23 - 3,31 (m, 1H), 2,79 - 2,94 (m, 1H), 2,51-2,65 (m, 1H), 1,15 (t, $J = 7,15$ Hz, 3 H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 529, medido (MH <sup>+</sup> ) 529
65	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,07 (s, 1H), 7,35 - 7,48 (m, 2H), 7,12 (td, $J = 8,34, 2,64$ Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,35 - 4,50 (m, 2H), 4,02 - 4,15 (m, 2H), 3,92 - 3,99 (m, 1H), 3,83 (ddd, $J = 12,05, 6,15, 3,14$ Hz, 1H), 3,70 (br.s., 1H), 3,63 - 3,64 (s, 3H), 3,44 (br.s., 1H), 2,84 (d, $J = 11,80$ Hz, 1H), 2,66 (s, 3 H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 538, medido (MH <sup>+</sup> ) 537&539
66	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,93 - 8,00 (m, 1H), 7,78 (d, $J = 3,26$ Hz, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,25 - 7,30 (m, 1H), 7,14 (td, $J = 8,22, 1,38$ Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,50 (d, $J = 17,32$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 11,54$ Hz, 1H), 4,00 - 4,16 (m, 4H), 3,81 - 3,96 (m, 2H), 3,68 (br.s., 1H), 3,39 (br.s., 1H), 2,75 (br.s., 1H), 1,14 (t, $J = 7,03$ Hz, 3 H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 554, medido (MH <sup>+</sup> ) 553&555
67	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,95 (d, $J = 3,26$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 3,26$ Hz, 1H), 7,33 - 7,41 (m, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,14 (td, $J = 8,28, 1,51$ Hz, 1H), 6,21 - 6,27 (m, 1H), 4,46 (d, $J = 16,56$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J = 16,31$ Hz, 1H), 4,02-4,08 (m, 2H), 3,97 (t, $J = 8,03$ Hz, 1H), 3,65 (q, $J = 11,29$ Hz, 1H), 3,19 - 3,30 (m, 1H), 2,75 - 2,89 (m, 1H), 2,51 - 2,66 (m, 1H), 1,13 (t, $J = 7,15$ Hz, 3 H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 574, medido (MH <sup>+</sup> ) 573&575
68	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,32 (s, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,66, 5,90$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,53, 2,51$ Hz, 1H), 7,20 (td, $J = 8,34, 2,64$ Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,18 - 4,29 (m, 2H), 4,07 (dd, $J = 11,42, 3,64$ Hz, 1H), 3,85 - 3,94 (m, 2H), 3,73 - 3,81 (m, 1H), 3,63 - 3,71 (m, 4H), 3,21 (ddd, $J = 11,98, 5,84, 3,01$ Hz, 1H), 2,67 - 2,79 (m, 4 H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 493, medido (MH <sup>+</sup> ) 493
69	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,07 (s, 1H), 7,40 - 7,48 (m, 2H), 7,13 (td, $J = 8,38, 2,57$ Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,34-4,50 (m, 2H), 4,03 - 4,13 (m, 4H), 3,91 - 4,00 (m, 1H), 3,83 (ddd, $J = 12,11, 6,15, 3,07$ Hz, 1H), 3,70 (t, $J = 4,45$ Hz, 1H), 3,40 - 3,52 (m, 1H), 2,86 (br.s., 1H), 2,66 (s, 3H), 1,15 (t, $J = 7,09$ Hz, 3 H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 552, medido (MH <sup>+</sup> ) 551&553
70	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,34 - 7,89 (m, 1H), 7,82 - 7,60 (m, 1H), 7,30 - 7,01 (m, 3H), 6,08 (s, 1H), 4,29 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 4,13 - 3,97	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 493, medido (MH <sup>+</sup> ) 493

ES 2 617 906 T3

	(m, 4H), 3,90 - 3,75 (m, 3H), 3,42 - 3,40 (m, 1H), 3,02 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 2,57 (ddd, $J = 4,0, 8,0, 11,9$ Hz, 1H), 1,21 (t, 3H)	
71	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,99-8,28 (m, 1H), 7,92-8,00 (m, 1H), 7,74-7,81 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,04-4,17 (m, 2H), 3,82-3,98 (m, 2H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,71 (br.s., 1H), 3,61 (s, 3H), 3,44 (d, 1H), 2,81 (br.s., 1H)	EM: calc., (MH <sup>+</sup> ) 521 medido (MH <sup>+</sup> ) 521
72	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,90-7,97 (m, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,57-7,66 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,63-3,72 (m, 1H), 3,61 (m, 3H), 3,20-3,30 (m, 1H), 2,82 (tm, 1H), 2,49-2,65 (m, 1H)	EM: calc., (MH <sup>+</sup> ) 541 medido (MH <sup>+</sup> ) 541
73	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,99-8,08 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,20-7,41 (m, 2H), 6,13-6,30 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,84 (d, 2H), 4,77 (br.s., 2H), 4,51 (d, 1H), 4,11-4,27 (m, 3H), 3,89-4,07 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,10-3,23 (m, 1H)	EM: calc., (MH <sup>+</sup> ) 513 medido (MH <sup>+</sup> ) 513
74	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,09-8,16 (m, 1H), 7,99-8,09 (m, 1H), 7,25-7,43 (m, 2H), 6,19-6,30 (m, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,67-3,76 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,22-3,31 (m, 1H), 2,88 (tm, 1H), 2,48-2,66 (m, 1H)	EM: calc., (MH <sup>+</sup> ) 533 medido (MH <sup>+</sup> ) 533
75	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,04-8,12 (m, 1H), 7,95-8,03 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,21-7,31 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,23-4,29 (m, 1H), 4,15-4,23 (m, 2H), 3,92-4,06 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,19-3,29 (m, 1H)	EM: calc., (MH <sup>+</sup> ) 495 medido (MH <sup>+</sup> ) 495
76	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,14-8,17 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,04-4,16 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58-3,67 (m, 1H), 3,19-3,30 (m, 1H), 2,80-2,94 (m, 1H), 2,50-2,65 (m, 1H)	EM: calc., (MH <sup>+</sup> ) 515 medido (MH <sup>+</sup> ) 515
77	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,99-8,10 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,15-7,34 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 4,75-4,82 (m, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,08-4,26 (m, 3H), 3,90-4,03 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,68 (d, 1H), 3,14 (d, 1H)	EM: calc., (MH <sup>+</sup> ) 495 medido (MH <sup>+</sup> ) 495
78	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,10 (d, 1H), 7,93-8,02 (m, 1H), 7,22-7,41 (m, 2H), 6,17-6,29 (m, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,89-4,02 (m, 2H), 3,84 (d, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 1,60 (s, 3H)	EM: calc., (MH <sup>+</sup> ) 527 medido (MH <sup>+</sup> ) 527
79	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 8,03-8,13 (m, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,20-7,36 (m, 2H), 6,14-6,28 (m, 1H), 4,35-4,56 (m, 2H), 4,11-4,22 (m, 1H), 3,85-4,03 (m, 2H), 3,78 (d, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,39-3,46 (m, 1H), 3,00 (d, 1H), 1,57 (s, 3H)	EM: calc., (MH <sup>+</sup> ) 527 medido (MH <sup>+</sup> ) 527
80	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,56-7,52 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,31 (dd, 2H, $J_1 = 32$ Hz, $J_2 = 16$ Hz), 3,65 (s, 3H), 3,51-2,92 (m, 5H), 2,52-2,22 (m, 5H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 543exp (MH <sup>+</sup> ) 543
81	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): $\delta$ ppm 7,97 (d, $J = 3,01$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 3,01$ Hz, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,52 (d, $J = 16,31$ Hz, 1H), 4,15 (d, $J = 16,06$ Hz, 1H), 4,07 (t, $J = 8,16$ Hz, 1H), 3,61 - 3,73 (m, 4H), 3,21 - 3,31 (m, 1 H) 2,78 - 2,94 (m, 1H), 2,48 - 2,66 (m, 1H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 539 exp (MH <sup>+</sup> ) 539,

ES 2 617 906 T3

82	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 10,00(br, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 7,55 - 7,35 (m, 2H), 7,28 (dt, <i>J</i> = 2,0, 7,4 Hz, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,32 - 3,77 (m, 6H), 3,77 - 3,45 (m, 3H), 3,14 - 2,97 (m, 1H), 2,41 (d, <i>J</i> = 12,3 Hz, 1H), 1,05 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 491, medido (MH <sup>+</sup> ) 491
83	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,06-8,04 (m, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 5,73 (s, 1H), 4,25-4,09 (m, 5H), 3,95-3,81 (m, 3H), 3,75-3,61 (m, 3H), 1,25 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H),	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 509, medido (MH <sup>+</sup> ) 509
84	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,93 (d, <i>J</i> = 3,01Hz, 1 H)7,72(d, <i>J</i> = 3,01 Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,42 (d, <i>J</i> = 16,31 Hz, 1H), 4,15 (d, <i>J</i> = 16,06 Hz, 1H), 4,07 (t, <i>J</i> = 8,16 Hz, 1H), 3,61 - 3,73 (m, 4H), 3,21 - 3,31 (m, 1 H)2,78 - 2,94 (m, 1H), 2,48 - 2,66 (m, 1H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 559exp (MH <sup>+</sup> ) 559
85	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,05 (d, <i>J</i> = 3,01Hz, 1 H)7,93(d, <i>J</i> = 3,01 Hz, 1H), 7,54-7,36 (m, 3H),) 6,20 (s, 1H), 4,48(d, <i>J</i> = 16,31 Hz, 1H), 4,16 (d, <i>J</i> = 16,06 Hz, 1H), 4,07 (t, <i>J</i> = 8,16 Hz, 1H), 3,61 - 3,73 (m, 4H), 3,21 - 3,31 (m, 1 H)2,78 - 2,94 (m, 1H), 2,48 - 2,66 (m, 1H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 531exp (MH <sup>+</sup> ) 531
86	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,01 - 8,18 (m, 2 H), 7,51 - 7,68 (m, 1 H), 7,26 - 7,40 (m, 1 H), 7,08 - 7,19 (m, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 5,02 - 5,15 (m, 1 H), 4,92 - 4,99 (m, 1 H), 4,25 - 4,53 (m, 2 H), 4,05 - 4,25 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 2,81 - 3,09 (m, 2 H), 2,30 - 2,47 (m, 1 H), 2,08 - 2,28 (m, 1 H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 511 exp (MH <sup>+</sup> ) 511,
87	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,61 - 7,64 (m, 1 H), 7,53 - 7,61 (m, 1 H), 7,29 - 7,34 (m, 1 H), 7,10 - 7,19 (m, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 4,57 - 4,70 (m, 1 H), 4,39 - 4,52 (m, 1 H), 4,04 - 4,24 (m, 3 H), 3,83 - 4,04 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 3,51 - 3,63 (m, 1 H), 3,01 - 3,15 (m, 1 H), 2,12 - 2,27 (m, 1 H), 0,90 - 1,11 (m, 4 H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 535 exp (MH <sup>+</sup> ) 535,
88	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,17 - 8,25 (m, 1 H), 7,47 - 7,61 (m, 1 H), 7,23 - 7,33 (m, 1 H), 7,02 - 7,16 (m, 1 H), 6,73 - 6,94 (m, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 4,54 - 4,72 (m, 1 H), 4,42 - 4,54 (m, 1 H), 4,16 (s, 3 H), 3,88 - 4,07 (m, 2 H), 3,67 - 3,81 (m, 1 H), 3,65 (d, <i>J</i> = 1,51 Hz, 3 H), 3,10 - 3,24 (m, 1 H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 545 exp (MH <sup>+</sup> ) 545,
89	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,03 - 8,18 (m, 2 H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 8,66, 5,90 Hz, 1 H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 8,53, 2,51 Hz, 1 H), 7,18 (td, <i>J</i> = 8,41, 2,51 Hz, 1 H), 6,20 - 6,31 (m, 1 H), 4,58 (d, <i>J</i> = 16,31 Hz, 1 H), 3,69 - 3,93 (m, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,20-3,31 (m, 1 H), 1,34 (d, <i>J</i> = 2,26 Hz, 3 H), 1,22 (d, <i>J</i> = 2,26 Hz, 3H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 543 exp (MH <sup>+</sup> ) 543,
90	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,09 (d, <i>J</i> = 3,01 Hz, 1 H), 8,01 (d, <i>J</i> = 3,26 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,31 (dd, <i>J</i> = 8,78, 2,51 Hz, 1 H), 7,03 - 7,20 (m, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 4,17 - 4,31 (m, 2 H), 3,92 (s, 1 H), 3,70 (ddd, <i>J</i> = 11,54, 6,15, 2,89 Hz, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 2,85 - 3,12 (m, 3 H), 1,53 - 1,69 (m, 6 H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 539 exp (MH <sup>+</sup> ) 539,
91	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,02 - 8,09 (m, 1 H), 7,86 - 8,00 (m, 1 H), 7,46 - 7,60 (m, 1 H), 7,24 - 7,36 (m, 1 H), 6,99 - 7,19 (m, 1 H), 6,12 - 6,31 (m, 1 H), 4,80 - 4,87 (m, 1 H), 4,38 - 4,52 (m, 2 H), 3,80 - 3,99 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,36 - 3,51 (m, 2 H), 3,10 - 3,29 (m, 2 H), 2,76 - 2,89 (m, 1 H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 511 exp (MH <sup>+</sup> ) 511,

ES 2 617 906 T3

92	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,16 (br.s., 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 8,7, 6,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,06 (td, <i>J</i> = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,28-4,55 (m, 2H), 4,01-4,21 (m, 2H), 3,80-3,99 (m, 4H), 3,56-3,74 (m, 3H), 3,38-3,51 (m, 1H), 2,77 (br.s., 1H), 2,19 ppm (s, 3H)	EM: calc., 507(MH <sup>+</sup> ), medido 507(MH <sup>+</sup> )
93	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,99 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 7,27-7,40 (m, 3H), 5,99 (s, 1H), 4,46 (d, <i>J</i> = 16,3 Hz, 1H), 4,27 (br.s., 1H), 4,03-4,16 (m, 4H), 3,79-3,99 (m, 2H), 3,67 (br.s., 1H), 3,35-3,51 (m, 1H), 2,64-2,84 (m, 1H), 1,19 ppm (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H)	EM: calc., 554(MH <sup>+</sup> ), medido 554(MH <sup>+</sup> )
94	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,00 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 7,27-7,42 (m, 3H), 5,99 (s, 1H), 4,53 (d, <i>J</i> = 17,6 Hz, 1H), 4,30 (d, <i>J</i> = 15,3 Hz, 1H), 4,05-4,18 (m, 2H), 3,74-3,99 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,39-3,55 (m, 1H), 2,83 ppm (br.s., 1H)	EM: calc., 540(MH <sup>+</sup> ), medido 540(MH <sup>+</sup> )
95	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,46 (s, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 8,5, 6,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,10 (td, <i>J</i> = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,48 (d, <i>J</i> = 16,6 Hz, 1H), 4,11-4,30 (m, 3H), 3,90-4,05 (m, 2H), 3,73 (ddd, <i>J</i> = 12,7, 8,4, 3,8 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,07-3,23 ppm (m, 1H)	EM: calc., 563(MH <sup>+</sup> ), medido 563(MH <sup>+</sup> )
96	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,97 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 7,79 (br.s., 1H), 6,97-7,24 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,21-4,60 (m, 3H), 4,09 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 3,87 (br.s., 2H), 3,66 (br.s., 1H), 2,79 (br.s., 2H), 2,56 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 3H), 1,16 ppm (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H)	EM: calc., 507(MH <sup>+</sup> ), medido 507(MH <sup>+</sup> )
97	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,09-7,35 (m, 4H), 7,06 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,20-4,49 (m, 2H), 3,98-4,14 (m, 3H), 3,81-3,94 (m, 5H), 3,55 (br.s., 1H), 3,17-3,29 (m, 2H), 2,69 (br.s., 1H), 1,15 ppm (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H)	EM: calc., 506(MH <sup>+</sup> ), medido 506(MH <sup>+</sup> )
98	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,97 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, <i>J</i> = 6,1, 8,7 Hz, 1H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 2,6, 8,7 Hz, 1H), 7,08 (dt, <i>J</i> = 2,6, 8,3 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,96 - 4,90 (m, 1H), 4,51 (br.s., 1H), 4,39 - 4,19 (m, 1H), 4,19 - 4,04 (m, 2H), 3,88 (br.s., 2H), 3,70 (br.s., 1H), 3,36 - 3,34 (m, 1H), 2,72 (br.s., 1H), 1,24 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 0,99 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 523, medido (MH <sup>+</sup> ) 523
99	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,97 (dd, <i>J</i> = 1,6, 3,1 Hz, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 1H), 7,25 (td, <i>J</i> = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,43 (d, <i>J</i> = 17,6 Hz, 1H), 4,29 (br.s., 1H), 4,16 - 3,80 (m, 6H), 3,65 (d, <i>J</i> = 19,3 Hz, 1H), 3,35 (br.s., 1H), 2,78 (br.s., 1H), 1,62 - 1,51 (m, 2H), 0,84 - 0,76 (m, 3H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 523, medido (MH <sup>+</sup> ) 523
100	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,06 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,21 (m, 3H), 5,72 (s, 1H), 5,02 (quin, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 4,84 (d, <i>J</i> = 16,8 Hz, 1H), 4,48 (d, <i>J</i> = 16,8 Hz, 1H), 4,27 - 4,08 (m, 3H), 4,05 - 3,92 (m, 2H), 3,76 - 3,65 (m, 1H), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 1,28 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 1,11 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 507, medido (MH <sup>+</sup> ) 507

ES 2 617 906 T3

101	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,97 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 2H), 7,22 - 7,12 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,92 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 4,46 (d, J= 17,1 Hz, 1H), 4,26 (d, J= 16,1 Hz, 1H), 4,10 (d, J= 7,5 Hz, 2H), 3,95 - 3,81 (m, 2H), 3,64 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 3,39 (br.s., 1H), 2,74 (br.s., 1H), 1,23 (d, J= 6,0 Hz, 3H), 0,96 (d, J= 6,3 Hz, 3H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 523, medido (MH <sup>+</sup> ) 523
102	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,08 (s, 1H), 7,45 (dd, J= 8,8, 6,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J= 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,11 (td, J= 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,51 (d, J= 16,1 Hz, 1H), 4,05 (d, J= 16,1 Hz, 1H), 3,84 (t, J= 8,2 Hz, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,09-3,30 (m, 1H), 2,68-2,90 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,40-2,56 (m, 1H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 513, medido (MH <sup>+</sup> ) 513
103	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,30 (s, 1H), 7,22-7,59 (m, 3H), 6,31 (s, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,08 (dd, J= 11,5, 3,5 Hz, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 2,73-2,80 (m, 1H), 2,72 (s, 3H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 493, medido (MH <sup>+</sup> ) 493
104	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,03 (d, J= 3,01 Hz, 1H), 7,87-7,92 (m, 1H), 7,51 (dd, J= 8,78 Hz, 6,02Hz, 1H), 7,28(dd,J= 8,78, 2,51Hz, 1H), 7,11(td, J= 8,41Hz, 2,76Hz, 1H) 6,19 (s, 1H), 4,42-4,20 (m, 2H), 4,00-4,13 (m, 1H), 3,71-3,97 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,51 (d, J= 8,78Hz, 1H) 3,06 (td, J= 11,73, 3,64 Hz, 2H), 1,30-1,44 (d, J= 8,0Hz, 3 H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 509, medido (MH <sup>+</sup> ) 509
105	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,79(s, 1H), 7,47 (m, 1H) 7,27 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,37-4,58 (m, 2 Hz), 3,99-4,23 (m, 2H), 3,80-3,97 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,45(m, 1H) 2,82 (m, 1H), 1,35 (s, 9H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 537, medido (MH <sup>+</sup> ) 537
106	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,36-7,52 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,95-4,23 (m, 2H), 3,68-3,95 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,29-3,36 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 1,27-1,45(m, 3H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 554, medido (MH <sup>+</sup> ) 554
107	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,31-7,50 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,16(t, J= 7,15Hz, 3H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 588, medido (MH <sup>+</sup> ) 588
108	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,39-7,59 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 2,95(m, 2H), 2,08-2,24(m, 3H), 1,16(t, J= 7,03Hz, 3H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 588, medido (MH <sup>+</sup> ) 588
109	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,92 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,19-4,34 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,36-3,48 (m, 1H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,00-2,23 (m, 4H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 529, medido (MH <sup>+</sup> ) 529
110	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 7,94 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,24-7,45 (m, 2H), 7,06-7,21 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,21-4,38 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,38-3,46 (m, 1H), 2,92-2,98 (m, 1H), 2,00-2,33 (m, 4H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 529, medido (MH <sup>+</sup> ) 529
111	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,14 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,27-4,26 (m, 2H), 4,10 - 4,06 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,40-3,37 (m, 1H), 2,98 - 2,96 (m, 1H), 2,27-2,06 (m,4H), 1,15 (t, J= 8,0 Hz, 3H)	EM: calc., (MH <sup>+</sup> ) 525 medido (MH <sup>+</sup> ) 525
112	RMN 1H (MeOD-d <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,06 (d, J=	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 506, medido (MH <sup>+</sup> )

	3,26Hz, 1H), 7,94 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 3,26Hz, 1H), 7,11-7,36 (m, 3H), 5,72 (s, 1H), 4,42 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 16,5 Hz, 1H), 4,27 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 16,8 Hz, 1H), 4,17 (m, 3H), 4,06 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H), 3,73-3,98 (m, 2H), 3,58 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 3,01-3,20 (m, 2H), 1,36( <i>d</i> , <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 1,22 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H)	507
113	RMN 1H (MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,02 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 3,01Hz, 1H), 7,86 (brs, 1H), 7,15-7,30 (m, 3H), 5,69 (s, 1H), 4,34 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 15,6 Hz, 1H), 4,12(brs, 1H), 4,03 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H), 4,77-3,95 (m, 2H), 3,70(s, 3H), 3,43-3,60 (m, 1H), 3,22 (brs, 1H), 3,08-3,19 (m, 1H), 1,35( <i>d</i> , <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 492, medido (MH <sup>+</sup> ) 493
114	RMN 1H (MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,04 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 3,01Hz, 1H), 7,90 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 3,01Hz, 1H), 7,24 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 7,78 Hz, 1H), 7,06-7,19 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,37-4,42 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 16,3Hz, 1H), 3,89-3,90 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 11,0Hz, 1H), 3,87-3,89 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,52-3,54 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 9,0Hz, 1H), 3,02-3,08 (m, 1H), 1,36 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 511, medido (MH <sup>+</sup> ) 511
115	RMN 1H (MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> , 400 MHz): δ ppm 8,05 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 3,26Hz, 1H), 7,94 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 3,01Hz, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,23-7,34 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,43-4,47 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 16,0Hz, 1H), 4,30-4,34 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 16,0Hz, 1H), 4,08 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 12,4Hz, 1H), 3,78-3,98 (m, 2H), 3,61-3,69 (m, 4H), 3,42-3,45 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 12,3Hz, 1H), 3,15-3,19 (m, 1H), 1,36 ( <i>d</i> , <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H)	EM: calc. (MH <sup>+</sup> ) 508, medido (MH <sup>+</sup> ) 509

