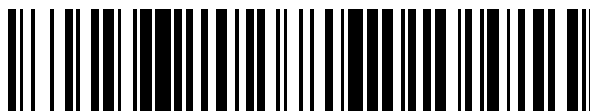


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 049**

51 Int. Cl.:

C07D 401/00	(2006.01) A61K 31/505	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01) A61P 31/12	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	
C07D 413/14	(2006.01)	
C07D 417/14	(2006.01)	
C07D 409/14	(2006.01)	
C07D 407/14	(2006.01)	
C07D 405/14	(2006.01)	
C07D 403/14	(2006.01)	
A61K 31/506	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.08.2013 PCT/CN2013/001001**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.02.2014 WO14029193**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2013 E 13830553 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2888241**

54 Título: **Derivados de 3,6-dihidropirimidina 2,4,5,6-sustituídos como inhibidores de la polimerasa del virus de la hepatitis B (VHB) para el tratamiento de, por ejemplo, la hepatitis crónica**

30 Prioridad:

24.08.2012 CN 201210303033
03.04.2013 CN 201310116949

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.10.2017

73 Titular/es:

SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD. (100.0%)
Northern Industrial Area, Songshan Lake
Dongguan, Guangdong 523000, CN

72 Inventor/es:

ZHANG, YINGJUN;
REN, QINGYUN;
LIU, XINCHANG y
GOLDMANN, SIEGFRIED

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 640 049 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 3,6-dihidropirimidina 2,4,5,6-sustituidos como inhibidores de la polimerasa del virus de la hepatitis B (VHB) para el tratamiento de, por ejemplo, la hepatitis crónica

Campo de la invención

La invención se refiere a compuestos de dihidropirimidina y su aplicación en compuestos farmacéuticos, especialmente para su uso en el tratamiento y la prevención de la Hepatitis B. La invención también se refiere a fármacos que comprenden los compuestos de dihidropirimidina, otros agentes antivíricos, y las composiciones farmacéuticas de los mismos, particularmente para tratar y prevenir la infección por el VHB.

Las solicitudes WO 2010/069147, DE 10013126, US 2003/232842, WO 01/68642, WO 2008/154817, CN101744823, WO 2010/148631, WO 2008/154819, WO 2008/154818, WANG, XUE-YAN et al., Antiviral Therapy, volumen 17, n.º 5, 6 de junio de 2012, páginas 793-803; y BOURNE, CHRISTINA et al., Journal of Virology, volumen 82, n.º 20, 6 de junio de 2008, páginas 10262-10270 divulgan compuestos de dihidropirimidina como inhibidores de la polimerasa del virus de la hepatitis B (VHB). Los documentos WO 2013/010069 y WO 2013/019967 divulgan una novedosa proteína estructural vírica modificada con actividad antivírica, que se puede usar para tratarla infección por el VHB.

Antecedentes de la invención

El virus de la hepatitis B pertenece a la familia hepadnaviridae. Puede ocasionar enfermedades agudamente y/o persistentemente y/o progresivamente crónicas. Otras muchas manifestaciones clínicas de la morfología patológica también están causadas por el VHB -en particular, la hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Además, la infección simultánea con el virus de la hepatitis puede tener efectos adversos sobre el progreso de la enfermedad.

Los medicamentos convencionales autorizados para el uso en el tratamiento de la hepatitis crónica son interferón y lamivudina. Sin embargo, el interferón tiene solamente una actividad moderada, pero tiene reacciones secundarias adversas. Aunque lamivudina tiene buena actividad, su resistencia se desarrolla rápidamente durante el tratamiento, y frecuentemente aparecen efectos de recidiva una vez que se ha detenido el tratamiento. El valor de la CI_{50} de lamivudina (3-TC) es 300 nM (Science, 2003, 299, 893-896).