Entre los compuestos más particulares de fórmula I se incluyen los siguientes:

- metil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- 5 metil-éster de ácido (*S*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-[4-2*H*]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- metil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(3,5-difluoro-piridín-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- 10 ácido (*S*)-4-[(*R*)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,
- ácido (*S*)-4-[(*R*)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(3,5-difluoro-piridín-2-il)-5-metoxicarbonil-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,
- metil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-ciclopropil-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- 15 metil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-fluoro-tiofén-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- metil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-metil-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- 20 ácido (*S*)-4-[(*R*)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,
- metil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-[3,3-2*H*]-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- metil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- 25 metil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- ácido (*S*)-4-[(*R*)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,
- metil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- 30 etil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- ácido (*S*)-4-[(*R*)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,
- 35 etil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- etil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2,4-dicloro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- ácido (*S*)-4-[(*R*)-6-(2,4-dicloro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,

- etil-éster de ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(S)-6-(3,4-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(S)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-6-(2,3,4-trifluoro-fenil)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(S)-6-(3,4-dicloro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 etil-éster(R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2,3-difluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-5-(2,2,2-trifluoro-etoxicarbonil)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(S)-6-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-y1-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(S)-5-etoxicarbonil-6-(3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(S)-5-etoxicarbonil-6-(4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-3,4-difluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 etil-éster de ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(S)-6-(3,4-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2,4-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2,4-difluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico ;  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3,4-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (3S)-4-[[4(R)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxicarbonil-2-(4-metilsulfanyl-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (2S)-1-[[4(R)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxicarbonil-2-(4-metilsulfanyl-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]-4,4-difluoropirrolidín-2-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 etil-éster de ácido (R)-6-(ácido (S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-(5-metil-oxazol-4-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-bromo-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-(5-metil-oxazol-4-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-(5-metil-oxazol-4-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2,3-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-bromo-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3,4-difluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 metil-éster de ácido (R)-6-(ácido (S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-3,4-difluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(S)-6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (R)-4-[(R)-6-(2-cloro-3,4-difluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-3-metil-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(S)-6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 metil-éster de ácido (R)-4-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,

- metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2,4-dicloro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(S)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)-5-metoxicarbonil-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 5 ácido (S)-4-[(R)-6-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 10 ácido (S)-4-[(S)-6-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-isopropoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 15 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-isopropoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(5-metil-oxazol-4-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-(5-metil-oxazol-4-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 20 (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico,  
 (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico,  
 25 etil-éster de ácido (R)-4-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-6-((S)-2-carboxi-5,5-difluoro-piperidín-1-ilmetil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 etil-éster de ácido (R)-4-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-6-((R)-2-carboxi-5,5-difluoro-piperidín-1-ilmetil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-5,5-difluoro-piperidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 30 etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-5,5-difluoro-piperidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 ácido (2R,3S)-4-[(S)-6-(3,4-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico,  
 35 ácido (2R,3S)-4-[(S)-6-(3,4-difluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (2R,3S)-4-[(R)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-6-(2,3,4-trifluoro-fenil)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico,  
 40 ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-cloro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico,  
 45 ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-bromo-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-isopropil-morfolín-3-carboxílico,  
 50 ácido (S)-4-(((R)-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(metoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidín-4-il)metil)-3-metilmorfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-(((R)-6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidín-4-il)metil)morfolín-3-carboxílico,  
 55 ácido (3S)-4-(((4S)-4-(4-bromofenil)-5-etoxicarbonil-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il)metil)morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-(((R)-6-(2-bromofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidín-4-il)metil)morfolín-3-carboxílico,  
 (3S)-4-(((4R)-4-(2-bromo-3,4-difluorofenil)-5-etoxicarbonil-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il)metil)morfolín-3-carboxílico,  
 60 ácido (3S)-4-(((4R)-5-etoxicarbonil-4-(2-yodofenil)-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il)metil)morfolín-3-carboxílico y  
 ácido (2S)-1-(((4S)-4-(4-bromofenil)-5-etoxicarbonil-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il)metil)-4,4-difluoropirrolidín-2-carboxílico.

65 Los compuestos de la presente invención presentan una buena actividad anti-VHB, un índice de selectividad elevado y una solubilidad y perfiles de SDPK de ratón superiores a los efectos de ensamblaje de cápside anteriormente

## ES 2 617 906 T3

informados, tales como Bay 41-4109. A modo de referencia, los datos de los presentes inventores del compuesto de Bayer llamado Bay 41-4109, también se muestran en las tablas 3, 4, 5 y 6.

5

Tabla 3: datos de actividad anti-VHB de compuestos particulares en células HepG2.2.15

Ejemplo n°	EC <sub>50</sub> (μM)	Ejemplo n°	EC <sub>50</sub> (μM)
Bay 41-4109	0,087 (00050)*		
2	0,0027	3	0,0011
4	0,0015	5	0,0031
6	0,0075	10	0,0073
12	0,0093	14	0,041
16	0,0020	17	0,0070
19	0,0057	23	0,025
24	0,026	25	0,0050
28	0,0044	29	0,028
31	0,002	32	0,013
33	0,023	34	0,010
35	0,0077	36	0,018
38	0,0033	39	0,0011
41	0,017	42	0,0100
43	0,018	44	0,0046
45	0,028	46	0,016
47	0,0044	48	0,028
49	0,0047	50	0,014
51	0,013	52	0,0030
53	0,014	54	0,014
55	0,0010	56	0,015
57	0,015	58	0,014
59	0,013	60	0,0006
61	0,018	62	0,014
63	0,0008	64	0,0030
65	0,0076	66	0,0007
68	0,014	69	0,0060
70	0,0089	71	0,0048
73	0,0012	74	0,0021
75	0,0180	77	0,0070
78	0,026	79	0,0045
80	0,027	81	0,0060
82	0,014	83	0,0015
84	0,0024	85	0,0062
87	0,022	91	0,038
92	0,014	93	0,0043
94	0,020	95	0,0025
96	0,0006	97	0,0050
98	0,017	99	0,012
100	0,035	101	0,014
102	0,0090	103	0,015
104	0,0070	106	0,0021
107	0,0015	108	0,018
109	0,0044	110	0,042
111	0,0058	112	0,0052
113	0,016	114	0,0093
115	0,0023	116	0,0018
117	0,0015	118	0,0005
119	0,0030	120	0,0048
121	0,020	122	0,0013
123	0,0028	124	0,029
125	0,030	127	0,0067
128	0,0006	129	0,0076
130	0,0060		

\*Datos de la literatura, ver Deres K. et al., Science, 893-896, 2003.

El compuesto con una farmacocinética favorable es más probable que resulte eficaz y seguro. Resulta muy importante que el fármaco presente un lavado moderado o bajo y una semivida razonable, ya que ello con frecuencia conduce a una buena biodisponibilidad oral y una exposición sistémica elevada. La reducción del lavado de un compuesto o fármaco podría reducir la dosis diaria requerida para obtener eficacia y, por lo tanto, proporciona una eficacia y perfil de seguridad mejores. También resulta muy importante que el compuesto de tratamiento de la infección por VHB muestre una buena exposición hepática, ya que éste es el órgano diana. Tal como se muestra en la Tabla 4, los compuestos de la presente invención muestran buenos perfiles de SDPK de ratón: lavado bajo a moderado, buena exposición a dosis bajas tanto en plasma como en el hígado, y una buena biodisponibilidad. Tal como se muestra en la Tabla 5, los compuestos de la presente invención también muestran un lavado reducido en el ensayo in vitro de estabilidad en microsomas hepáticos humanos.

Los parámetros FQ de dosis única de Bay 41-4109, Ejemplo 2, Ejemplo 5 y Ejemplo 16 en plasma e hígado de ratón se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: farmacocinética de compuestos particulares en ratones ICR macho

Ejemplo	Bay 41-4109	Ejemplo 2	Ejemplo 5	Ejemplo 16	Ejemplo
Dosis (mg/kg)		5 (IV)	1 (IV)	1 (IV)	1 (IV)
		30 (PO)	3 (PO)	3 (PO)	3 (PO)
Plasma	Cl (IV) (ml/min/kg)	60 (67 <sup>1</sup> )	17	19	57
	ABC <sub>(0-∞)</sub> (IV, µg/l*h)	1380	995	878	290
	Normalized ABC <sub>(0-∞)</sub> (IV, µg/l*h)	276	995	878	290
	ABC <sub>(0-∞)</sub> (PO, µg/l*h)	1740	2790	962	598
	Normalized ABC <sub>(0-∞)</sub> (PO, µg/l*h)	58	930	321	199
	F (%)	21 (31 <sup>1</sup> )	94	37	69
Hígado	ABC <sub>(0-∞)</sub> (PO, µg/l*h)	ND <sup>2</sup>	18000	11800	35200
<sup>1</sup> Datos de literatura, ver Deres K. et al. Science, 893-896, 2003 <sup>2</sup> No detectable en el hígado.					

L: eliminación,  
 ABC<sub>(0-∞)</sub>: área bajo la curva desde el momento de la administración hasta el infinito.

F: biodisponibilidad.

Tabla 5 Estabilidad metabólica en microsomas humanos

Ejemplo nº	Lavado hepático humano (ml/min/kg)	Ejemplo nº	Lavado hepático humano (ml/min/kg)	Ejemplo nº	Lavado hepático humano (ml/min/kg)
1	7,51	2	3,65	3	9,21
4	5,11	5	2,7	6	6,28
7	6,12	8	6,33	9	10,07
10	8,76	12	5,55	13	2,33
14	1,41	15	3,53	16	6,35
17	0,74	18	3,38	19	3,65
20	10,74	21	3,08	22	4,82
23	8,8	24	3,19	25	9,34
26	10,02	27	8,79	29	7,65
30	6,56	31	4,68	32	5,04
33	4,15	34	7,46	35	8,86
36	6,22	37	7	38	9,3
39	7,18	40	8,45	41	6,83
42	5,56	43	1,2	44	4,46
45	4,69	46	0	47	1,46
48	3,12	49	0	50	0

51	0	52	4,03	53	0
54	0	56	2,44	57	0
58	1,26	59	3,5	60	4,8
62	9,06	63	1,71	64	0
65	1,67	66	1,64	67	6,42
68	0,23	69	0	70	2,22
71	2,81	72	5,16	73	0
74	0,51	75	0	76	1,72
77	1,43	78	3,22	79	2,18
80	4,27	81	5,33	82	0
83	1,77	84	9,3	85	6,91
86	6,8	87	6,86	88	6,46
89	6,13	90	5,52	91	1,62
92	1,26	93	1,24	94	0,61
95	3,04	96	4,8	97	1,63
98	0	99	2,13	100	0,1
101	4,18	102	0,97	103	2,81
104	5,42	105	8,13	106	6,32
107	1,89	108	4,88	109	1,25
110	2,41	111	5,31	112	1,95
113	0	114	0	115	1,55
116	0	117	0	118	0,1
119	0,85	120	2,58	121	1,42
122	1,58	123	3,14	124	2,17
125	1,32	126	0	127	2,44
128	0,26	129	4,25	130	3,92

La solubilidad acuosa es una propiedad físicoquímica importante que desempeña un papel significativo en diversos procesos físicos y biológicos. Resulta deseable disponer de una buena solubilidad que permita una buena permeabilidad y la absorción gástrica e intestinal, una proporcionalidad de dosis lineal, menor variabilidad FC y una fácil formulación para los estudios FD/Fc. En las diferentes etapas del proceso de descubrimiento/desarrollo de fármacos debe determinarse la solubilidad y especialmente en las etapas tempranas (generación de compuestos de cabeza hasta la optimización de los mismos) se necesitan métodos de alto rendimiento. El ensayo de solubilidad de liofilización (Lysa) es un ensayo de alto rendimiento muy establecido para la medición de la solubilidad de los compuestos en la industria.

5

10

Los resultados de Lysa se proporcionan en la Tabla 6.

Tabla 6: datos de solubilidad de compuestos particulares

Ejemplo nº	Lysa (µg/ml)	Ejemplo nº	Lysa (µg/ml)	Ejemplo nº	Lysa (µg/ml)
Bay 41-4109	38,0				
2	>698	3	>644	4	>700
5	>660	6	>100	7	398
8	>620	9	>645	10	246
12	488	13	594	14	>644
15	>627	16	>622	17	>673
18	>659	19	>654	20	683
21	828	22	630	23	172
24	656	25	546	26	668
28	247	29	420	30	667
31	630	32	632	34	531
35	>599	36	>637	37	>593
38	291	39	>654	40	409
41	>630	42	>613.0	43	>606
44	>626	45	>695	46	>655
47	>660	48	>635	49	>679
50	>580	51	>695	52	>665
53	>621	54	>606	55	>670
56	>645	57	>613	58	>638
59	>630	60	>703	61	495
63	>679	64	>620	65	>678
66	>669	67	590	68	>627

69	>658	70	>611	71	>642
72	>670	73	>656	74	>655
75	>632	76	>630	77	>631
78	>653	79	>660	80	518
81	>691	82	>618	83	>652
84	>668	85	>599	86	>596
87	>600	88	>665	89	>525
90	>610	91	584	92	>602
93	>690	94	>677	95	>705
96	>628	97	>640	98	>650
99	>677	100	>656	101	>571
102	>635	103	>643	104	>667
106	>730	107	510	108	410
109	>657	110	>661	111	>620
113	>615	114	>617	115	>642
116	>735	117	>628	118	>630
121	600	122	>722	123	>666
124	>655	125	>636	127	>672
128	>710	130	>625		
Ejemplo nº	Lysa (µg/mL)	Ejemplo nº	Lysa (µg/mL)	Ejemplo nº	Lysa (µg/mL)

5 Basándose en las directrices de la FDA, con el fin de proporcionar soporte a los ensayos clínicos con seres humanos, debe alcanzarse un equilibrio evaluado de riesgo-beneficio aceptable obteniendo evidencia clara de actividad antivírica in vitro (EC<sub>50</sub>) y citotoxicidad (CC<sub>50</sub>). Resulta importante establecer que un producto de investigación presente actividad antivírica a concentraciones que puedan alcanzarse in vivo sin inducir efectos tóxicos para las células. Además, en un modelo de cultivo celular, la actividad antivírica aparente de un producto de investigación puede ser el resultado de la muerte de las células huésped tras la exposición al producto. La eficacia relativa del compuesto en la inhibición de la replicación vírica en comparación con la inducción de la muerte celular se define como índice de selectividad (valor de CC<sub>50</sub>/valor de EC<sub>50</sub>). Resulta deseable disponer de un índice de selectividad elevado que proporcione la máxima actividad antivírica con una toxicidad celular mínima.

10 Los resultados de CC<sub>50</sub> y los índices de selectividad correspondientes se proporcionan en la Tabla 7.

15 Tabla 7: CC<sub>50</sub> e índice selectividad de compuestos particulares

Ejemplo nº	CC <sub>50</sub> (µM)	Índice de selectividad (CC <sub>50</sub> /EC <sub>50</sub> )	Ejemplo nº	CC <sub>50</sub> (µM)	Índice de selectividad (CC <sub>50</sub> /EC <sub>50</sub> )
Bay 41-4109	13	149			
2	85	31481	3	97	88182
5	>100	>32258	6	27	3600
10	39	5342	12	>100	>10753
16	30	15000	17	>100	>14286
19	89	15614	25	>100	>20000
28	31	7045	31	>100	>50000
32	40	3125	34	>100	>10000
35	>100	12987	36	23	1251
38	21	6315	39	44	40227
41	40	2372	42	>100	>10000
43	>100	>5556	44	49	10748
46	36	2212	47	>100	>2273
49	42	8936	50	26	1905
51	27	2117	52	14	4693
53	69	4769	54	62	4293
57	35	2384	58	>100	>7353
59	52	3935	60	29	47783
61	56	3133	63	>100	>125000
64	47	15667	65	>100	>13157
66	95	135714	68	>100	>7407
69	57	9500	70	>100	>11236
71	>100	>20833	73	>100	>83333
74	72	34286	75	>100	5556
77	>100	14286	79	76	16889

81	>100	>16667	82	>100	>7194
83	25	16440	84	>100	>41667
85	66	10694	87	100	>4545
93	30	6977	94	92	4600
95	>100	40000	96	97	161667
97	44	8800	98	72	4224
101	91	6741	102	23	2599
103	>100	>6803	104	>100	>14286
106	>100	>47619	107	24	16000
108	33	1784	109	55	12500
111	>100	17241	112	73	14123
113	>100	>6061	114	>100	>10753
115	>100	>43478	116	77	42739
117	>100	66667	118	>100	>200000
119	>100	>33333	120	81	16875
121	>100	>5000	122	73	55769
123	56	19900	127	>100	>14925

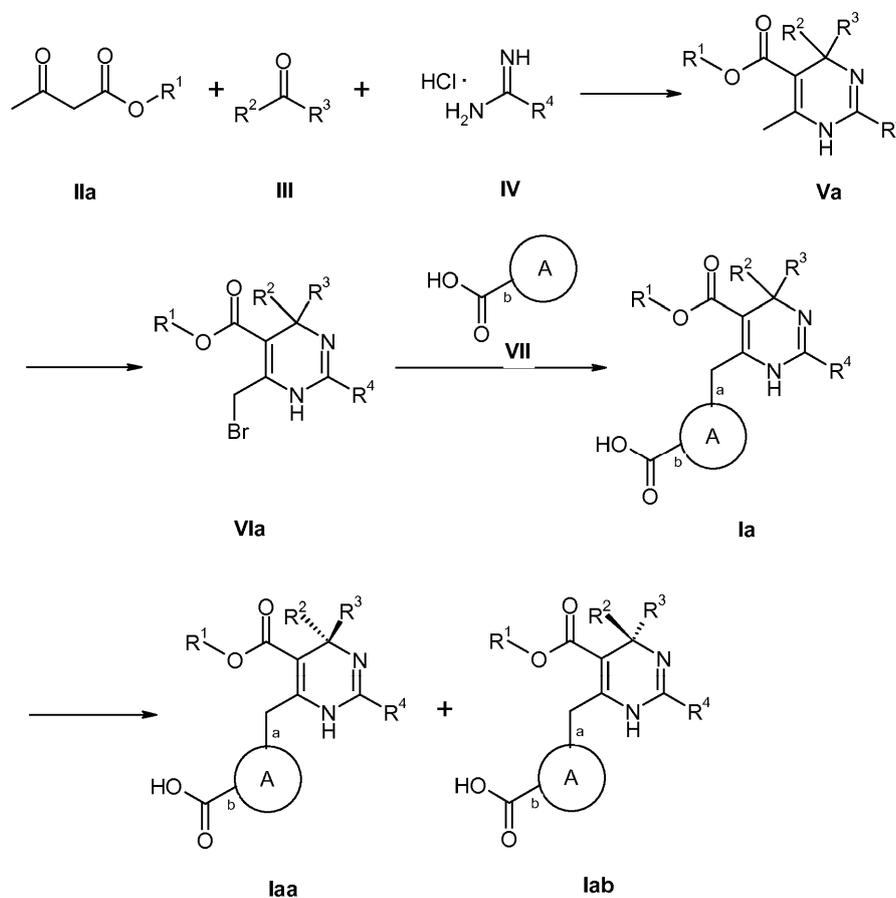
### SÍNTESIS

5 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante cualesquiera medios convencionales. Se proporcionan procedimientos adecuados para sintetizar dichos compuestos, así como las materias primas de los mismos, en los esquemas, posteriormente, y en los ejemplos. Todos los sustituyentes, en particular R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup>, y A, son tal como se ha definido anteriormente, a menos que se indique lo contrario. Además, y a menos que se indique explícitamente lo contrario, todas las reacciones, condiciones de reacción, abreviaturas y símbolos presentan significados bien conocidos por el experto ordinario en el campo de la química orgánica.

10

A. Ruta sintética general para el compuesto la, laa y lab (Esquema 1)

Esquema 1



15

Los compuestos de interés la, laa e lab pueden prepararse según el Esquema 1. Partiendo del acetato de acetilo IIa, el aldehído III y la amidina IV, puede sintetizarse la dihidropirimidina Va mediante una reacción de condensación en

un solo reactor. La bromación del compuesto Va proporciona el bromuro Vla. El acoplamiento del bromuro Vla con el aminoácido cíclico VII genera el compuesto de interés laa. La separación quiral adicional de la proporciona dos compuestos enantioméricamente puros de interés laa e lab.

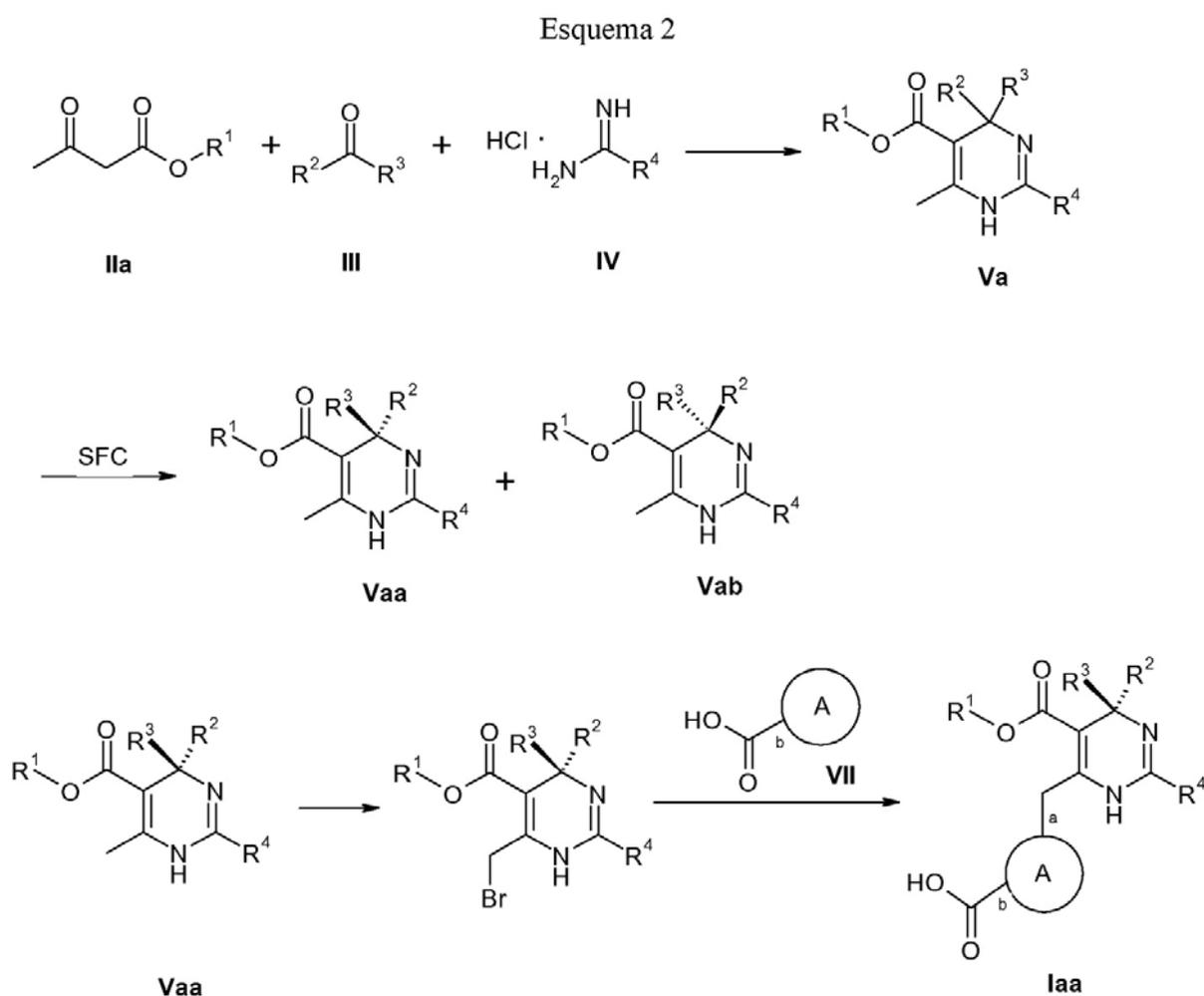
5 La dihidropirimidina Va puede prepararse a partir de la secuencia de condensación y ciclización de acetato de acetilo II, aldehído III y amidina IV. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente alcohólico adecuado, tal como trifluoroetanol en presencia de una base tal como acetato potásico bajo calentamiento durante varias horas.

10 El bromuro Vla puede prepararse mediante reacción de Va con un reactivo de bromación tal como N-bromosuccinimida, en un solvente inerte adecuado, tal como tetracloruro de carbono a una temperatura de entre 80 y 100 grados centígrados durante aproximadamente 1 hora.

15 Puede obtenerse el compuesto de interés laa mediante el acoplamiento del bromuro Vla con el aminoácido cíclico VII. La reacción se lleva a cabo típicamente en un solvente adecuado, tal como 1,2-dicloroetano a temperatura ambiente durante varias horas en presencia de una base orgánica tal como N,N-diisopropiletilamina.

20 Los compuestos de interés adicional laa e lab se obtienen mediante separación por HPLC preparativa de la mezcla diastereomérica laa. Se determinó la estereoquímica de laa comparando los datos de RMN-<sup>1</sup>H y el tiempo de retención en la cromatografía de fluidos supercríticos (CFS) con el mismo compuesto preparado mediante la ruta sintética B.

B. Una ruta sintética general alternativa para el compuesto laa (Esquema 2)



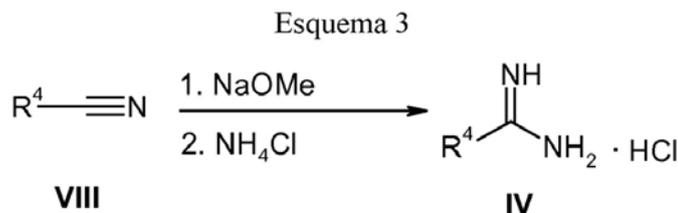
25  $R^3$  es hidrógeno o deuterio.

30 Alternativamente, el compuesto de interés laa puede prepararse según el Esquema 2. Una reacción en un solo recipiente entre acetato de acetilo II, aldehído III y amidina IV proporcionó la dihidropirimidina Va. A continuación se obtuvo el (-)-enantiómero Vaa mediante separación CFS quiral de Va y su estereoquímica se determinó mediante la comparación de su tiempo de retención de CFS con uno de los Compuestos E particulares, la estereoquímica del cual se determinó mediante un estudio de difracción de rayos X (figura 1).

La bromación de Vaa proporcionó a continuación Vlaa. El acoplamiento de Vlaa con un aminoácido cíclico VII adecuado proporcionó el compuesto de interés laa.

5 El procedimiento sintético de Vaa a laa era idéntico al descrito en el Esquema 1, excepto en que el intermediario quiral Vaa se utilizó en lugar de Va racémico.

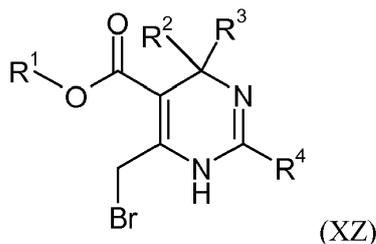
C. Ruta sintética general para el compuesto IV (Esquema 3)



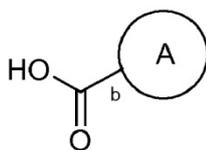
10 Puede prepararse cualquier bloque constructivo de amidina IV no disponible comercialmente a partir del nitrilo VIII correspondiente haciéndolo reaccionar en primer lugar con metóxido sódico seguido del tratamiento con cloruro amónico tal como se indica en el Esquema 3.

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

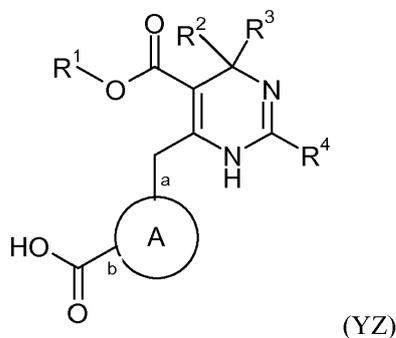
(a) un compuesto de fórmula (XZ):



20 con



25 en presencia de una base,  
(b) un compuesto de fórmula (YZ):



30 bajo condiciones de separación quiral, en la que R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> y A son tal como se ha definido anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

En la etapa (a), la base puede ser, por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina.

35 Un compuesto de fórmula I en caso de prepararse según el procedimiento anteriormente indicado también es un objeto de la invención.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y ADMINISTRACIÓN

5 La invención se refiere además a un compuesto de fórmula I para la utilización como sustancia terapéuticamente activa.

10 Otra realización proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención y un portador, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como métodos de utilización de los compuestos de la invención para preparar dichas composiciones y medicamentos. En un ejemplo, pueden formularse compuestos de fórmula I mediante la mezcla a temperatura ambiente al pH apropiado y al grado deseado de pureza, con portadores fisiológicamente aceptables, es decir, portadores que no son tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones utilizadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, aunque preferentemente se encuentra comprendido entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8. En un ejemplo se formula un compuesto de fórmula I en un tampón acetato, a pH 5. En otra realización, los compuestos de fórmula I son estériles. El compuesto puede almacenarse, por ejemplo en forma de un sólido o composición amorfa, como formulación liofilizada o como solución acuosa.

20 Las composiciones se formulan, dosifican y administran de un modo consistente con las buenas prácticas médicas. Entre los factores a considerar en el presente contexto se incluyen el trastorno particular bajo tratamiento, el mamífero particular bajo tratamiento, la condición clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, el programa de administración y otros factores conocidos por el profesional médico. La "cantidad eficaz" del compuesto que debe administrarse está controlada por dichas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para la supresión de los niveles séricos de ADN del 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 puede ser inferior a la cantidad que resulta tóxica para las células normales, o para el ser humano en su totalidad.

30 En un ejemplo, la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la invención administrada por vía parenteral por cada dosis se encontrará comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 0,01 y 100 mg/kg, alternativamente de entre aproximadamente 0,1 y 20 mg/kg de peso corporal del paciente al día, siendo el intervalo inicial típico de compuesto utilizado de entre 0,3 y 15 mg/kg/día. En otra realización, las formas de dosificación unitaria oral, tales como tabletas y cápsulas, preferentemente contienen entre aproximadamente 0,1 y 1.000 mg del compuesto de la invención.

35 Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualesquiera medios adecuados, incluyendo la administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal, y, si se desea para el tratamiento local, la administración intralesional. Entre las infusiones parenterales se incluye la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea.

45 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo tabletas, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, sprays, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo diluyentes, portadores, modificadores del pH, edulcorantes, agentes volumétricos y agentes activos adicionales.

50 Una formulación típica se prepara mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un portador o excipiente. Los portadores y excipientes adecuados son bien conocidos por el experto en la materia y se describen en detalle en, por ejemplo, Ansel, Howard C. et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: 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 estabilizadores, surfactantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificadores, glidantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos, proporcionando una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o adyuvante en la preparación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

60 Un ejemplo de una forma de administración oral adecuada es una tableta que comprende entre aproximadamente 0,1 mg y 1.000 mg del compuesto de la invención en un compuesto con aproximadamente 30 a 90 mg de lactosa anhidra, aproximadamente entre 5 y 40 mg de croscarmelosa sódica, aproximadamente entre 5 y 30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30, y aproximadamente entre 1 y 10 mg de estearato de magnesio. Los ingredientes en polvo en primer lugar se mezclan entre sí y después se mezclan con una solución de PVP. La composición resultantes puede secarse, granularse, mezclarse con estearato de magnesio y comprimirse en forma de tableta

65

utilizando equipos convencionales. Un ejemplo de una formulación de aerosol puede prepararse mediante la disolución del compuesto, por ejemplo entre 5 y 400 mg de la invención en una solución tampón adecuada, por ejemplo un tampón fosfato, añadiendo un tonificador, por ejemplo una sal, tal como cloruro sódico, si se desea. La solución puede filtrarse, por ejemplo utilizando un filtro de 0,2  $\mu\text{m}$ , para eliminar impurezas y contaminantes.

Por lo tanto, una realización incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional se incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, conjuntamente 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 del VHB y reducir los niveles de ADN del VHB. De acuerdo con lo anterior, los compuestos de la invención resultan útiles para el tratamiento o la profilaxis de la infección por el VHB.

Los compuestos de la invención resultan útiles como inhibidores del VHB.

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

La utilización de un compuesto de fórmula I para la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades relacionadas con la infección por el VHB es un objeto de la invención.

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

Otra realización incluye un método para el tratamiento o la profilaxis de la infección por el VHB en un ser humano que requiere de dicho tratamiento, en el que el método comprende la administración en dicho ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, un estereoisómero, tautómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

#### TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los compuestos de la invención pueden utilizarse conjuntamente con interferón, interferones pegilados, lamivudina, adefovir dipivoxilo, entecavir, telbivudina y tenofovir diisoproxilo, en el tratamiento o la profilaxis del VHB.

#### **Ejemplos**

La invención se entenderá más completamente haciendo referencia a los ejemplos siguientes. Sin embargo, no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención.

Las abreviaturas utilizadas en la presente invención son las siguientes:

$[\alpha]_D^{20}$ :	rotación óptica a 20 grados centígrados
calc.:	calculado
CC <sub>50</sub> :	concentración que resulta en la muerte del 50 por ciento de las células
CCK-8:	cell counting kit-8 (kit de estimación del número celular)
CCl <sub>4</sub> :	tetracloruro de carbono
CDCl <sub>3</sub> -d:	cloroformo deuterado
CLh:	lavado hepático
CMV:	citomegalovirus
CuOAc	acetato de cobre
d:	día
DIG:	digoxigenina
DIPEA:	N,N-diisopropiletilamina
DCM:	diclorometileno
DMAc:	dimetilacetamida
D <sub>2</sub> O:	agua deuterada
FDA:	Food and Drug Administration
PE:	éter de petróleo
DMSO:	dimetilsulfóxido
DMSO-d <sub>6</sub> :	dimetilsulfóxido deuterado
ADN:	ácido desoxirribonucleico
EDTA:	ácido etilendiamina-tetraacético
EtOH	etanol

EtOAc o EA:	acetato de etilo
g:	gramo
EC <sub>50</sub> :	concentración requerida para una inducción del 50% de la tubulina acetilada
h o hr:	hora
h:	horas
HAP:	heteroarildihidropirimidina
HBeAb:	anticuerpo de hepatitis B e
HBeAg:	antígeno e de la hepatitis B
HBsAg:	antígeno superficial de la hepatitis B
HCl:	ácido clorhídrico
HPLC:	cromatografía líquida de alto rendimiento
HPLC-UV:	cromatografía líquida de alto rendimiento con detector de ultravioleta
Hz:	hercios
IPA:	isopropanol
KCN:	cianuro potásico
MeOD-d <sub>4</sub> :	metanol deuterado
MeOH:	metanol
mg:	miligramo
MHz:	megahercios
min.:	minuto
min.:	minutos
ml:	mililitro
mm:	milímetro
mM:	mililitro
mmol:	milimol
EM:	espectrometría de masas
PM:	peso molecular
NaCl:	cloruro sódico
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> :	sulfato sódico
NaOH:	hidróxido sódico
NBS:	N-bromosuccinimida
RMN:	resonancia magnética nuclear
PBS:	solución salina tamponada con fosfato
FD:	farmacodinámica
FC:	farmacocinética
HPLC-prep.:	cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa
CCF-prep.:	cromatografía de capa fina preparativa
rpm:	revoluciones por minuto
ta:	temperatura ambiente
sat.	saturado
FCDU:	farmacocinética de dosis única
CFS:	cromatografía de fluidos supercríticos
SSC:	tampón de solución salina-citrato sódico
TEA:	triethylamina
Tet:	tetraciclina
TFA:	ácido trifluoroacético
THF:	tetrahidrofurano
Tris:	tris(hidroximetil)aminometano
µg:	microgramos
µl:	microlitros
µM:	micromolar
UV:	detector de ultravioleta
ETV:	entecavir
mpk:	mg/kg
DO:	densidad óptica
ARNpg	ARN pregenómico
PCRC:	reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa

#### Condiciones experimentales generales

- 5 Se purificaron los intermediarios y los compuestos finales mediante cromatografía flash utilizando uno de los instrumentos siguientes: i) sistema Biotage SP1 y el módulo de cartucho Quad 12/25. ii) instrumento de cromatografía combi-Flash ISCO. Marca comercial de gel de sílice y tamaño de poro: i) KP-SIL 60 Å, tamaño de partícula: 40-60 µm; ii) registro CAS nº: gel de sílice: 63231-67-4, tamaño de partícula: gel de sílice de 47 a 60 micrómetros, iii) ZCX de Qingdao Haiyang Chemical co., Ltd., poro: 200 a 300 ó 300 a 400.

Los intermediarios y los compuestos finales se purificaron mediante HPLC preparativa en una columna de fase inversa utilizando una columna XBridge™ prep-C18 (5 µm, OBD™ 30x100 mm) o una columna SunFire™ Prep-C18 (5 µm, OBD™ 30 × 100 mm). Sistema de purificación Waters AutoP (columna: XBridge™ Prep-C18, 30 × 100 mm, controlador de muestras 2767, bomba 2525, Detector: Micromass ZQ y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido amónico al 0,1% en agua). Para la separación mediante CFS quirales, se separaron los intermediarios en una columna quiral (Daicel chiralpak IC, 5 µm, 30x250 mm) utilizando el sistema Mettler Toledo SFC-Multigram III, sistema de solventes: 95% de CO<sub>2</sub> y 5% de IPA (TEA al 0,5% en IPA), contrapresión: 100bar, detección de UV a 254 nm.

Los espectros de CL/EM de los compuestos se obtuvieron utilizando un CL/EM (Waters™ Alliance 2795- Micromass ZQ), las condiciones de CL/EM eran las siguientes (tiempo de migración: 6 min.):

condiciones ácidas: A: ácido fórmico al 0,1% en H<sub>2</sub>O; B: ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo,  
condiciones básicas: A: NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O al 0,01% en H<sub>2</sub>O; B: acetonitrilo,  
condiciones neutras: A: H<sub>2</sub>O; B: acetonitrilo.

Espectros de masas (EM): generalmente sólo se proporcionan los iones que indican la masa parental y, a menos que se indique lo contrario, la masa-ión proporcionada es de iones de masa positiva (MH)<sup>+</sup>.

Se obtuvieron los espectros de RMN utilizando un aparato Bruker Avance 400 MHz.

Las reacciones asistidas por microondas se llevaron a cabo en un sintetizador de microondas Biotage Initiator Sixty.

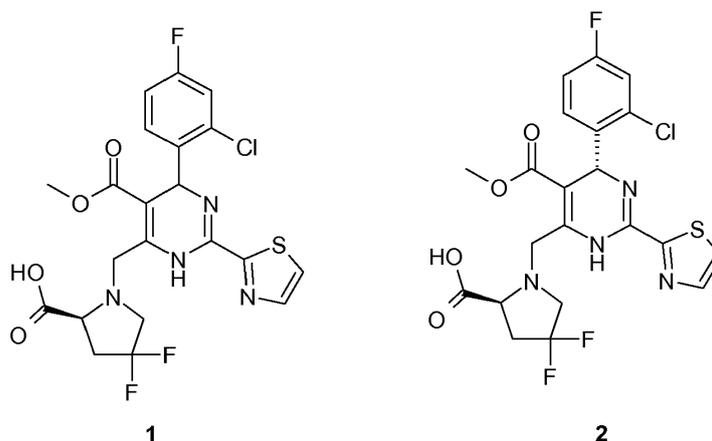
Todas las reacciones que implican reactivos sensibles al aire se llevaron a cabo bajo una atmósfera de argón. Los reactivos se utilizaron tal como se recibieron de los proveedores comerciales, sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario.

Se prepararon los ejemplos siguientes mediante los métodos generales descritos de manera general en los esquemas, anteriormente. Pretenden ilustrar el significado de la presente invención pero no debe interpretarse en modo alguno que representan una limitación del significado de la presente invención.

### EJEMPLOS PREPARATIVOS

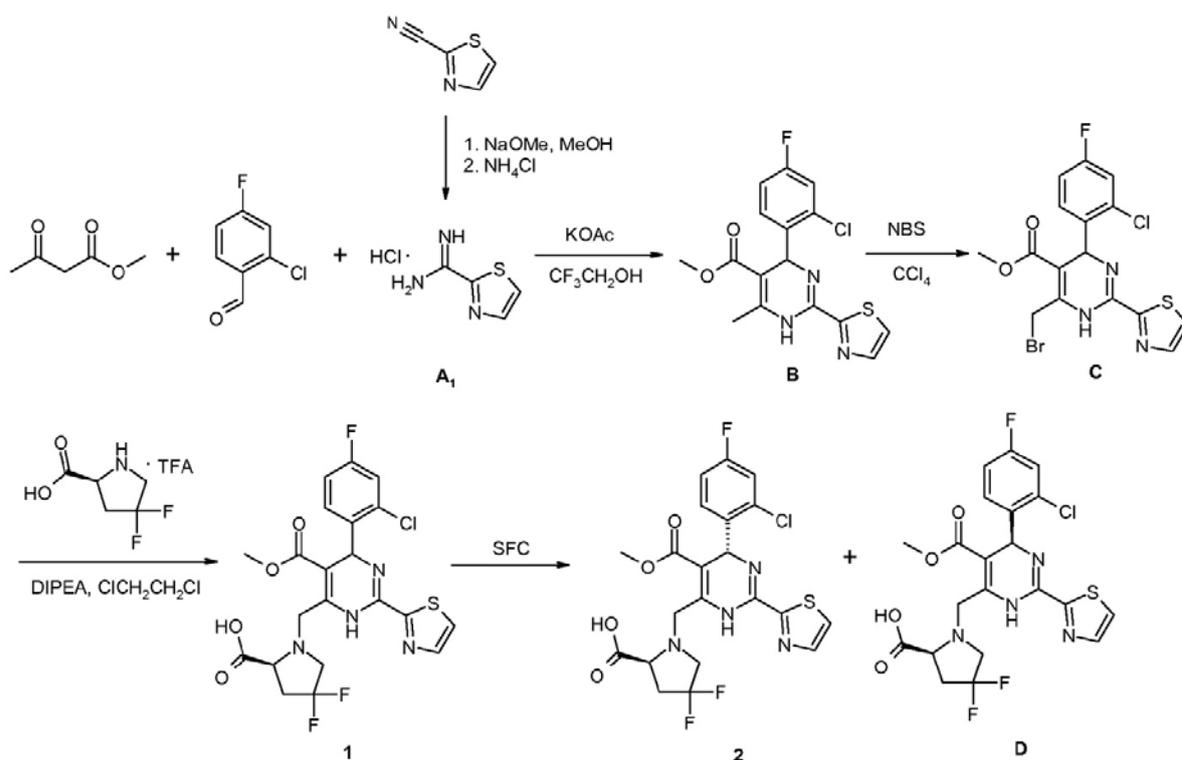
#### Ejemplos 1 y 2:

metil-éster de ácido 6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico (Ejemplo 1) y metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico (Ejemplo 2)



#### Procedimiento A:

Se prepararon los compuestos del título siguiendo las rutas sintéticas generales mostradas en los Esquemas 1 y 3. En el Esquema 4 se proporciona una ruta sintética detallada.