Deres, et al, han notificado compuestos de dihidropirimidina sustituidos con heteroarilo (HAP) que fueron representados mediante Bay41-4109 y Bay39-5493, y estos compuestos tienen un papel en el bloqueo de la replicación del VHB evitando la formación correcta de las partículas del núcleo vírico (nucleocápsidas). Bay41-4109 ha demostrado mejores parámetros metabólicos farmacológicos en estudios clínicos (Science, 2003, 299, 893-896). El estudio del mecanismo de acción de estos compuestos indicó que mediante la reacción de los restos de aminoácidos 113-143 de una proteína núcleo, los compuestos de dihidropirimidina sustituidos con heteroarilo han cambiado el ángulo entre los dímeros que forman las nucleocápsidas, y conducen a la formación de nucleocápsidas expandidas inestables, que aceleran la degradación de la proteína núcleo (Biochem. Pharmacol., 2003, 66, 2273-2279).

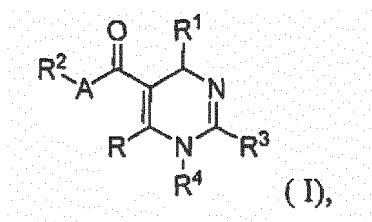
Se necesitan urgentemente nuevos y eficaces compuestos antivíricos, especialmente para tratar y/o prevenir la infección por VHB.

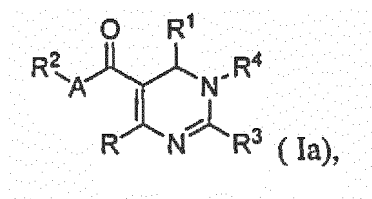
Sumario de la invención

La invención se refiere compuestos novedosos de dihidropirimidina y a los compuestos para su uso en el tratamiento y la prevención de la infección por el VHB.

Específicamente, estos compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos divulgadas en el presente documento pueden inhibir la infección por el VHB eficazmente.

En un aspecto, se proporcionan en el presente documento compuestos que tienen la Fórmula (1) o (1a) que se muestra a continuación:





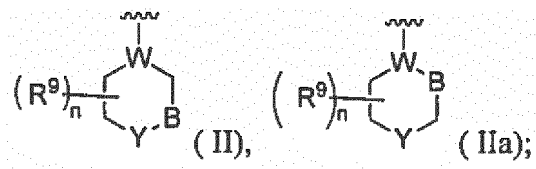
o un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero, un hidrato, un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 cada A es un enlace, -O-, -S-, o -NR⁵-;

cada R es -X-Z;

10 X es -(CR⁷R^{7a})_m- o -C(=O)-;

Z tiene la Fórmula (II) o (IIa):



15 en la que cada B es -CR⁷R^{7a}-;

cada W es N;

20 cada Y es -O-;

cada R¹ es arilo o heteroarilo;

25 cada R² es H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo o alcocarbonilo;

cada R³ es arilo o heteroarilo;

30 cada R⁴ es H, o alquilo C₁₋₄;

R⁵ es H, alquilo, -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-R⁸, alquenoilo o alquinoilo;

cada R^{7a} y R⁷ es independientemente H, F, Cl, Br, alquilo, haloalquilo, -(CH₂)_m-OH o -(CH₂)_m-C(=O)O-R⁸;

35 cada R⁸ y R^{8a} es independientemente H, alquilo, haloalquilo, aminoalquilo, Boc-NH-alquilo, alcoxi, -(CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-C(=O)O-(CH₂)_m-H o -(CH₂)_m-OC(=O)-(CH₂)_m-H;

Boc es *tert*-butiloxicarbonilo;

40 cada R⁹ es independientemente -(CR⁷R^{7a})_t-OH, -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-R⁸, -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-(CR⁷R^{7a})_m-OC(=O)O-R⁸, -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-(CR⁷R^{7a})_m-OC(=O)-R⁸, -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-R⁸, -(CR⁷R^{7a})_t-OC(=O)-R⁸, triazolilo, tetrazolilo o -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)N(R⁸)₂, con la condición de que cuando R⁹ es -(CR⁷R^{7a})_t-OH, R³ es arilo, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piranilo o triazinilo;