#### Preparación de Compuesto A<sub>1</sub>:

- 5 A una solución bajo agitación de tiazol-2-carbonitrilo (1,5 g, 14 mmoles) en 5 ml de MeOH seco se añadió gota a gota una solución de metóxido sódico (0,74 g, 14 mmoles) en 10 ml de metanol seco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida, lo que se comprobó mediante CL/EM. Después, se añadió cloruro amónico (1,5 g, 28 mmoles) en una porción y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El material no disuelto se eliminó mediante filtración y se concentró el filtrado, proporcionando hidrocloreto de tiazol-2-carboxamida (Compuesto A<sub>1</sub>) en forma de un sólido gris que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM: calc.: 128 (MH<sup>+</sup>), medido: 128 (MH<sup>+</sup>).
- 10

#### Preparación de Compuesto B:

- 15 A una solución bajo agitación de hidrocloreto de tiazol-2-carboxamida (0,13 g, 1,0 mmol), acetoacetato de metilo (0,12 g, 1,0 mmol) y 2-cloro-5-fluorobenzaldehído (0,16 g, 1,0 mmol) en CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (8 ml) se añadió acetato potásico (0,20 g, 2,0 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 h o se calentó a 150°C en un horno de microondas durante 2 horas. Después de enfriarla hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo y después se lavó con solución hipersalina. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico y se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/éter de petróleo de 1/4 a 1/2), proporcionando metil-éster de ácido 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico (Compuesto B) en forma de un sólido amarillo. EM: calc. (MH<sup>+</sup>): 366, medido (MH<sup>+</sup>): 366. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ ppm 9,98 (s, 1H), 7,97 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).
- 20
- 25

#### Preparación de Compuesto C:

- 30 A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico (0,37 g, 1,0 mmol) en CCl<sub>4</sub> (5 ml) se añadió NBS (0,20 g, 1,1 mmol) en porciones. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se eliminó el solvente al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando metil-éster de ácido 6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico (Compuesto C) en forma de un sólido amarillo. EM: calc.: 429 (MH<sup>+</sup>), medido: 429 (MH<sup>+</sup>).
- 35

Preparación del Ejemplo 1:

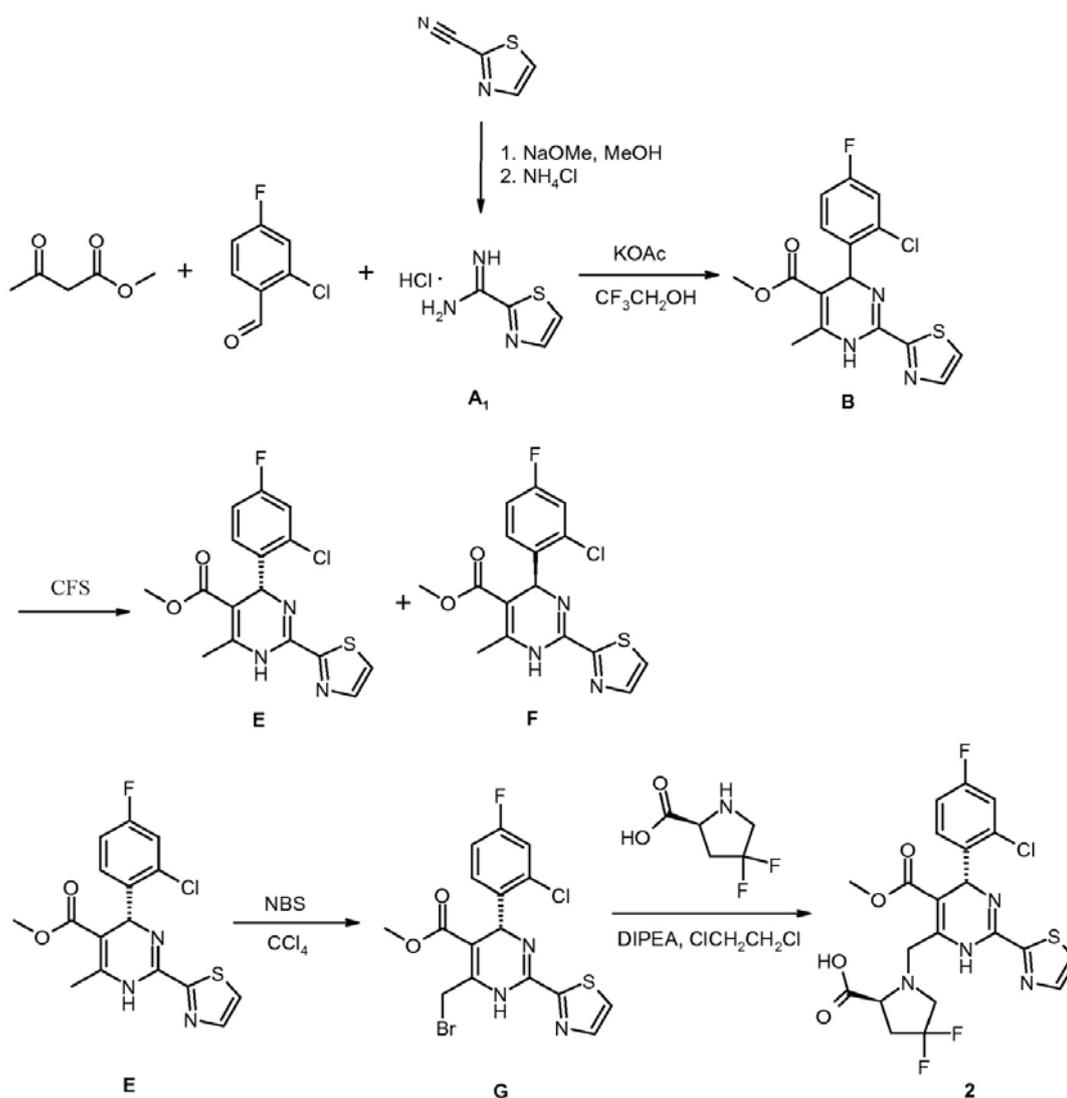
5 A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico (0,049 g, 0,11 mmoles) y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico (0,044 g, 0,17 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadió gota a gota DIPEA (0,078 ml, 0,45 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida, lo que se comprobó mediante CL/EM. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y solución hipersalina. La capa orgánica se separó y después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó mediante HPLC prep., proporcionando metil-éster de ácido 6-((S)-2-carboxi-4,5-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico (Ejemplo 1).

Preparación del Ejemplo 2:

15 El metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico enantiopuro (Ejemplo 2) se obtuvo mediante la separación de la mezcla diastereomérica del metil-éster de ácido 6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico (Ejemplo 1) mediante HPLC preparativa de fase inversa (Waters, SunFire™ Prep-C18), eluyendo con un solvente mixto de acetonitrilo al 15%-35% en agua más TFA al 0,1% a una tasa de elución de 40 ml/min. Se separó (+)-compuesto D en forma de un diastereómero del Ejemplo 2.

Procedimiento B:Preparación del Ejemplo 2:

25 En una ruta sintética alternativa, se sintetizó el Ejemplo 2 mediante la utilización del intermediario quiral E, que se obtuvo mediante separación quiral CFS de la estereomezcla de dihidropirimidina B. Se proporciona una ruta sintética detallada en el Esquema 5.



#### Preparación de Compuesto E:

- 5 Se obtuvo el metil-éster de ácido (R)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico enantiopuro (Compuesto **E**) mediante CFS (SFC-Multigram; IC: 5x250 mm, 5  $\mu$ ), separación quiral de metil-éster de ácido 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-2-oxazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico (Compuesto **B**), eluyendo con un solvente mixto de 85% de CO<sub>2</sub> supercrítico/15% de EtOH a un caudal de 100 ml/min. El enantiómero (-) **E** deseado presenta un tiempo de retención relativamente corto. La esteoquímica absoluta del enantiómero (-) **E** se determinó mediante un estudio de difracción de rayos X (figura 1).

Compuesto E:  $[\alpha]_D^{20}$  -55,0 (c 0,845, MeOH).

Compuesto F:  $[\alpha]_D^{20}$  +44,6 (c 0,175, MeOH).

#### 15 Preparación de Compuesto G:

- A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido (R)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico (0,37 g, 1,0 mmol) en CCl<sub>4</sub> (5 ml) se añadió NBS (0,20 g, 1,1 mmol) en porciones. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se eliminó el solvente al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando metil-éster de ácido (R)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico (Compuesto **G**) en forma de un sólido amarillo. EM: calc.: 445 (MH<sup>+</sup>), medido: 445 (MH<sup>+</sup>).

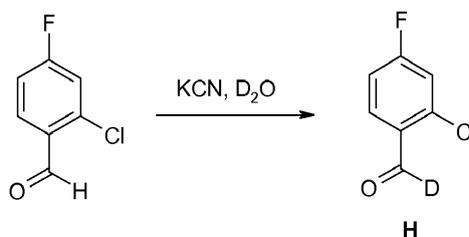
Preparación del Ejemplo 2:

5 A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido (R)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico (0,049 g, 0,11 mmoles) y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico (0,044 g, 0,17 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadió gota a gota DIPEA (0,078 ml, 0,45 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida, lo que se comprobó mediante CL/EM. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y solución hipersalina. La capa orgánica se separó y después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó mediante HPLC prep., proporcionando metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,5-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico (Ejemplo 2) en forma de un sólido amarillo pálido.

Ejemplo 3:

15 metil-éster de ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-[4-2H]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico

20 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 2-cloro-4-fluoro[<sup>2</sup>H]<sub>1</sub>-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 3 mediante la comparación de sus datos de RMN <sup>1</sup>H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Preparación de 2-cloro-4-fluoro-[<sup>2</sup>H]<sub>1</sub>-benzaldehído (compuesto H):

25 Se añadió 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (1,6 g, 4,2 ml, 10 mmoles) en éter dietílico (4 ml) a una solución bajo agitación de KCN (0,70 g, 11 mmoles) en D<sub>2</sub>O (4,0 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar vigorosamente la mezcla de reacción durante 3 días, se extrajo dos veces con éter dietílico (50 ml). Se reextrajo la capa acuosa con éter dietílico (1x20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío, proporcionando 2-cloro-4-fluoro-[<sup>2</sup>H]<sub>1</sub>-benzaldehído en forma de un sólido amarillo (1,7 g), que se utilizó sin modificación para la etapa siguiente. Se determinó que la pureza isotópica era de 90% mediante RMN <sup>1</sup>H. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d, 400 MHz): δ ppm 7,99 (dd, J = 8,78, 6,27 Hz, 1H), 7,1-7,24 (m, 1H), 7,13 (td, J = 8,16, 2,26 Hz, 1H).

Ejemplo 4:

35 metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(3,5-difluoro-piridín-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

40 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 3,5-difluoro-2-carboxamidina (para la síntesis del mismo, ver Stolling, J. et al. *PCT Int. Appl.* 2000, WO 2000058302 A1 20001005) en lugar de tiazol-2-carboxamidina. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 4 mediante la comparación de sus datos de RMN <sup>1</sup>H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 5:

45 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

50 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de ácido (S)-morfolín-3-carboxílico (Aldrich, CAS n° 106825-79-0) en lugar de ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico.

Ejemplo 6:

55 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(3,5-difluoro-piridín-2-il)-5-metoxicarbonil-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 3,5-difluoro-piridín-2-carboxamida y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de tiazol-2-carboxamida y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 6 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 7:

metil-éster de ácido (R)-6-(2-carboxi-5,5-difluoro-piperidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico

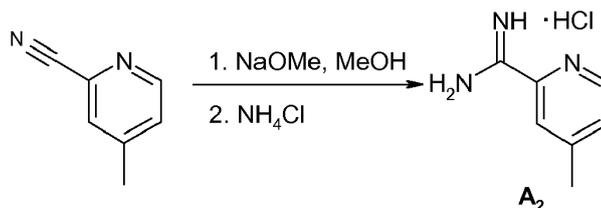
Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de 5,5-difluoro-piperidín-2-carboxamida (para la síntesis del mismo, ver Golubev, A. et al. Tetrahedron Lett. 2004451445) en lugar de ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico.

Ejemplo 8:

metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-metil-piridín-2-il)-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 4-metilpiridín-2-carboxamida en lugar de tiazol-2-carboxamida. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 8 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Preparación de 4-metil-piridín-2-carboxamida (compuesto A<sub>2</sub>):



Se preparó 4-metil-piridín-2-carboxamida (compuesto A<sub>2</sub>) análogamente al compuesto tiazol-2-carboxamida con el procedimiento mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de 4-metilpiridín-2-carbonitrilo en lugar de tiazol-2-carbonitrilo. EM: calc. (MH<sup>+</sup>): 136, medido (MH<sup>+</sup>): 136.

Ejemplo 9:

ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-2-(4-metil-piridín-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

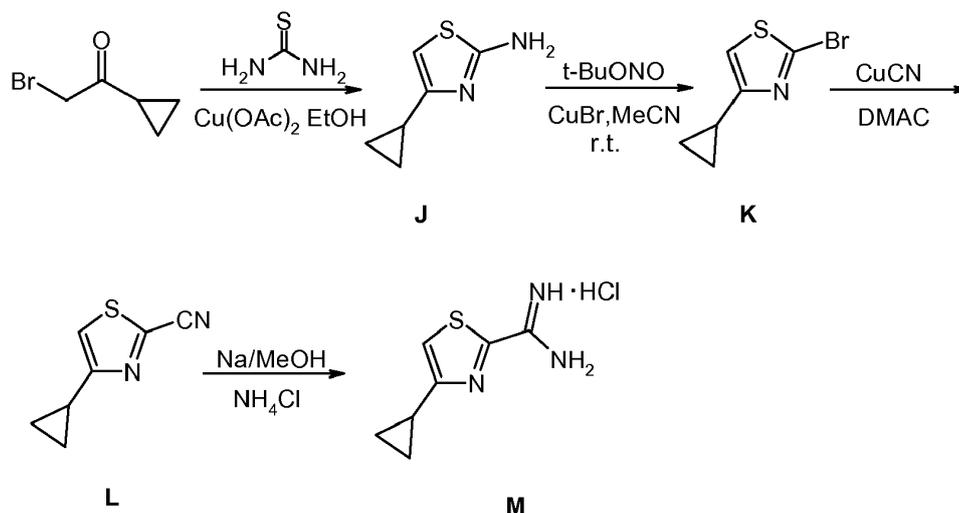
Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 4-metilpiridín-2-carboxamida y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de tiazol-2-carboxamida y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 9 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 10:

metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-ciclopropil-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 4-ciclopropil-tiazol-2-carboxamida (compuesto M) en lugar de tiazol-2-carboxamida. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 10 mediante la comparación de sus datos de RMN <sup>1</sup>H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

## Preparación de 4-ciclopropil-tiazol-2-carboxamidina (compuesto M):



5 A una solución bajo agitación de 2-bromo-1-ciclopropil-etanona (16 g, 100 mmoles) en EtOH (150 ml) se añadió, sucesivamente, tiourea (8,0 g, 105 mmoles) y  $\text{Cu(OAc)}_2$  (0,90 g, 5,0 mmoles) a temperatura ambiente. Tras calentar la mezcla a  $80^\circ\text{C}$  durante 1 hora, se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se neutralizó el residuo con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (100 ml) hasta  $\text{pH}=8-9$  y después se añadió DCM (200 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo adicionalmente la capa acuosa con DCM (200 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con  $\text{NaHCO}_3$  sat. (100 ml) y solución hipersalina (100 ml), y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Tras la filtración y la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (eluyente: EA: PE = 1:4), proporcionando el producto deseado J (11 g) en forma de un sólido amarillo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ -d, 400 MHz):  $\delta$  ppm 6,06 (s, 1H), 4,86 (br s, 2H), 1,85-1,79 (m, 1H), 0,84-0,74 (m, 4H).

15 A una solución bajo agitación de compuesto J (5,6 g, 40 mmoles) y CuBr (8,5 g, 60 mmoles) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (100 ml) se añadió gota a gota t-BuONO (6,2 g, 7,2 ml, 60 mmoles) a  $0^\circ\text{C}$ . A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 30 min. adicionales. Después, el precipitado se filtró y se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (eluyente: éter de petróleo al 100%), proporcionando el producto deseado K (3,5 g, 43%) en forma de un aceite amarillo pálido que contenía una cantidad reducida de éter de petróleo. RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,77 (s, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H), 0,94-0,85 (m, 4H).

25 Una mezcla de compuesto K (3,3 g, 16 mmoles) y CuCN (4,3 g, 49 mmol) en DMAc (15 mL) se calentó a  $135^\circ\text{C}$  durante 3 horas. Se extrajo la mezcla de reacción con PE y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se eliminó el solvente bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto L (0,9 g, 38%) en forma de un aceite amarillo, que se utilizó sin modificación en la etapa siguiente.

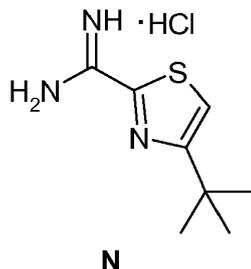
30 Se preparó el compuesto M análogamente a la tiazol-2-carboxamidina (compuesto A<sub>1</sub>), con el procedimiento mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de 4-ciclopropil-tiazol-2-carbonitrilo en lugar de tiazol-2-carbonitrilo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ -d, 400 MHz):  $\delta$  9,68 (br, 1H), 9,56 (br, 1H), 2,23-2,19 (m, 1H), 1,01-0,92 (m, 4H).

## Ejemplo 11:

35 metil-éster de ácido (R)-2-(4-terc-butil-tiazol-2-il)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

40 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 4-terc-butil-tiazol-2-carboxamidina en lugar de tiazol-2-carboxamidina. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 11 mediante la comparación de sus datos de RMN  $^1\text{H}$  y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Preparación de 4-terc-butil-tiazol-2-carboxamida (compuesto N):



5 Se preparó 4-terc-butil-tiazol-2-carboxamida (compuesto N) análogamente al compuesto M, con el procedimiento mostrado en el Esquema 10, mediante la utilización de 1-bromo-3,3-dimetil-bután-2-ona en lugar de 2-bromo-1-ciclopropil-etanona. EM: calc. (MH<sup>+</sup>): 184, medido (MH<sup>+</sup>): 184.

Ejemplo 12:

10 metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-fluoro-tiofén-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

15 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 4-fluoro-tiofén-2-carbonitrilo en lugar de tiazol-2-carbonitrilo. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 12 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

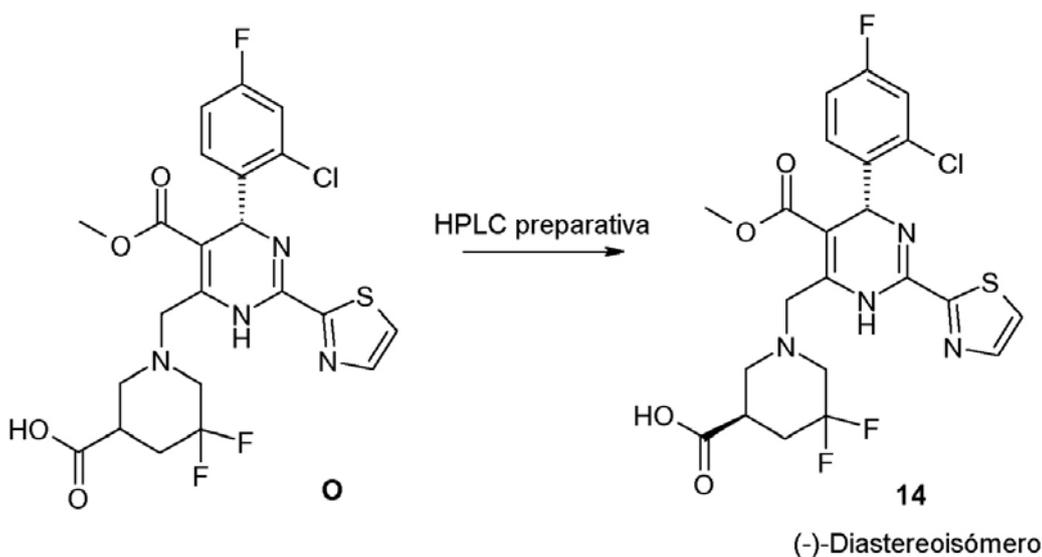
Ejemplo 13:

20 ácido (S)-4-[6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

25 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 1-metil-1H-imidazol-2-carbonitrilo y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de tiazol-2-carbonitrilo y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico.

Ejemplo 14:

30 metil-éster de ácido (R)-6-((R)-5-carboxi-3,3-difluoro-piperidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico



Esquema 6

Se preparó el compuesto del título a partir de la mezcla diastereomérica de metil-éster de ácido (R)-6-(5-carboxi-3,3-difluoro-piperidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico (compuesto O) mediante separación por HPLC preparativa.  $[\alpha]_D^{20}$  -26,9 (c 0,110, MeOH).

5 Preparación de metil-éster de ácido (R)-6-(5-carboxi-3,3-difluoro-piperidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico (compuesto O)

Se preparó el compuesto O análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de 5,5-difluoro-piperidín-3-carboxílico (Shanghai AQ BioPharma Co. Ltd., CAS 1255666-96-6) en lugar de ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico.

Ejemplo 15:

15 metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-metil-oxazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 4-metil-oxazol-2-carbonitrilo en lugar de tiazol-2-carbonitrilo. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 15 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 16:

25 metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-metil-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 4-metil-tiofén-2-carbonitrilo en lugar de tiazol-2-carbonitrilo. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 16 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 17:

35 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonyl-2-(4-metil-tiazol-2-il)-3,6-dihidro-pyrimidin-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 4-metil-tiazol-2-carbonitrilo y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de tiazol-2-carbonitrilo y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 17 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 18:

45 metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 2-cloro-4,5-difluoro-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 18 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

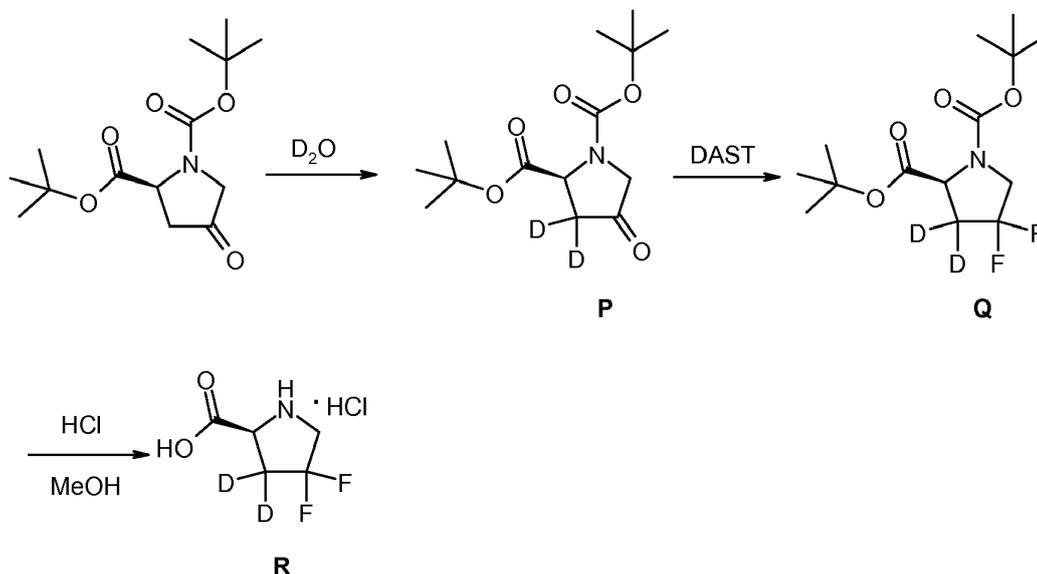
Ejemplo 19:

55 metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-[3,3-2H2]-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de sal clorhidrato de ácido (R)-[3,32H2]-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico en lugar de ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico.

60

Preparación de sal clorhidrato de ácido (R)-[3,3-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico (compuesto R):



5 Se añadió D<sub>2</sub>O (10 ml) y gel de sílice prelavado (con D<sub>2</sub>O) (4 g) a una solución de 4-oxopirrolidín-1,2-dicarboxilato de (S)-di-*tert*-butilo (4,0 g, 14 mmoles) en THF seco (10 ml). Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 8 días, se eliminó el gel de sílice mediante filtración. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo y la fase orgánica se concentró, proporcionando di-*tert*-butil-éster de ácido (R)-[3,3-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]-4-oxo-pirrolidín-1,2-dicarboxílico (compuesto P) en forma de un aceite amarillo pálido (4,0 g). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d, 400 MHz): δ ppm 4,55-4,70 (m, 1H), 3,82-3,92 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,48 (s, 9H).

15 Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (1,4 g, 1,2 ml, 8,7 mmoles) a una solución de di-*tert*-butil-éster de ácido (R)-[3,3-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]-4-oxo-pirrolidín-1,2-dicarboxílico (1,0 g, 3,5 mmoles) en diclorometano anhidro (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla resultante se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de solución hipersalina y se secó sobre sulfato sódico. Se filtró y se concentró al vacío, proporcionando di-*tert*-butil-éster de ácido (R)-[3,3-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]-4,4-difluoro-pirrolidín-1,2-dicarboxílico (compuesto Q) en forma de un aceite amarillo (0,94 g). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d, 400 MHz): δ ppm 4,32-4,47 (m, 1H), 3,74-3,90 (m, 2H), 1,43-1,52 (m, 18H).

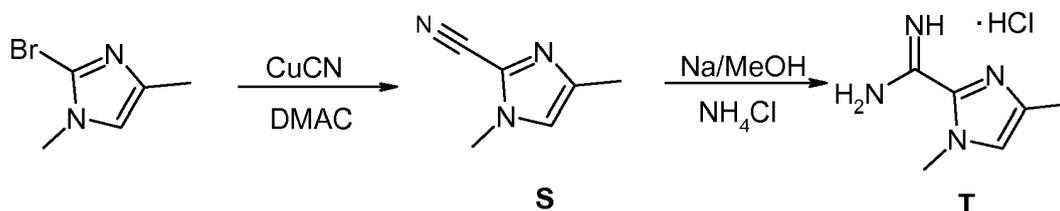
20 A un vial para microondas de 5 ml se añadió di-*tert*-butil-éster de ácido (R)-[3,3-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]-4,4-difluoro-pirrolidín-1,2-dicarboxílico (0,30 g) en 1,1,3,3-hexafluoroisopropanol (2 ml). Se tapó el vial y se calentó en el horno microondas a 135°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción amarillo pálido se tornó roja. Se concentró la mezcla de reacción. Se disolvió el residuo en metanol y se trató con solución de HCl 10 N (0,10 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, proporcionando sal clorhidrato de ácido (R)-[3,3-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico (compuesto R) en forma de un sólido amorfo negro (0,40 g) que se utilizó sin modificación, sin purificación adicional, para la etapa siguiente.

Ejemplo 20:

30 metil-éster de ácido 6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

35 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 1,4-dimetil-1H-imidazol-2-carboxamida en lugar de tiazol-2-carboxamida.

Preparación de 1,4-dimetil-1H-imidazol-2-carboxamida (compuesto T):



40

Se preparó compuesto T análogamente al compuesto M, con el procedimiento mostrado en el Ejemplo 10, mediante la utilización de bromo-1,4-dimetil-1H-imidazo directamente en lugar de 2-bromo-1-ciclopropil-etanona. EM: calc. (MH<sup>+</sup>): 139, medido (MH<sup>+</sup>): 139.

5 Ejemplo 21:

ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4,5-difluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

10 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 2-cloro-4,5-difluoro-benzaldehído y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 21 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

15 Ejemplo 22:

metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(3-fluoro-piridín-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

20 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 3-fluoro-piridín-2-carbonitrilo en lugar de tiazol-2-carbonitrilo. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 22 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

25 Ejemplo 23:

metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-tiofén-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

30 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 4-cloro-tiofén-2-carbonitrilo en lugar de tiazol-2-carbonitrilo. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 23 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

35 Ejemplo 24:

metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(3-metil-piridín-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

40 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 3-metil-piridín-2-carbonitrilo en lugar de tiazol-2-carbonitrilo. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 24 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

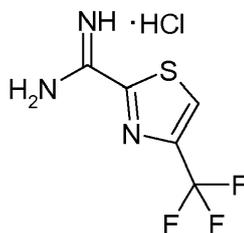
45 Ejemplo 25:

metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

50 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 4-trifluorometil-tiazol-2-carboxamidina en lugar de tiazol-2-carboxamidina. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 25 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

55

Preparación de 4-trifluorometil-tiazol-2-carboxamida (compuesto U):



**U**

- 5 Se preparó 4-trifluorometil-tiazol-2-carboxamida (compuesto U) análogamente al compuesto M, con el procedimiento mostrado en el Ejemplo 10, mediante la utilización de 2-bromo-4-trifluorometil-tiazol (CAS nº 41731-39-9) en lugar de 2-bromo-4-ciclopropil-tiazol, que se preparó a partir de 2-bromo-1-ciclopropil-etanona en el Ejemplo 10. EM: calc. (MH<sup>+</sup>): 196, medido (MH<sup>+</sup>): 196.

10 Ejemplo 26:

etil-éster de ácido 6-((5)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico

- 15 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo en lugar de acetoacetato de metilo.

Ejemplo 27:

20 metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-metil-tiofén-2-il)-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico

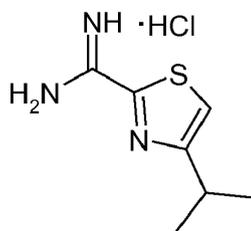
- 25 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 4-metil-tiofén-2-carbonitrilo en lugar de tiazol-2-carbonitrilo. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 27 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 28:

30 metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-isopropil-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-5-carboxílico

- 35 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 4-isopropil-tiazol-2-carboxamida en lugar de tiazol-2-carboxamida. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 28 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Preparación de 4-isopropil-tiazol-2-carboxamida (compuesto V):



**V**

- 40 Se preparó 4-isopropil-tiazol-2-carboxamida (compuesto V) análogamente al compuesto M, con el procedimiento mostrado en el Ejemplo 10, mediante la utilización de 1-bromo-3-metil-bután-2-ona en lugar de 2-bromo-1-ciclopropil-etanona. EM: calc. (MH<sup>+</sup>): 170, medido (MH<sup>+</sup>): 170.

45

Ejemplo 29:

metil-éster de ácido (R)-4-(4-bromo-2-cloro-fenil)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 4-bromo-2-cloro-benzaldehído en lugar de 4-fluoro-2-cloro-benzaldehído. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 29 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 30:

metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-ciano-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 4-ciano-2-cloro-benzaldehído en lugar de 4-fluoro-2-cloro-benzaldehído. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 30 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 31:

ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de acetoacetato de metilo y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 31 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 32:

metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 1-metil-1H-imidazol-2-carbonitrilo en lugar de tiazol-2-carbonitrilo. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 32 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 33:

metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 2,4-difluoro-benzonitrilo en lugar de tiazol-2-carbonitrilo. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 33 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 34:

etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo en lugar de acetoacetato de metilo. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 34 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 35:

ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo, 1-metil-1H-imidazol-2-carbonitrilo y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de acetoacetato de metilo, tiazol-2-carbonitrilo y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó

la estereoquímica del Ejemplo 35 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 36:

5 etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

10 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo y 1-metil-1H-imidazol-2-carbonitrilo en lugar de acetoacetato de metilo y tiazol-2-carbonitrilo. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 36 mediante la comparación de sus datos de RMN <sup>1</sup>H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 37:

15 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-(6-metil-piridín-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

20 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo, 6-metil-piridín-2-carbonitrilo y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de acetoacetato de metilo, tiazol-2-carbonitrilo y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 37 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 38:

etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2,4-dicloro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

30 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo y 2,4-dicloro-benzaldehído en lugar de acetoacetato de metilo y 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 38 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 39:

ácido (S)-4-[(R)-6-(2,4-dicloro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

40 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo, 2,4-dicloro-benzaldehído y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de acetoacetato de metilo, 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 39 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 40:

etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(1-metil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

50 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo y 1-metil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-carbonitrilo en lugar de acetoacetato de metilo y tiazol-2-carbonitrilo. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 40 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 41:

etil-éster de ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

60 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo y 3,4-difluoro-benzaldehído en lugar de acetoacetato de metilo y 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 41 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 42:ácido (S)-4-[(S)-6-(3,4-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

5 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo, 3,4-difluoro-benzaldehído y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de acetoacetato de metilo, 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 42 mediante la comparación de sus datos de RMN <sup>1</sup>H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

10

Ejemplo 43:ácido (S)-4-[(S)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

15

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo, 3,4,5-trifluoro-benzaldehído y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de acetoacetato de metilo, 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 43 mediante la comparación de sus datos de RMN <sup>1</sup>H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

20

Ejemplo 44:ácido (S)-4-[(R)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-6-(2,3,4-trifluoro-fenil)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

25

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo, 2,3,4-trifluoro-benzaldehído y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de acetoacetato de metilo, 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 44 mediante la comparación de sus datos de RMN <sup>1</sup>H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

30

Ejemplo 45:ácido (S)-4-[(R)-6-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

35

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 4-bromo-2,3-difluoro-benzaldehído y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 45 mediante la comparación de sus datos de RMN <sup>1</sup>H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

40

Ejemplo 46:ácido (S)-4-[(S)-6-(3,4-dicloro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

45

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo, 3,4-dicloro-benzaldehído y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de acetoacetato de metilo, 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 46 mediante la comparación de sus datos de RMN <sup>1</sup>H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

50

Ejemplo 47:ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

55

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 2-cloro-3-fluoro-benzaldehído y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 47 mediante la comparación de sus datos de RMN <sup>1</sup>H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

60

Ejemplo 48:etil-éster de ácido ((S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(4-ciano-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

65

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo y 4-formil-benzonitrilo en lugar de acetoacetato de metilo y 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 48 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 49:

ácido (S)-4-[(R)-6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo, 4-cloro-2-fluoro-benzaldehído y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de acetoacetato de metilo, 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 49 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 50:

etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2,3-difluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo y 2,3-difluoro-benzaldehído en lugar de acetoacetato de metilo y 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 50 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 51:

ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-5-(2,2,2-trifluoro-etoxicarbonil)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 2,2,2-trifluoro-etil-éster de ácido 3-oxo-butírico y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de acetoacetato de metilo y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 51 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 52:

ácido (S)-4-[(R)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-6-(2,3,4-trifluoro-fenil)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo, 4-bromo-3-fluoro-benzaldehído y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de acetoacetato de metilo, 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 52 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 53:

ácido (S)-4-[(S)-5-etoxicarbonil-6-(3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo, 3-fluoro-benzaldehído y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de acetoacetato de metilo, 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 53 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 54:

ácido (S)-4-[(S)-5-etoxicarbonil-6-(4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo, 4-fluoro-benzaldehído y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de acetoacetato de metilo, 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la

estereoquímica del Ejemplo 54 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 55:

etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-3,4-difluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo y 2-cloro-benzaldehído en lugar de acetoacetato de metilo y 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 55 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 56:

etil-éster de ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo y 3,4-difluoro-benzaldehído y 1-metil-1H-imidazol-2-carbonitrilo en lugar de acetoacetato de metilo, 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y tiazol-2-carbonitrilo. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 56 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 57:

ácido (S)-4-[(S)-6-(3,4-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo, 3,4-difluoro-benzaldehído, 1-metil-1H-imidazol-2-carbonitrilo y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de acetoacetato de metilo, 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído, tiazol-2-carbonitrilo y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 57 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 58:

ácido (S)-4-[(R)-6-(2,4-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo, 2,4-difluoro-benzaldehído y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de acetoacetato de metilo, 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 58 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 59:

etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2,4-difluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo y 2,4-difluoro-benzaldehído en lugar de acetoacetato de metilo y 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 59 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 60:

ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3,4-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2 con el procedimiento A mostrado en el

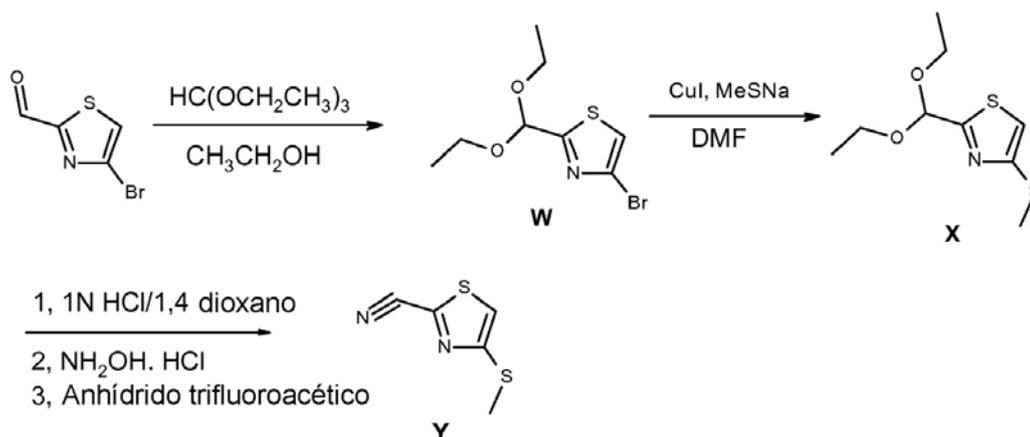
Esquema 4, mediante la utilización de acetoacetato de etilo, 2-cloro-3,4-difluoro-benzaldehído y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de acetoacetato de metilo, 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 60 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

## Ejemplo 61:

ácido (2S)-1-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxicarbonil-2-(4-metilsulfanyl-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidroxipirimidín-6-il]metil]-4,4-difluoropirrolidín-2-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de 4-metilsulfanil-tiazol-2-carbonitrilo (compuesto Y) en lugar de tiazol-2-carbonitrilo. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 61 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Preparación de 4-metilsulfanil-tiazol-2-carbonitrilo (compuesto Y):



A una solución bajo agitación de 4-bromo-tiazol-2-carbaldehído (5,0 g, 26 mmoles) en EtOH (50 ml) se añadió, sucesivamente, dietoximetoxi-etano (14 ml) a temperatura ambiente. Tras calentar la mezcla a 80°C durante 24 horas, se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se añadió DCM (50 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo adicionalmente la capa acuosa con DCM (50 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 ml), solución hipersalina (30 ml) y después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se eliminó el solvente bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto W (7,0 g) en forma de un aceite, que se utilizó en la etapa siguiente.

A una solución bajo agitación de Compuesto W (0,50 g, 1,9 mmoles) y CuI (0,36 g, 1,9 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió MeSNa (0,53 g, 7,5 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 13 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió DCM (50 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo adicionalmente la capa acuosa con DCM (50 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 ml) y solución hipersalina (30 ml), y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras la filtración y la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (eluyente: EA:PE = 1:20), proporcionando el producto X deseado (250 mg) en forma de un aceite. EM: calc. (MH<sup>+</sup>): 234, medido (MH<sup>+</sup>): 234.

A la mezcla de compuesto X (2,0 g, 7,5 mmoles) se añadió 1,4-dioxano (5 ml) y HCl (1 N, 5 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla durante 24 horas, se añadió el DCM (50 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo adicionalmente la capa acuosa con DCM (50 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 ml), solución hipersalina (30 ml) y después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El solvente se eliminó bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM (50 ml) con la adición de NH<sub>2</sub>OH.HCl y piridina a 0°C y después la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, se añadió DCM (100 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo adicionalmente la capa acuosa con DCM (50 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> sat. (100 ml), solución hipersalina (100 ml) y después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El solvente se eliminó bajo presión reducida, proporcionando un aceite. A dicho compuesto aceitoso se añadió 1,4-dioxano, anhídrido trifluoroacético y trietilamina a 0°C. Tras agitar la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, se añadió más DCM (100 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo adicionalmente la capa acuosa con DCM (50 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> sat. (100 ml), solución hipersalina (100 ml) y después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras la filtración y la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (eluyente: EA: PE = 1:20), proporcionando el producto Deseado (1,2 mg) en forma de un aceite. EM: calc. (MH<sup>+</sup>): 157, medido (MH<sup>+</sup>): 157.

## Ejemplo 62:

ácido (3S)-4-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxicarbonil-2-(4-metilsulfanil-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil] morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de 4-metilsulfanil-tiazol-2-carbonitrilo (compuesto Y) y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de tiazol-2-carbonitrilo y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 62 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 63:

ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de 2-cloro-3-fluoro-benzaldehído y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído, acetoacetato de metilo y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 63 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 64:

etil-éster de ácido (R)-6-[(S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

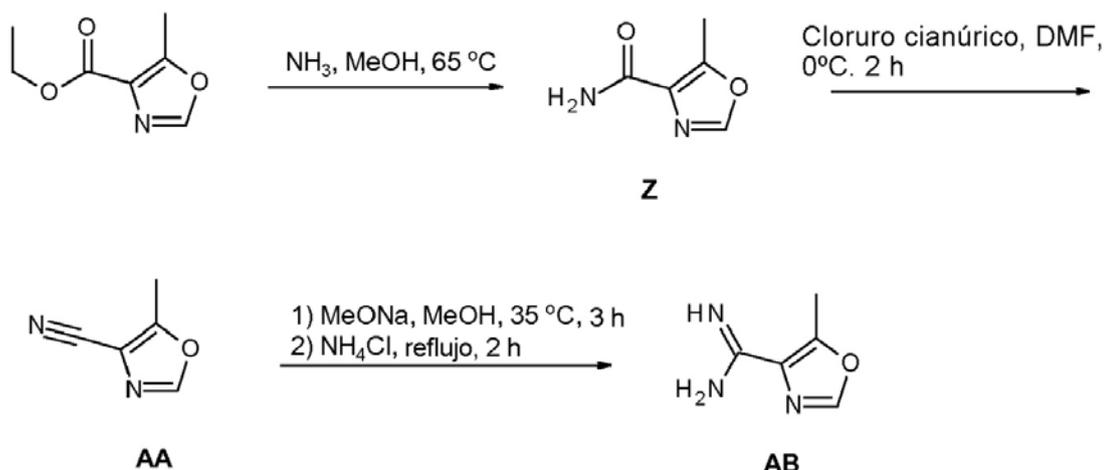
Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de 2-cloro-3-fluoro-benzaldehído y acetoacetato de etilo en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído y acetoacetato de metilo. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 64 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 65:

ácido (S)-4-[(R)-6-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-(5-metil-oxazol-4-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 2-bromo-4-fluorobenzaldehído, 5-metil-oxazol-4-carboxamida (compuesto AB) y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído, tiazol-2-carboxamida y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 65 mediante la comparación de sus datos de RMN <sup>1</sup>H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Preparación de 5-metiloxazol-4-carboxamida (Compound AB):



Una mezcla de 5-metiloxazol-4-carboxilato de etilo (CAS n° 32968-44-8) (2,5 g, 16 mmoles) y amonio (100 ml, 7 M en NaOH) se agitó a 65°C durante 48 horas. Se eliminó el solvente bajo presión reducida, proporcionando compuesto Z (1,94 g, 98%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,29 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 2,55 (s, 3H). EM: calc. (MH<sup>+</sup>): 127, medido (MH<sup>+</sup>): 127.

A una suspensión blanca de 5-metiloxazol-4-carboxamida Z (1,3 g, 10 mmoles) en DMF seco (10 ml) se añadió cloruro cianúrico (3,8 g, 21 mmoles) a 0°C, la reacción se agitó a 0°C durante 2 h. La reacción se desactivó con agua helada (20 ml) cuidadosamente y después se basificó con solución de NaOH 2 N a pH 10. La mezcla se extrajo con

EtOAc (50 ml x 3), la capa orgánica agrupada se lavó con agua (30 ml x 2), solución hipersalina (30 ml x 1) y después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (Biotage, 40 g de gel de sílice, EtOAc en PE 30%~100%), proporcionando un aceite incoloro AA (0,89 g, 79%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,55 (s, 1H), 2,52 (s, 3H).

A una solución de 5-metiloxazol-4-carbonitrilo AA (0,76 g, 7,0 mmoles) en MeOH anhidro (30 ml) se añadió MeONa (0,57 g, 10 mmoles), tras agitar a 35°C bajo nitrógeno durante 3 h, se añadió NH<sub>4</sub>Cl (0,75 g, 14 mmoles), se sometió a reflujo durante 2 h. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (Biotage, 40 g de gel de sílice, MeOH en DCM 5%~35%), proporcionando el sólido marrón AB (587 mg, 67%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 9,11-9,19 (m, 3H), 8,60 (s, 1H), 2,59 (s, 3H). EM: calc. (MH<sup>+</sup>): 126, medido (MH<sup>+</sup>): 126.

Ejemplo 66:

ácido (S)-4-[(R)-6-(2-bromo-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de 2-bromo-3-fluorobenzaldehído, acetoacetato de etilo y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído, acetoacetato de metilo y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 66 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 67:

etil-éster de ácido (R)-4-(2-bromo-3-fluoro-fenil)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de 2-bromo-3-fluoro-benzaldehído y acetoacetato de etilo en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído y acetoacetato de metilo. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 67 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 68:

ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-(5-metil-oxazol-4-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 5-metil-oxazol-4-carboxamidina (compuesto AB) y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de tiazol-2-carboxamidina y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 68 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 69:

ácido (S)-4-[(R)-6-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-(5-metil-oxazol-4-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 2-bromo-4-fluorobenzaldehído, 5-metil-oxazol-4-carboxamidina (compuesto AB) y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído, tiazol-2-carboxamidina, acetoacetato de metilo y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 69 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 70:

ácido (S)-4-[(R)-6-(2,3-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de ácido (S)-4,4-difluoropirrolidín-2-carboxílico, acetoacetato de etilo en lugar de acetoacetato de metilo, 2,3-difluoro-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 70 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 71:

ácido (S)-4-[(R)-6-(2-bromo-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de ácido (S)-4,4-difluoropirrolidín-2-carboxílico, 2-bromobenzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 70 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 73:

ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3,4-difluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de ácido (S)-4,4-difluoropirrolidín-2-carboxílico y 2-cloro-3,4-difluoro-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 73 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 74:

metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-3,4-difluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de 2-cloro-3,4-difluoro-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 74 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 75:

ácido (S)-4-[(R)-6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de ácido (S)-4,4-difluoropirrolidín-2-carboxílico y 2-fluoro-4-cloro-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 75 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

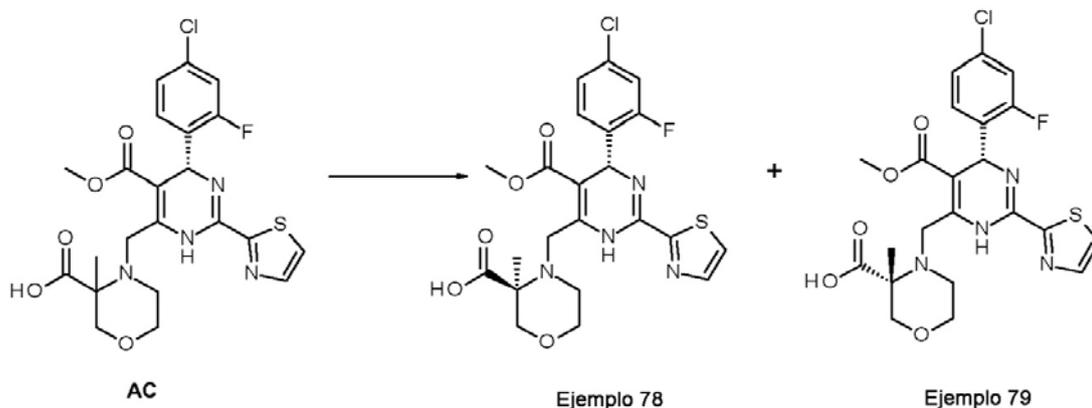
Ejemplo 77:

ácido (S)-4-[(S)-6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de ácido (S)-4,4-difluoropirrolidín-2-carboxílico y 3-fluoro-4-cloro-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 77 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplos 78 y 79:

ácido (S)-4-[(R)-6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-3-metil-morfolín-3-carboxílico (Ejemplo 78) y ácido (R)-4-[(R)-6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-3-metil-morfolín-3-carboxílico (Ejemplo 79)

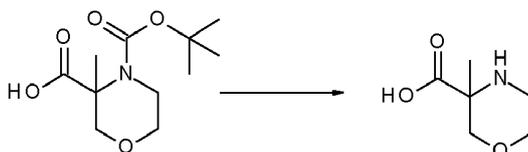


5 Se preparó el compuesto del título a partir de la mezcla diastereomérica de ácido 4-[(R)-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-3-metil-morfolín-3-carboxílico (compuesto **AC**) mediante separación por HPLC preparativa. La estereoquímica absoluta se asignó tentativamente basándose en la información de SAR.

10 Preparación de ácido 4-[(R)-6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-3-metil-morfolín-3-carboxílico (compuesto AC)

15 Se preparó el compuesto **AC** análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de ácido 3-metilmorfolín-3-carboxílico (compuesto **AD**) en lugar de ácido (S)-4,4-difluoropirrolidín-2-carboxílico y 2-fluoro-4-cloro-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído.

Preparación de ácido 3-metilmorfolín-3-carboxílico (compuesto AD):



20 A una solución de ácido 3-metil-4-[(2-metilpropán-2-il)oxicarbonil]morfolín-3-carboxílico (Accela ChemBio Co., Ltd., CAS nº 1052680-53-1, 50 mg, 0,20 mmoles) en DCM (1 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una hora y después se concentró bajo vacío. El residuo se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

25 Ejemplo 80:

metil-éster de ácido (R)-6-((R)-5-carboxi-3,3-difluoro-piperidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-metil-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

30 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 14 mostrado en el Esquema 6 mediante la utilización de 4-metil-tiazol-2-carboxamida en lugar de tiazol-2-carboxamida.

Ejemplo 81:

35 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

40 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 2-bromo-4-fluoro-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y utilizando ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 81 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 82:

45 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4,

mediante la utilización de 2-cloro-4-cloro-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y utilizando acetoacetato de etilo en lugar de acetoacetato de metilo y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 82 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 83:

ácido (S)-4-[(S)-6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 4-cloro-3-fluoro-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y utilizando acetoacetato de etilo en lugar de acetoacetato de metilo y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 83 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 84:

metil-éster de ácido (R)-4-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 2-bromo-4-fluoro-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 84 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 85:

metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2,4-dicloro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 2,4-dicloro-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 85 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 86:

ácido 3-[(4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]-1,3-tiazinano-4-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de ácido 1,3-tiazinán-4-carboxílico (WuXi AppTec (Wuhan) Co., Ltd., CAS n° 60175-95-3) en lugar de ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico.

Ejemplo 87:

ácido (S)-4-[(4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-cyclopropiltiazol-2-il)-5-metoxicarbonil-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]morfolín-3-carboxílico

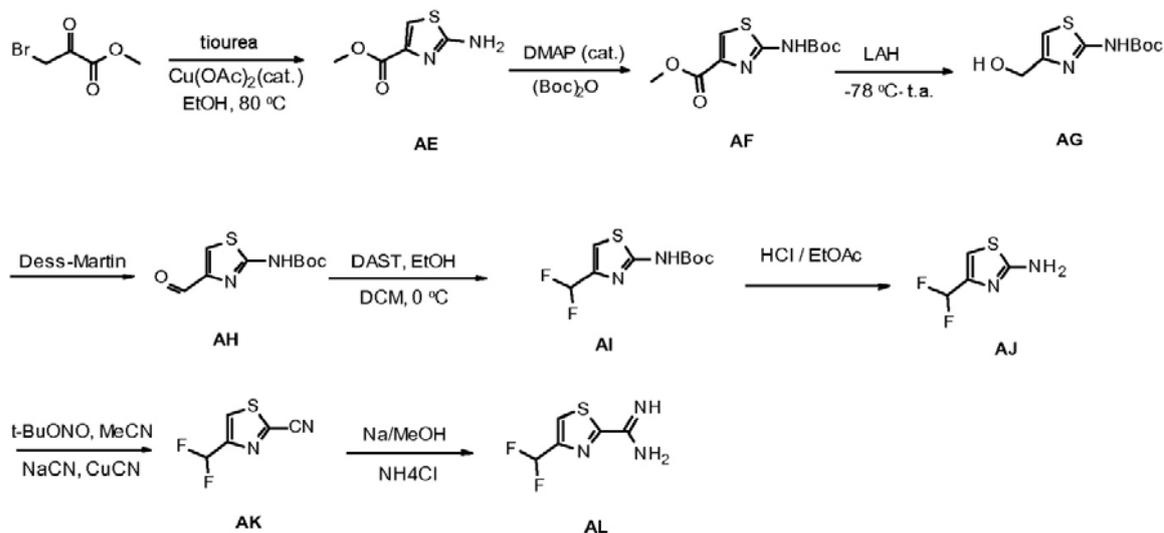
Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 4-ciclopropil-tiazol-2-carboxamida (compuesto M) en lugar de tiazol-2-carboxamida y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 87 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 88:

ácido (3S)-4-[(4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-[4-(difluorometil)tiazol-2-il]-5-metoxicarbonil-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de ácido (3S)-morfolín-3-carboxílico y 4-(difluorometil)tiazol-2-carboxamida (compuesto AL) en lugar de ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico y tiazol-2-carboxamida.

## Preparación de 4-(difluorometil)tiazol-2-carboxamida (compuesto AL):



Esquema 7

5 A una solución de 3-bromo-2-oxo-propanoato (10 g, 51 mmoles) y tiourea (4,0 g, 552 mmoles) en EtOH (200 ml) se añadió  $\text{CuOAc}$  (0,3 g, 2,62 mmoles), después se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla se concentró, proporcionando el producto en bruto (16 g). El producto en bruto se basificó con  $\text{NaHCO}_3$  hasta pH 8 y después se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). La capa orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml), solución hipersalina (100 ml) y después se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y después se concentró, proporcionando el compuesto AE (8,0 g) en forma de un sólido amarillo.

10 A una mezcla de compuesto AE (15 g, 87 mmoles) en DCM (200 ml) se añadió  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (28,48 g, 130,65 mmoles) y DMAP (0,37 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras diluir con EA (200 ml), la mezcla se lavó con agua, solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml). La capa orgánica se secó y después se concentró, proporcionando un aceite amarillo pálido. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (PE:EA=10:1), proporcionando el compuesto AF (20,0 g) en forma de aceite amarillo pálido.

20 A una mezcla de compuesto AF (18 g, 66 mmoles) en THF (300 ml) se añadió LAH (3,0 g, 79 mmoles) a -78°C. La mezcla se reservó durante 2 h. Tras la adición de solución acuosa NaOH (3,0 ml, al 15% en agua), la mezcla se diluyó con EA (100 ml) y después se filtró. Se concentró el filtrado, proporcionando un aceite amarillo pálido. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (PE: EA=30:1), proporcionando el compuesto AG (14,0 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

25 A una mezcla de compuesto AG (14 g, 60,79 mmoles) en DCM (200 ml) se añadió Dess-Martin (30,9 g, 72,95 mmoles) a ta. La mezcla se reservó durante 2 h. Se añadió  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y después la mezcla se lavó con agua, solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ . La capa orgánica se secó y después se concentró, proporcionando un aceite amarillo pálido. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (PE: EA=10:1), proporcionando el compuesto AH (7,0 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

30 A una solución de compuesto AH (7,0 g, 31 mmoles) en DCM (200 ml) y EtOH (100 ml) se añadió DAST (7,4 g, 46,05 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se diluyó con DCM (200 ml) y después se lavó con agua (100 ml), solución sat. de  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml). La capa orgánica se secó y después se concentró, proporcionando un aceite amarillo pálido. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (PE: EA=30:1), proporcionando el compuesto AI (5,8 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

40 Una solución de compuesto AI (6,0 g, 24 mmoles) en He1/EtOAc (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras eliminar el solvente, se añadió solución acuosa sat. de  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml) y la mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y después se lavó con agua (50 ml) y solución hipersalina (50 ml). La capa orgánica se secó y después se concentró, proporcionando un aceite amarillo pálido. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (PE: EA=30:1), proporcionando el compuesto AJ (3,0 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

45 A una mezcla de  $\text{CuCN}$  (3,6 g, 40 mmoles),  $\text{NaCN}$  (1,7 g, 35 mmoles) y t-BuONO (4,1 g, 40 mmoles) en MeCN (100 ml) se añadió compuesto AJ (3,0 g, 20 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras diluirla con éter de petróleo (100 ml), la mezcla se lavó con agua, solución acuosa de

NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y la capa orgánica se secó y se concentró, proporcionando un aceite amarillo pálido (1,0 g). El compuesto AK en bruto se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

A un matraz cargado con 60 ml de MeOH se añadió Na (16 mg, 0,69 mmoles, 0,11 eq.) a ta. A continuación, se añadió el compuesto AK (1,0 g, 6,3 mmoles) anteriormente indicado a la solución de NaOMe resultante. La reacción se agitó a ta durante 24 horas bajo N<sub>2</sub>. A continuación se añadió NH<sub>4</sub>Cl (230 mg, 4,3 mmoles). La reacción se agitó a 30°C durante 24 h. La reacción se concentró y después se añadió bajo agitación 1,0 ml de isopropanol y 10 ml de éter t-butilmetílico. Se recogió el precipitado y se secó bajo vacío, proporcionando el producto AL deseado (490 mg) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 89:

metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de ácido (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidín-2-carboxílico (CAS n° 1408278-20-5, para la síntesis ver: Hu, Shanghai; Martinez, Carlos A.; Kline, Billie; Yazbeck, Daniel; Tao, Junhua; Kucera, David J., Organic Process Research & Development 10:650-654, 2006) en lugar de ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico.

Ejemplo 90:

ácido (3R)-4-[[4(R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]-2,2-dimetil-tiomorfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de ácido (3R)-2,2-dimetiltiomorfolín-3-carboxílico (WuXi AppTec (Wuhan) Co., Ltd., CAS n° 774243-35-5) en lugar de ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico.

Ejemplo 91:

ácido (3S)-4-[[4(R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]tiomorfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 14 mostrado en el Esquema 6, mediante la utilización de ácido tiomorfolín-3-carboxílico (PharmaBlock (Nanjing) R&D Co., Ltd., CAS n° 20960-92-3) en lugar de ácido 5,5-difluoro-piperidín-3-carboxílico.

Ejemplo 92:

ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)-5-metoxicarbonil-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de 1,4-dimetil-1H-imidazol-2-carbonitrilo y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de tiazol-2-carbonitrilo y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 92 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 93:

ácido (S)-4-[(R)-6-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de 4-bromo-2-fluoro-benzaldehído, acetoacetato de etilo y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído, acetoacetato de metilo y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 93 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 94:

ácido (S)-4-[(R)-6-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de 4-bromo-2-fluoro-benzaldehído y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 94 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 95:

ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de 4-trifluorometil-tiazol-2-carboxamida (compuesto U) y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de tiazol-2-carboxamida y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 95 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 96:

ácido (S)-4-[(S)-6-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de 3,4-difluoro-2-metil-benzaldehído, acetoacetato de etilo y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído, acetoacetato de metilo y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 96 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 97:

ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de 2-cloro-3-fluoro-benzaldehído, acetoacetato de etilo, 1-metil-1H-imidazol-2-carbonitrilo y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído, acetoacetato de metilo, tiazol-2-carbonitrilo y ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 97 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 98:

ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-isopropoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de isopropil-éster de ácido 3-oxo-butírico en lugar de acetoacetato de metilo y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 98 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 99:

ácido (S)-4-[6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-propoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de propil-éster de ácido 3-oxo-butírico en lugar de acetoacetato de metilo y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico.

Ejemplo 100:

ácido (S)-4-[(S)-6-(3,4-difluoro-fenil)-5-isopropoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 3,4-difluoro-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído, isopropil-éster de ácido 3-oxo-butírico en lugar de acetoacetato de metilo y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 100 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 101:

5 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-isopropoxycarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído, isopropil-éster de ácido 3-oxo-butírico en lugar de acetoacetato de metilo y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 101 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 102:

15 metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(5-metil-oxazol-4-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 5-metil-oxazol-4-carboxamidina (compuesto AB) en lugar de tiazol-2-carboxamidina. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 102 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

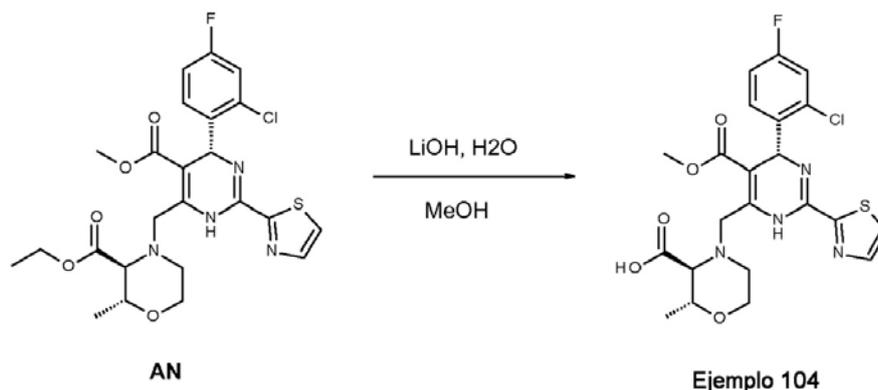
Ejemplo 103:

25 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-(5-metil-oxazol-4-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 5-metil-oxazol-4-carboxamidina (compuesto AB) en lugar de tiazol-2-carboxamidina, 2-cloro-3-fluorobenzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído y ácido (3S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de ácido (2S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 103 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 104:

35 ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico



Esquema 8

40 Se prepararon los compuestos del título a partir de etil-éster de ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico (compuesto éster AN) mediante reacción de saponificación y separación por HPLC preparativa.

45 Se preparó una mezcla de etil-éster de ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico (compuesto AN) (100 mg, 0,19 mmoles), monohidrato de hidróxido de litio (78,4 mg, 1,9 mmoles), agua (0,5 ml) en metanol (2 ml) se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se trató con ácido clorhídrico (al 10%) para ajustar el pH a ~4. Tras la filtración, el filtrado se purificó mediante separación por HPLC preparativa, proporcionando el Ejemplo 104 en forma de sólido amarillo. Rendimiento: 60%.

Preparación de etil-éster de ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico (compuesto éster AN)

5 Se preparó el compuesto AN análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de etil-éster de ácido (2R,3S)-2-metil-morfolín-3-carboxílico (para la síntesis del mismo, ver el documento nº WO2011025889) en lugar de ácido (2S)-4,4-difluoropirrolidín-2-carboxílico.

Ejemplo 105:

10 ácido (S)-4-[5-terc-butoxicarbonil-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico

15 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de terc-butil-éster de ácido 3-oxo-butírico en lugar de acetoacetato de metilo y ácido (3S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de ácido (2S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico.

Ejemplo 106:

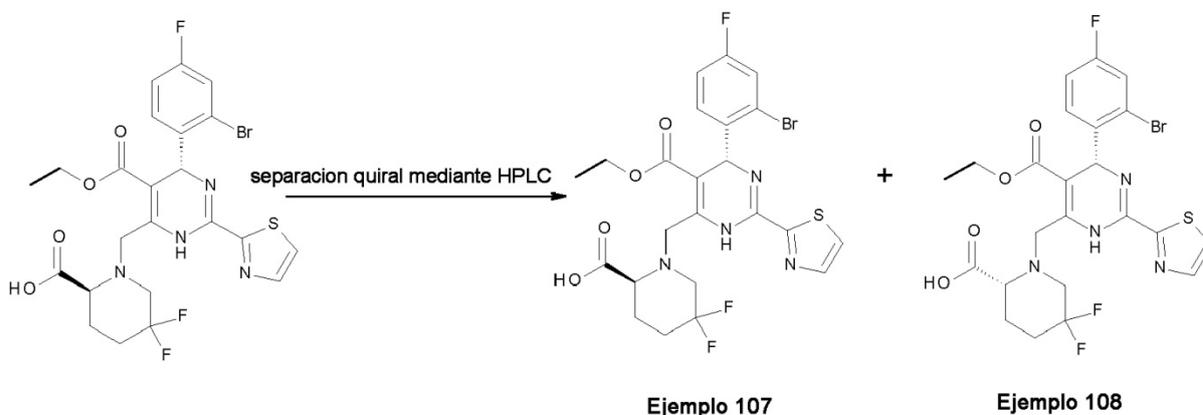
20 ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 104, con el mismo procedimiento mostrado en el Esquema 8, mediante la utilización de 2-bromo-4-fluoro-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído.

25 Ejemplos 107 y 108:

etil-éster de ácido (R)-4-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-6-((S)-2-carboxi-5,5-difluoro-piperidín-1-ilmetil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico (Ejemplo 107) y etil-éster de ácido (R)-4-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-6-((R)-2-carboxi-5,5-difluoro-piperidín-1-ilmetil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico (Ejemplo 108)

30



35 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 14, con el procedimiento C mostrado en el Esquema 6, mediante la utilización de ácido 5,5-difluoro-piperidín-2-carboxílico (Nanjing Pharmablock Co. Ltd., CAS nº 1255663-89-8), 2-bromo-4-fluoro-benzaldehído y acetoacetato de etilo en lugar de ácido 5,5-difluoro-piperidín-3-carboxílico, 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y acetoacetato de metilo.

Ejemplos 109 y 110:

40 metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-5,5-difluoro-piperidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico (Ejemplo 109) y metil-éster de ácido (R)-6-((R)-2-carboxi-5,5-difluoro-piperidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico (Ejemplo 110)



Ejemplo 116:

ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico

5 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 104, con el procedimiento mostrado en el Esquema 8, mediante la utilización de 2-bromo-4-fluoro-benzaldehído y acetoacetato de etilo en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y acetoacetato de metilo.

Ejemplo 117:

ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-cloro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico

15 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 104, con el procedimiento mostrado en el Esquema 8, mediante la utilización de 2-cloro-benzaldehído y acetoacetato de etilo en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y acetoacetato de metilo.

Ejemplo 118:

ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico

20 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 104, con el procedimiento mostrado en el Esquema 8, mediante la utilización de 2-cloro-3-fluoro-benzaldehído y acetoacetato de etilo en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y acetoacetato de metilo.

Ejemplo 119:

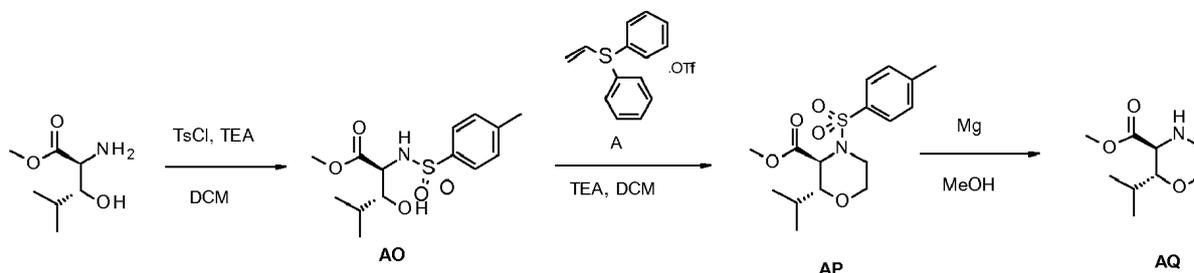
ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-bromo-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico

30 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 104, con el procedimiento mostrado en el Esquema 8, mediante la utilización de 2-bromo-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído.

Ejemplo 120:

ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-isopropil-morfolín-3-carboxílico

40 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 104, con el procedimiento mostrado en el Esquema 8, mediante la utilización de metil-éster de ácido (2R,3S)-2-isopropil-morfolín-3-carboxílico (compuesto AO) en lugar de etil-éster de ácido (2R,3S)-2-metil-morfolín-3-carboxílico.

Preparación de metil-éster de ácido (2R,3S)-2-isopropil-morfolín-3-carboxílico (compuesto AQ):Preparación de metil-éster de ácido (2S,3R)-3-hidroxi-4-metil-2-(tolueno-4-sulfonilamino)-pentanoico (compuesto AO):

50 A una mezcla de metil-éster de ácido (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-4-metil-pentanoico (0,50 g, 3,4 mmoles) y trietilamina (0,69 g, 6,8 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (0,71 g, 3,7 mmoles) a 0°C. Tras agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con agua y se separó la capa orgánica y después se secó sobre sulfato sódico. Tras eliminar el solvente, se utilizó el residuo en la etapa siguiente sin purificación. EM: calc. (MH<sup>+</sup>): 316, medido (MH<sup>+</sup>): 316.

Preparación de metil-éster de ácido (2R,3S)-2-isopropil-4-(tolueno-4-sulfonil)-morfolín-3-carboxílico (compuesto AP):

5 A una mezcla de metil-éster de ácido (2S,3R)-3-hidroxi-4-metil-2-(tolueno-4-sulfonilamino)-pentanoico (0,4 g, 1,27 mmoles) y triflato de difenilvinilsulfonio (0,5 g, 1,4 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina gota a gota a 0°C. Tras agitar durante 12 horas, la mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo y después se secó sobre sulfato sódico. Tras eliminar el solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluido con acetato de etilo/hexano=1:4), proporcionando el producto en forma de un sólido blanco. EM: calc. (MH<sup>+</sup>): 342, medido (MH<sup>+</sup>): 342.

10 Preparación de metil-éster de ácido (2R,3S)-2-isopropil-morfolín-3-carboxílico (compuesto AQ):

15 Una mezcla de metil-éster de ácido (2R,3S)-2-isopropil-4-(tolueno-4-sulfonil)-morfolín-3-carboxílico (0,20 g, 0,59 mmoles) y magnesio en polvo (70 mg, 2,9 mmoles) en metanol anhidro (5 ml) se agitó durante 3 horas a 60°C. Se separó el sólido mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo como producto en bruto se utilizó para la etapa siguiente sin purificación. EM: calc. (MH<sup>+</sup>): 188, medido (MH<sup>+</sup>): 188.

Ejemplo 121:

20 ácido (S)-4-(((R)-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(metoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidín-4-il)metil)-3-metilmorfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 78, con un procedimiento en el que se utiliza 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído en lugar de 2-cloro-3,4-difluoro-benzaldehído.

25 Ejemplo 122:

ácido (S)-4-(((R)-6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidín-4-il)metil)morfolín-3-carboxílico

30 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de 2-bromo-4-fluoro-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y utilizando acetoacetato de etilo en lugar de acetoacetato de metilo y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 122 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

35 Ejemplo 123:

40 ácido (3S)-4-(((4S)-4-(4-bromofenil)-5-etoxicarbonil-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il)metil)morfolín-3-carboxílico

45 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 4-bromo-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y utilizando acetoacetato de etilo en lugar de acetoacetato de metilo y utilizando ácido en lugar de ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 123 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 124:

50 ácido (3S)-4-(((4S)-4-(3-bromo-4-clorofenil)-5-etoxicarbonil-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il)metil) morfolín-3-carboxílico

55 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 3-bromo-4-cloro-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y utilizando acetoacetato de etilo en lugar de acetoacetato de metilo y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 124 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 125:

60 ácido (3S)-4-(((4S)-4-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-etoxicarbonil-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il)metil) morfolín-3-carboxílico

65 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 3-cloro-5-fluoro-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y utilizando acetoacetato de etilo en lugar de acetoacetato de metilo y utilizando ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de

ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 125 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 126:

ácido (3S)-4-[[(4S)-4-(4-clorofenil)-5-etoxicarbonil-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 4-cloro-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y utilizando acetoacetato de etilo en lugar de acetoacetato de metilo y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 126 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 127:

ácido (S)-4-(((R)-6-(2-bromofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidín-4-il)metil]morfolín-3-carboxílico

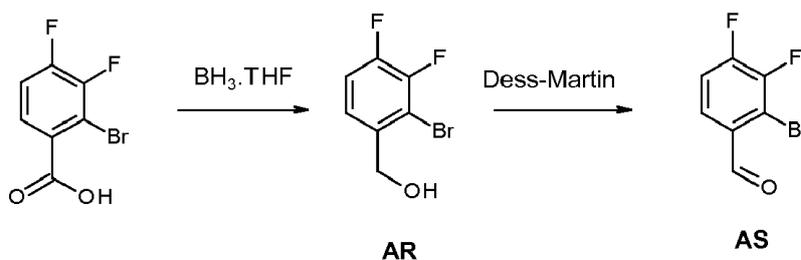
Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de 2-bromo-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y utilizando acetoacetato de etilo en lugar de acetoacetato de metilo y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 127 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 128:

ácido (3S)-4-[[(4R)-4-(2-bromo-3,4-difluorofenil)-5-etoxicarbonil-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]morfolín-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento B mostrado en el Esquema 5, mediante la utilización de 2-bromo-3,4-difluoro-benzaldehído (compuesto AR) en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y utilizando acetoacetato de etilo en lugar de acetoacetato de metilo y utilizando ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 128 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Preparación de 2-bromo-3,4-difluoro-benzaldehído (compuesto AS):



Se disolvió ácido 2-bromo-3,4-difluorobenzoico (3,7 g, 16 mmoles, eq.: 1,00) en THF anhidro (20 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota BH<sub>3</sub>·THF (62,6 ml, 62,6 mmoles, eq.: 4). La solución resultante se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se enfrió la solución con un baño de hielo y después se añadió lentamente solución acuosa al 10% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 ml). La suspensión se concentró al vacío, proporcionando un sólido blanco. El residuo se acidificó con solución acuosa 3 M de HCl (100 ml), se diluyó con diclorometano (50 ml) y la mezcla se filtró a través de Celite. Se separaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato sódico, seguido de una filtración. El filtrado resultante se concentró al vacío, proporcionando el sólido blanquecino AR (2,5 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ 7,46-7,53 (m, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,44-4,58 (m, 2H)

Se disolvió (2-bromo-3,4-difluorofenil)metanol (compuesto AR) (2,55 g, 11,4 mmoles, eq.: 1,00) en diclorometano (15 ml). Se añadió peryodinano de Dess-Martin (4,85 g, 11,4 mmoles, eq.: 1,00). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre un tapón de Celite y se lavó con DCM (30 ml). Se concentró el filtrado, proporcionando un semisólido. El producto en bruto se disolvió en EtOAc/DCM y se cargó en una columna de gel de sílice (4 g). La columna de gel de sílice se enjuagó con EtOAc, proporcionando un sólido amarillo pálido (3 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 7,74-7,82 (m, 1H), 7,70 (ddd, J = 9,5, 7,3, 0,8 Hz, 1H).

Ejemplo 129:

ácido (3S)-4-[[*(4R)*-5-etoxicarbonil-4-(2-iodofenil)-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]morfolín-3-carboxílico

5 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de 2-yodo-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y utilizando acetoacetato de etilo en lugar de acetoacetato de metilo y ácido (S)-morfolín-3-carboxílico en lugar de ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidín-2-carboxílico. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 129 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 130:

15 ácido (2S)-1-[[*(4S)*-4-(4-bromofenil)-5-etoxicarbonil-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]-4,4-difluoropirrolidín-2-carboxílico

20 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, con el procedimiento A mostrado en el Esquema 4, mediante la utilización de bromo-benzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y utilizando acetoacetato de etilo en lugar de acetoacetato de metilo. Se determinó la estereoquímica del Ejemplo 130 mediante la comparación de sus datos de RMN 1H y tiempo de retención de HPLC con el Ejemplo 2.

Ejemplo 131: ensayos de inhibición del VHB25 Células y condiciones de cultivo:

30 HepG2.2.15 y HepDE19 son líneas celulares establemente transfectadas que contienen el genoma del VHB. Ambas líneas celulares se derivan de la línea celular de hepatoblastoma Hep G2 (American Type Culture Collection, ATCC® HB-8065™) mediante los procedimientos publicados que se describen en las referencias: MA Selles *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:1005-1009, 1987, y H Guo *et al.* Journal of Virology 81:12472-12484, 2007, respectivamente. Ambas líneas celulares fueron mantenidas en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM)-medio F12 complementado con suero de feto bovino al 10%, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin y 0,5 mg/ml de G418.

35 Mientras que las células HepG2.2.15 permiten constitutivamente la replicación del VHB y la producción de partículas víricas, las células HepDE19 son inducibles con tetraciclina. La adición de 1 µg/ml de tetraciclina al medio de cultivo suprime la replicación del VHB en las células HepDE19, mientras que el cambio a medio sin tetraciclina reinicia el proceso.

40 Actividad anti-VHB in vitro:

45 Se sembraron placas de 96 pocillos con células HepG2.2.15 ( $3 \times 10^4$  células en 100 µl de medio en cada pocillo) y se incubaron durante la noche a 37°C. Los compuestos de ensayo se diluyeron semilogárfmicamente en serie en DMSO y después se diluyeron 100 veces en medio de cultivo. Se añadieron 100 µl de los compuestos diluidos a las placas hasta alcanzar una concentración final de 0,5% de DMSO en cada pocillo. Cinco días después del tratamiento con compuesto, se recolectó el sobrenadante de cultivo para el análisis adicional.

50 Para la detección mediante PCR cuantitativa del ADN extracelular del VHB, se recogieron 100 µl de sobrenadante de cultivo y se procesaron en el sistema de purificación de ácidos nucleicos MagNA Pure 96 (Roche Applied Science) para la extracción del ADN vírico. Las muestras extraídas se sometieron a cuantificación del ADN de VHB mediante PCR. Se determinó la concentración de compuesto eficaz a la que resulta inhibida la replicación del VHB en un 50% (EC<sub>50</sub>).

55 Los compuestos de la presente invención se sometieron a ensayo para su capacidad de inhibir la actividad y activación del VHB tal como se indica en la presente memoria. Los Ejemplos se sometieron a ensayo en los ensayos anteriormente proporcionados, tal como se indica en la presente memoria, y se encontró que presentaban EC<sub>50</sub> < 0,10 µM en el ensayo de HepG2.2.15. Se encontró que compuestos particulares de fórmula I presentaban EC<sub>50</sub> < 0,02 µM en ensayo de HepG2.2.15 (ver la Tabla 3).

60 Citotoxicidad e índice de selectividad:

65 En un modelo de cultivo celular, la actividad antivírica aparente de un compuesto puede ser el resultado de la muerte de las células huésped tras la exposición al producto. Para determinar si el efecto anti-VHB de un compuesto de ensayo se debe a citotoxicidad, se sembraron placas de 96 pocillos con células HepDE19 ( $5 \times 10^3$  células en cada pocillo) y se trataron con los compuestos tal como se ha indicado anteriormente para la determinación de la EC<sub>50</sub>. Cinco días después del tratamiento se midió la viabilidad celular mediante la adición de 20 µl de reactivo CCK-8. Dos

horas después de la incubación a 37°C, se registró con un lector de placas la absorbancia a las longitudes de onda de 450 nm y 630 nm (DO<sub>450</sub> y DO<sub>630</sub>). Se determinaron las concentraciones que resultaban en la muerte de 50% de las células huésped (CC<sub>50</sub>) de cada compuesto (ver la Tabla 6).

5 La eficacia relativa del compuesto en la inhibición de la replicación vírica en comparación con la inducción de la muerte celular se define como índice de selectividad (valor de CC<sub>50</sub>/valor de EC<sub>50</sub>). Resulta deseable disponer de un índice de selectividad elevado que proporcione la máxima actividad antivírica con una toxicidad celular mínima. Basándose en los datos de CC<sub>50</sub> y EC<sub>50</sub> se determinaron los índices de selectividad, tal como se muestra en la Tabla 7.

10 Basándose en los datos de CC<sub>50</sub> y EC<sub>50</sub> se determinaron los índices de selectividad, tal como se muestra en la Tabla 7.

15 Ejemplo 132: descripción de SDFC de ratón: se llevó a cabo la FC de dosis única en ratones ICR macho con el fin de evaluar sus propiedades farmacocinéticas. Se realizó la administración en dos grupos de animales mediante bolo intravenoso (IV) o administración con sonda oral (PO) del compuesto respectivo. Los animales para la administración oral se sometieron a ayuno durante la noche antes de la administración y se reinició la alimentación 4 horas después de la administración. Se extrajeron muestras de sangre (aproximadamente 400 µl) mediante punción cardiaca tras la eutanasia mediante inhalación de dióxido de carbono a los 2 min., 5 min., 15 min., 30 min., 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h después de la administración para el grupo de IV y a los 5 min., 15 min., 30 min., 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h después de la administración para el grupo de PO. Se introdujeron las muestras de sangre en tubos que contenían heparina-sodio y se centrifugaron a 8.000 rpm durante 6 minutos a 4°C para separar el plasma de las muestras.

20 Tras la centrifugación, el plasma resultante se transfirió a tubos limpios para bioanálisis en CL/EM/EM. Se calcularon los parámetros farmacocinéticos utilizando el módulo no compartimental de WinNonlin® Professional 5.2.

25 Los resultados del SDFC se proporcionan en la Tabla 4.

30 Ejemplo 133: descripción del estudio de estabilidad metabólica: se preincubaron microsomas humanos con compuesto de ensayo durante 10 minutos a 37°C en tampón fosfato 100 mM, pH 7,4. Se iniciaron las reacciones mediante la adición de NADPH o sistema de regeneración de NADPH hasta obtener un volumen de incubación final de 400 µl. Para el sistema de NADPH, las incubaciones finales contenían 1 µM de compuesto de ensayo, proteína microsómica hepática 0,5 mg/ml y NADPH 1 mM en tampón fosfato 100 mM, pH 7,4. Para el sistema de regeneración de NADPH, las incubaciones finales contenían 1 µM de compuesto de ensayo, 0,5 mg/ml de proteína microsómica hepática, glucosa 6-fosfato 3 mM, NADP 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 3 mM y 0,05 mg/ml de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa en tampón fosfato 100 mM, pH 7,4. Tras los tiempos de incubación de 0, 3, 6, 9, 15 y 30 minutos a 37°C, se extrajeron muestras de 50 µl y se transfirieron a una solución de 150 µl de metanol que se mantuvo a 4°C y que contenía tolbutamida 2 µM (estándar interno) para terminar la reacción. Tras la precipitación y la centrifugación, se determinó mediante CL-EM/EM la cantidad de compuesto remanente en las muestras. También se prepararon y analizaron controles de no NADPH o de sistema de regeneración de NADPH en los 0 y 30 minutos.

35 Los resultados del estudio de estabilidad metabólica en microsomas humanos se proporcionan en la Tabla 5.

40 Ejemplo 134: descripción de LYSA: Se prepararon muestras por duplicado a partir de soluciones madre de DMSO 10 mM. Tras la evaporación de DMSO con un evaporador de vacío centrífugo, se disolvió el residuo en tampón fosfato 0,05 M (pH 6,5), se mezcló durante una hora y se agitó durante dos horas. Tras una noche, se filtraron las soluciones utilizando una placa de filtración de microtitulación y el filtrado y la dilución 1/10 del mismo seguidamente se analizaron mediante medición directa de UV o mediante HPLC-UV. Además, se preparó una curva de calibración de cuatro puntos a partir de las soluciones madre 10 mM y se utilizó para la determinación de la solubilidad de los compuestos. Los resultados se expresan en µg/ml. En el caso de que el porcentaje de muestra medida en solución tras la evaporación dividida por el máximo calculado de cantidad de muestra fuese superior al 80%, la solubilidad se informa como superior a este valor.

45 Los resultados de Lysa se proporcionan en la Tabla 6.

50 Ejemplo A

55 Puede utilizarse un compuesto de fórmula I de una manera conocida *per se* como el ingrediente activo para la producción de tabletas de la composición siguiente:

60

## ES 2 617 906 T3

	Por cada tableta
Ingrediente activo	200 mg
Celulosa microcristalina	155 mg
Almidón de maíz	25 mg
Talco	25 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg
	<hr/> 425 mg

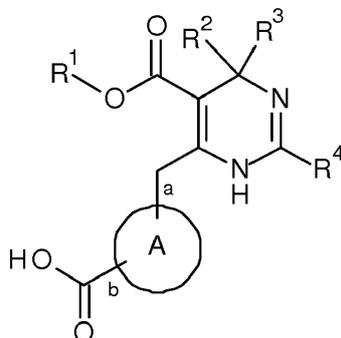
### Ejemplo B

- 5 Puede utilizarse un compuesto de fórmula I de una manera conocida *per se* como el ingrediente activo para la producción de cápsulas de la composición siguiente:

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

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I):



(I)

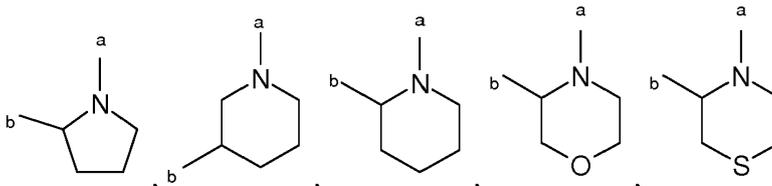
en las que:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o trifluorometil-C<sub>x</sub>H<sub>2x-</sub>, en el que x es un valor entre 1 y 6,

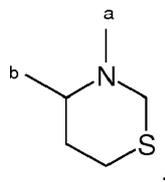
uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que se encuentra sustituido una, dos o tres veces con alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano o halógeno, y el otro es hidrógeno o deuterio,

R<sup>4</sup> es fenilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo, que se encuentra sustituido o no sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub>, halógeno o cicloalquilo, en las que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> adicionalmente puede sustituirse opcionalmente con halógeno,

A es:



o



que se encuentra sustituido o no sustituido con grupos seleccionados de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, deuterio y halógeno, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

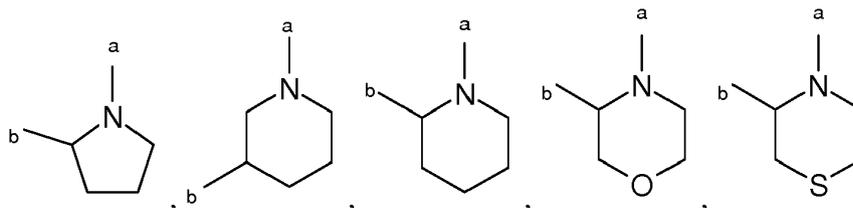
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R<sup>1</sup> es metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo o trifluorometilmetilo,

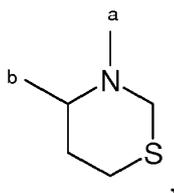
uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que se encuentra sustituido una, dos o tres veces con flúor, cloro, bromo, yodo, metilo o ciano, y el otro es hidrógeno o deuterio,

R<sup>4</sup> es fenilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo, que se encuentra sustituido o no sustituido con metilo, isopropilo, terc-butilo, bifluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, metilsulfanilo, flúor o cloro,

A es:

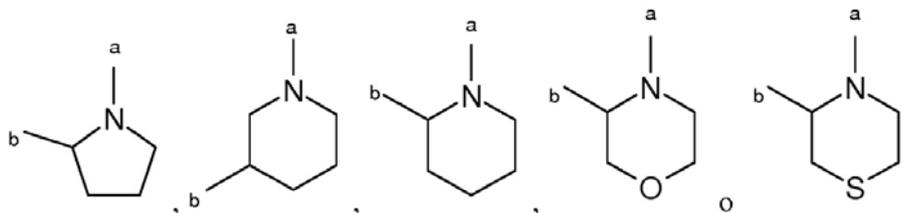


o



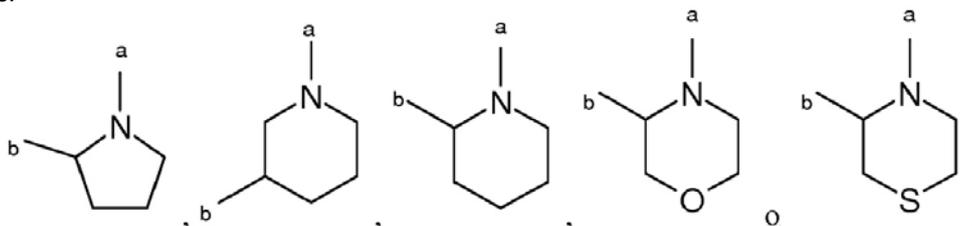
que se encuentra sustituido o no sustituido con grupos seleccionados de entre metilo, isopropilo, deuterio y flúor, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de las mismas.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:  
 $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$  o trifluorometil- $C_xH_{2x-}$ , en el que x es un valor entre 1 y 6,  
 uno de entre  $R^2$  y  $R^3$  es fenilo, que se encuentra sustituido una, dos o tres veces con alquilo  $C_{1-6}$ , ciano o halógeno, y el otro es hidrógeno o deuterio,  
 $R^4$  es fenilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo, que se encuentra sustituido o no sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfanilo  $C_{1-6}$ , halógeno o cicloalquilo, en las que dicho alquilo  $C_{1-6}$  adicionalmente puede sustituirse opcionalmente con halógeno,  
 A es:



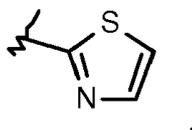
que se encuentra sustituido o no sustituido con grupos seleccionados de entre alquilo  $C_{1-6}$ , deuterio y halógeno, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:  
 $R^1$  es metilo, etilo, propilo, isopropilo o trifluorometilmetilo,  
 uno de entre  $R^2$  y  $R^3$  es fenilo, que se encuentra sustituido una, dos o tres veces con flúor, cloro, bromo, yodo, metilo o ciano, y el otro es hidrógeno o deuterio,  
 $R^4$  es fenilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo, que se encuentra sustituido o no sustituido con metilo, isopropilo, trifluorometilo, ciclopropilo, metilsulfanilo, flúor o cloro,  
 A es:

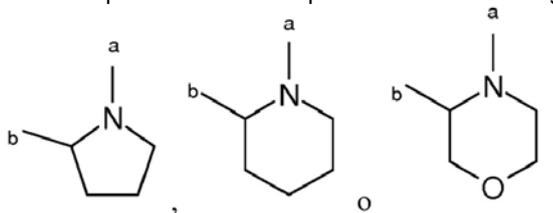


que se encuentra sustituido o no sustituido con grupos seleccionados de entre metilo, isopropilo, deuterio y flúor, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

5. Compuesto según la reivindicación 1 ó 3, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, en los que:  
 $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$  o trifluorometil- $C_xH_{2x-}$ , en el que x es un valor entre 1 y 6,  
 uno de entre  $R^2$  y  $R^3$  es fenilo, que se encuentra sustituido una, dos o tres veces con halógeno, y el otro es hidrógeno o deuterio,  
 $R^4$  es:



que se encuentra sustituido o no sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo, en las que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> adicionalmente puede sustituirse opcionalmente con halógeno; A es:

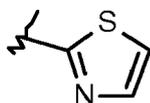


5

que se encuentra no sustituido o sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, deuterio y halógeno.

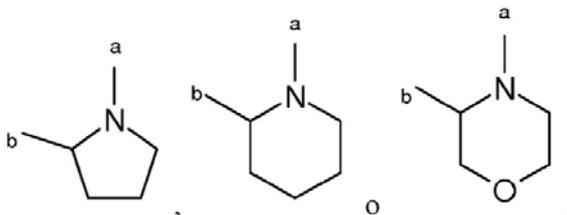
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, en los que:  
 R<sup>1</sup> es metilo, etilo, propilo, isopropilo o trifluorometilmetilo,  
 uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que se encuentra sustituido una, dos o tres veces con flúor, cloro, bromo, yodo, y el otro es hidrógeno o deuterio,  
 R<sup>4</sup> es:

10



15

que se encuentra sustituido o no sustituido con metilo, isopropilo, trifluorometilo, ciclopropilo o metilsulfanilo; A es:

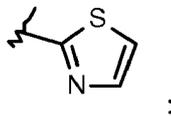


20

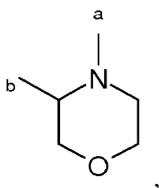
que se encuentra no sustituido o sustituido con grupos seleccionados de entre metilo, isopropilo, deuterio o flúor.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, en los que:  
 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que se encuentra sustituido una, dos o tres veces con halógeno, y el otro es hidrógeno;  
 R<sup>4</sup> es:

30



A es:



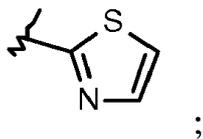
35

que se encuentra no sustituido o sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, en los que:  
 R<sup>1</sup> es metilo o etilo,

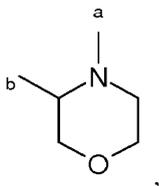
40

uno de entre  $R^2$  y  $R^3$  es fenilo, que se encuentra sustituido una, dos o tres veces con flúor, cloro o bromo, y el otro es hidrógeno,  $R^4$  es:



5

A es:



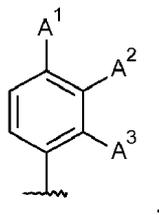
que se encuentra no sustituido o sustituido con metilo.

10

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, en los que:

$R^1$  es metilo o etilo,  
uno de entre  $R^2$  y  $R^3$  es:

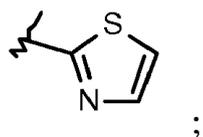
15



y el otro es hidrógeno, en el que  $A^1$  es hidrógeno o flúor,  
 $A^2$  es hidrógeno o flúor,

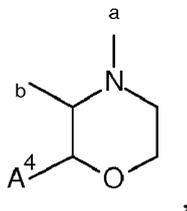
20

$A^3$  es flúor, cloro o bromo, con la condición de que por lo menos uno de entre  $A^1$  y  $A^2$  es hidrógeno,  $R^4$  es:



25

A es:

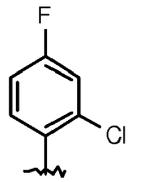


en el que  $A^4$  es hidrógeno o metilo.

30

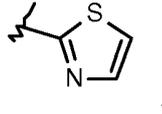
10. Compuesto según la reivindicación 1 o 3 o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, en el que:

$R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$ ,  
uno de entre  $R^2$  y  $R^3$  es:

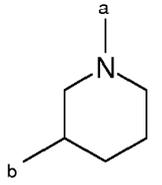


y el otro es hidrógeno; R<sup>4</sup> es:

5



que se encuentra sustituido o no sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>; A es:



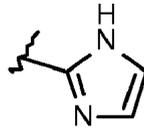
10

que se encuentra sustituido con halógeno.

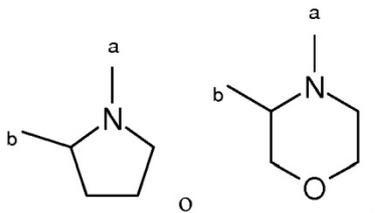
11. Compuesto según la reivindicación 1 o 3 o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, en el que:  
 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo que se encuentra sustituido con halógeno, y el otro es hidrógeno,  
 R<sup>4</sup> es:

15

20



que se encuentra sustituido o no sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>; A es

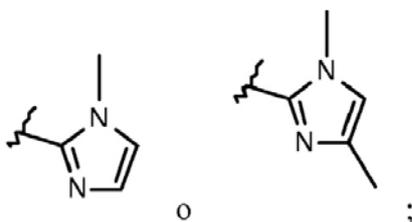


25

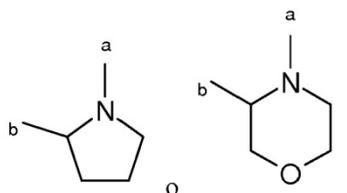
que se encuentra sustituido o no sustituido con halógeno.

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 11 o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, en el que:  
 R<sup>1</sup> es metilo o etilo,  
 uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que se encuentra sustituido con flúor o cloro, y el otro es hidrógeno;  
 R<sup>4</sup> es:

30



A es:

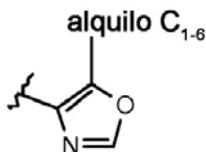


5

que se encuentra sustituido o no sustituido con flúor.

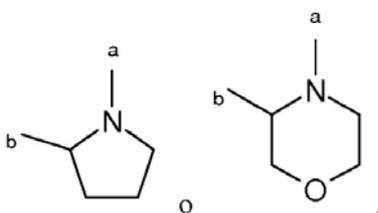
13. Compuesto según la reivindicación 1 o 3 o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, en el que:

10  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 uno de entre  $R^2$  y  $R^3$  es fenilo, que se encuentra sustituido con halógeno, y el otro es hidrógeno,  
 $R^4$  es:



15

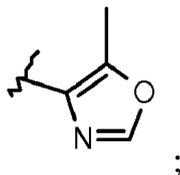
A es:



que se encuentra sustituido o no sustituido con halógeno.

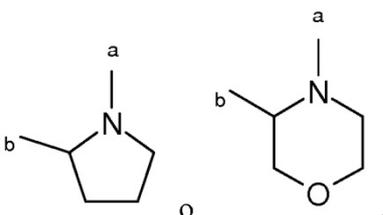
- 20 14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 13 o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, en el que:

$R^1$  es metilo o etilo,  
 uno de entre  $R^2$  y  $R^3$  es fenilo, que se encuentra sustituido con flúor, cloro o bromo, y el otro es hidrógeno;  
 $R^4$  es:



25

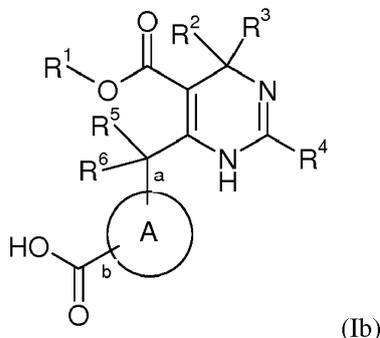
A es:



que se encuentra sustituido o no sustituido con flúor.

15. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (Ib):

5



en la que

10

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>,

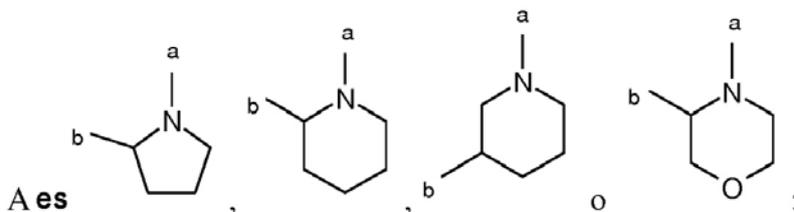
uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que se encuentra sustituido dos o tres veces con ciano o halógeno, y el otro es hidrógeno o deuterio,

R<sup>4</sup> es fenilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo, que se encuentra no sustituido o sustituido una vez o dos veces con alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, cicloalquilo o trifluorometilo,

15

R<sup>5</sup> es hidrógeno,

R<sup>6</sup> es hidrógeno,



20

que se encuentra no sustituido o sustituido dos o cuatro veces con deuterio y halógeno, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

16. Compuesto según la reivindicación 15, en el que

25

R<sup>1</sup> es metilo o etilo,

uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que se encuentra sustituidos dos o tres veces con ciano, fluoro, cloro o bromo, y el otro es hidrógeno o deuterio,

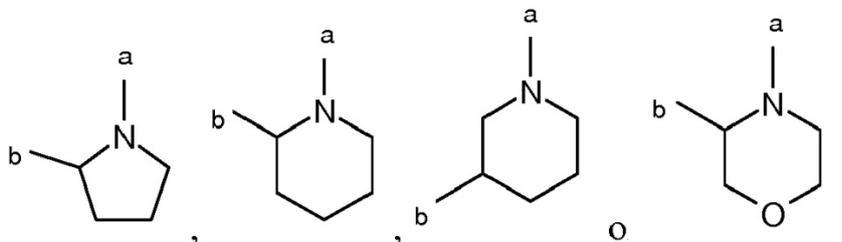
R<sup>4</sup> es fenilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo, que se encuentra no sustituido o sustituidos una o dos veces con metilo, isopropilo, terc-butilo, flúor, cloro, ciclopropilo o trifluorometilo,

30

R<sup>5</sup> es hidrógeno,

R<sup>6</sup> es hidrógeno,

A es:



35

que se encuentra no sustituido o sustituidos dos o cuatro veces con deuterio o flúor, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

17. Compuesto según la reivindicación 15, en el que

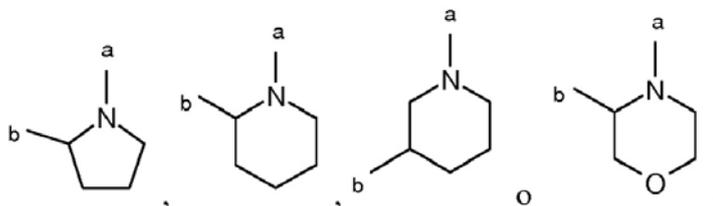
40

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>,

uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que se encuentra sustituido dos o tres veces con ciano o halógeno, y el otro es hidrógeno o deuterio,

R<sup>4</sup> es tiazolilo o imidazolilo, que se encuentra no sustituido o sustituido una o dos veces con alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, cicloalquilo o trifluorometilo,  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno,  
 R<sup>6</sup> es hidrógeno,  
 A es:

5

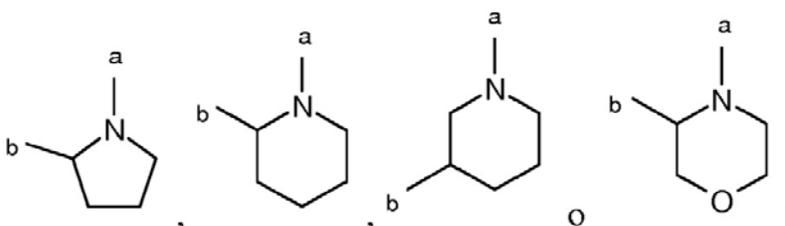


que se encuentra no sustituido o sustituido dos o cuatro veces con deuterio o halógeno.

10

18. Compuesto según la reivindicación 15 o 17, en el que  
 R<sup>1</sup> es metilo o etilo,  
 uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que se encuentra sustituido dos o tres veces con ciano, fluoro, cloro o bromo, y el otro es hidrógeno o deuterio,  
 R<sup>4</sup> es tiazolilo o imidazolilo, que se encuentra no sustituido o sustituido con metilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo o trifluorometilo,  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno,  
 R<sup>6</sup> es hidrógeno,  
 A es:

20

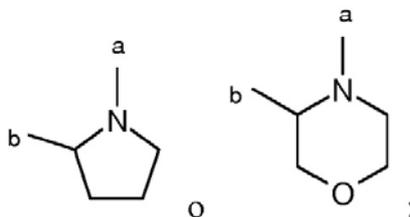


que se encuentra no sustituido o sustituido dos o cuatro veces con deuterio o flúor.

25

19. Compuesto según la reivindicación 15, en el que  
 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que se encuentra sustituido dos veces con halógeno, y el otro es hidrógeno,  
 R<sup>4</sup> es fenilo, oxazolilo, tienilo o piridinilo, que se encuentra no sustituido o sustituido una o dos veces con alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, cicloalquilo o trifluorometilo,  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno,  
 R<sup>6</sup> es hidrógeno,  
 A es:

30



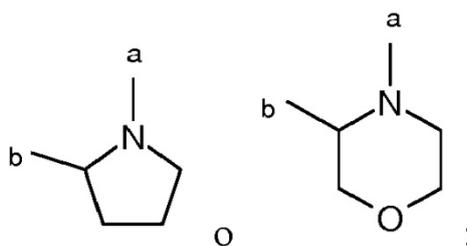
35

que se encuentra no sustituido o sustituido dos veces con halógeno.

20. Compuesto según la reivindicación 15 o 19, en el que

40

R<sup>1</sup> es metilo,  
 uno de entre R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es fenilo, que se encuentra sustituido dos veces con flúor o cloro y el otro es hidrógeno,  
 R<sup>4</sup> es fenilo, oxazolilo, tienilo o piridinilo, que se encuentra no sustituido o sustituido con metilo, flúor o cloro,  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno,  
 R<sup>6</sup> es hidrógeno,  
 A es:



que se encuentra no sustituido o sustituido dos veces con flúor.

- 5 21. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, seleccionado de entre:
- metil-éster de ácido 6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- metil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- 10 metil-éster de ácido (*S*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-[4-2H]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- metil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(3,5-difluoro-piridín-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- 15 ácido (*S*)-4-[(*R*)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,
- ácido (*S*)-4-[(*R*)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(3,5-difluoro-piridín-2-il)-5-metoxicarbonil-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,
- metil-éster de ácido (*R*)-6-(2-carboxi-5,5-difluoro-piperidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- 20 metil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-metil-piridín-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- ácido (*S*)-4-[(*R*)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-(4-metil-piridín-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,
- metil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-ciclopropil-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- 25 metil-éster de ácido (*R*)-2-(4-terc-butil-tiazol-2-il)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- metil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-fluoro-tiofén-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- 30 ácido (*S*)-4-[6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,
- metil-éster de ácido (*R*)-6-((*R*)-5-carboxi-3,3-difluoro-piperidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- metil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-metil-oxazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico
- 35 metil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-metil-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- ácido (*S*)-4-[(*R*)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,
- 40 metil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4,5-difluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- metil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-[3,3-2*H*]-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- metil-éster de ácido 6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(1,4-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- 45 ácido (*S*)-4-[(*R*)-6-(2-cloro-4,5-difluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,
- metil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(3-fluoro-piridín-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- 50 metil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-tiofén-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- metil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(3-metil-piridín-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- metil-éster de ácido (*R*)-6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,
- 55 etil-éster de ácido 6-((*S*)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,

- metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-metil-tiofén-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-isopropyl-tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico  
 5 metil-éster de ácido (R)-4-(4-bromo-2-cloro-fenil)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-ciano-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 10 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 15 etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 20 etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-(6-metil-piridín-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2,4-dicloro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 25 ácido (S)-4-[(R)-6-(2,4-dicloro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(1-metil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 etil-éster de ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 30 ácido (S)-4-[(S)-6-(3,4-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(S)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 35 ácido (S)-4-[(R)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-6-(2,3,4-trifluoro-fenil)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 40 ácido (S)-4-[(S)-6-(3,4-dicloro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 etil-éster de ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(4-ciano-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico ;  
 45 ácido (S)-4-[(R)-6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2,3-difluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-5-(2,2,2-trifluoro-etoxicarbonil)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 50 ácido (S)-4-[(S)-6-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(S)-5-etoxicarbonil-6-(3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 55 ácido (S)-4-[(S)-5-etoxicarbonil-6-(4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-3,4-difluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico ;  
 etil-éster de ácido (S)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico ;  
 60 ácido (S)-4-[(S)-6-(3,4-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2,4-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 65 etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2,4-difluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,

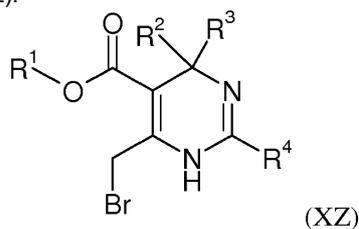
- ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3,4-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-  
morfolín-3-carboxílico,  
ácido (3S)-4-[[[(4R)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxicarbonil-2-(4-metilsulfanyl-1,3-tiazol-2-il)-1,4-  
dihidropirimidín-6-il]metil]morfolín-3-carboxílico,  
5 ácido (2S)-1-[[[(4R)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxicarbonil-2-(4-metilsulfanyl-1,3-tiazol-2-il)-1,4-  
dihidropirimidín-6-il]metil]-4,4-difluoropirrolidín-2-carboxílico,  
ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-  
3-carboxílico,  
10 etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-  
1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
ácido (S)-4-[(R)-6-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-(5-metil-oxazol-4-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-  
ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
ácido (S)-4-[(R)-6-(2-bromo-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-  
3-carboxílico,  
15 etil-éster de ácido (R)-4-(2-bromo-3-fluoro-fenil)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-2-tiazol-2-il-  
1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico ;  
ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-(5-metil-oxazol-4-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-  
ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
ácido (S)-4-[(R)-6-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-(5-metil-oxazol-4-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-  
ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
20 ácido (S)-4-[(R)-6-(2,3-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-  
carboxílico,  
ácido (S)-4-[(R)-6-(2-bromo-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-  
carboxílico,  
25 metil-éster de ácido (R)-4-(2-bromo-fenil)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-2-tiazol-2-il-1,4-  
dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3,4-difluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-  
morfolín-3-carboxílico,  
30 metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-Carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-3,4-difluoro-fenil)-2-tiazol-  
2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
ácido (S)-4-[(R)-6-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-  
morfolín-3-carboxílico,  
metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-  
1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
35 ácido (S)-4-[(S)-6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-  
morfolín-3-carboxílico,  
ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3,4-difluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-3-  
metil-morfolín-3-carboxílico,  
ácido (R)-4-[(R)-6-(2-cloro-3,4-difluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-3-  
metil-morfolín-3-carboxílico,  
40 metil-éster de ácido (R)-6-((R)-5-carboxi-3,3-difluoro-piperidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-metil-  
tiazol-2-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
ácido (S)-4-[(R)-6-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-  
morfolín-3-carboxílico,  
45 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-  
carboxílico,  
ácido (S)-4-[(S)-6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-  
3-carboxílico,  
50 metil-éster de ácido (R)-4-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-2-tiazol-2-  
il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2,4-dicloro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-  
dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
ácido 3-[[[(4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]-1,3-  
tiazinano-4-carboxílico,  
55 ácido (3S)-4-[[[(4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-ciclopropyltiazol-2-il)-5-metoxicarbonil-1,4-dihidropirimidín-  
6-il]metil]morfolín-3-carboxílico,  
ácido (3S)-4-[[[(4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-[4-(difluorometil)tiazol-2-il]-5-metoxicarbonil-1,4-  
dihidropirimidín-6-il]metil]morfolín-3-carboxílico,  
60 metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-  
2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
ácido (3R)-4-[[[(4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]-2,2-  
dimetil-thiomorfolín-3-carboxílico,  
ácido (3S)-4-[[[(4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidín-6-  
il]metil]tiomorfolín-3-carboxílico,  
65 ácido (S)-4-[(S)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)-5-metoxicarbonil-3,6-dihidro-  
pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,

- ácido (S)-4-[(R)-6-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 5 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(S)-6-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 10 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-isopropoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-propoxycarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 15 ácido (S)-4-[(S)-6-(3,4-cifluoro-fenil)-5-isopropoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-isopropoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 20 metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-4,4-difluoro-pirrolidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(5-metil-oxazol-4-il)-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-(5-metil-oxazol-4-il)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico,  
 25 ácido (S)-4-[5-terc-butoxicarbonil-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico,  
 30 etil-éster de ácido (R)-4-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-6-((S)-2-carboxi-5,5-difluoro-piperidín-1-ilmetil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 etil-éster de ácido (R)-4-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-6-((R)-2-carboxi-5,5-difluoro-piperidín-1-ilmetil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 metil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-5,5-difluoro-piperidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 35 metil-éster de ácido (R)-6-((R)-2-carboxi-5,5-difluoro-piperidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 etil-éster de ácido (R)-6-((S)-2-carboxi-5,5-difluoro-piperidín-1-ilmetil)-4-(2-cloro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidín-5-carboxílico,  
 ácido (2R,3S)-4-[ácido (S)-6-(3,4-difluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico,  
 40 ácido (2R,3S)-4-[ácido (S)-6-(3,4-difluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (2R,3S)-4-[(R)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-6-(2,3,4-trifluoro-fenil)-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico,  
 45 ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico,  
 50 ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-cloro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-bromo-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-metil-morfolín-3-carboxílico,  
 55 ácido (2R,3S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-2-isopropyl-morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-(((R)-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(metoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidín-4-il)metil)-3-metilmorfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-(((R)-6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidín-4-il)metil)morfolín-3-carboxílico,  
 60 ácido (3S)-4-(((4S)-4-(4-bromofenil)-5-etoxicarbonil-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il)metil)morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (3S)-4-(((4S)-4-(3-bromo-4-clorofenil)-5-etoxicarbonil-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il)metil)morfolín-3-carboxílico,  
 65 ácido (3S)-4-(((4S)-4-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-etoxicarbonil-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il)metil)morfolín-3-carboxílico,

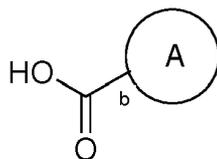
ácido (3S)-4-[[[(4S)-4-(4-clorofenil)-5-etoxicarbonil-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (S)-4-(((R)-6-(2-bromofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidín-4-il)metil]morfolín-3-carboxílico,  
 5 ácido (3S)-4-[[[(4R)-4-(2-bromo-3,4-difluorofenil)-5-etoxicarbonil-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]morfolín-3-carboxílico,  
 ácido (3S)-4-[[[(4R)-5-etoxicarbonil-4-(2-iodofenil)-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]morfolín-3-carboxílico y  
 10 (2S)-1-[[[(4S)-4-(4-bromofenil)-5-etoxicarbonil-2-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidín-6-il]metil]-4,4-difluoropirrolidín-2-carboxílico.

22. Procedimiento para la preparación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, que comprende la reacción de:

(a) un compuesto de fórmula (XZ):

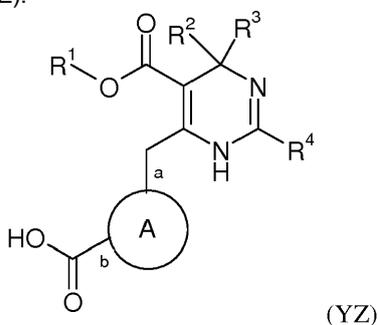


con



en presencia de una base,

(b) un compuesto de fórmula (YZ):



bajo condiciones de separación quiral, en la que R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> y A son tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.

23. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para la utilización como sustancia terapéuticamente activa.

24. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y un portador terapéuticamente inerte.

25. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para el tratamiento o la profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B.

26. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para la utilización como inhibidor del virus de la hepatitis B.

27. Compuesto según la reivindicación 1 que es ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidín-4-ilmetil]-morfolín-3-carboxílico.