45 cada n es independientemente 1, 2 o 3;

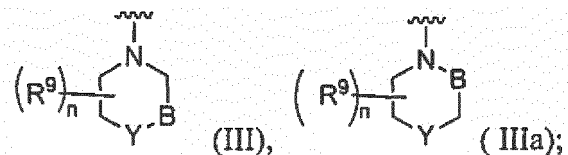
50 cada t es independientemente 1, 2, 3 o 4;

cada m es independientemente 0, 1 o 2; y

55 opcionalmente, cada arilo, heteroarilo, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcocarbonilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminoalquilo, alcoxi, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, pirazolilo, isotiazolilo,

oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piranilo, triazinilo, heterociclilo y heterociclilalquilo anteriormente descrito, está independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que son iguales o diferentes, en los que el sustituyente es H, F, Cl, Br, I, alquilo, alcoxi, ciano, hidroxilo, nitro, alquilamino, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a}$, arilo sustituido con haloalquilo, arilo sustituido con halógeno, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})_2$ o trifluorometilsulfonilo.

En determinadas realizaciones, Z tiene la Fórmula (III) o (IIIa):



en la que cada B es $-CR^7R^{7a}-$;

cada Y es $-O-$;

cada R^{7a} y R^7 es independientemente H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_m-OH$, haloalquilo C_{1-4} o $-(CH_2)_m-C(=O)O-R^8$;

cada R^8 es independientemente H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , Boc-NH-alquilo- C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-(CH_2)_m-H$ o $-(CH_2)_m-OC(=O)-(CH_2)_m-H$;

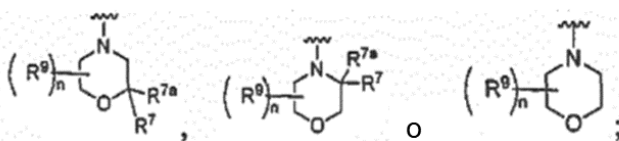
cada R^9 es independientemente $-(CR^7R^{7a})_t-OH$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_t-OC(=O)-R^8$, triazolilo, tetrazolilo o $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^8)_2$, con la condición de que cuando R^9 es $-(CR^7R^{7a})_t-OH$, R^3 es arilo C_{6-10} , furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piranilo o triazinilo;

cada n es independientemente 1 o 2;

cada t es independientemente 1, 2, 3 o 4; y

cada m es independientemente 0, 1 o 2.

En otras realizaciones, Z es



en la que cada R^6 es independientemente metilo, etilo o propilo;

cada R^7 y R^{7a} es independientemente H, metilo, etilo, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-R^8$ o propilo;

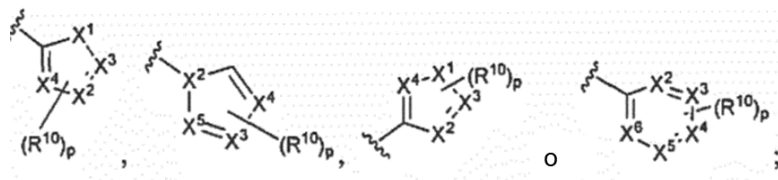
cada R^8 es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, aminometilo, 1-amino-2-metilpropilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-aminobutilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo, Boc-NH-metilo, 1-Boc-NH-2-metilpropilo, 1-Boc-NH-etilo, 2-Boc-NH-etilo, 1-Boc-NH-butilo, 1-Boc-NH-propilo, 2-Boc-NH-propilo, metoxi, etoxi, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-(CH_2)_m-H$, $-(CH_2)_m-OC(=O)-(CH_2)_m-H$ o *tert*-butilo; y

cada R^9 es independientemente triazolilo, tetrazolilo, $-(CR^7R^{7a})_t-OH$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_t-OC(=O)-R^8$ o $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^8)_2$, con la condición de que cuando R^9 es $-(CR^7R^{7a})_t-OH$, R^3 es fenilo, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piranilo o triazinilo.

En determinadas realizaciones, R^3 es C_{6-10} arilo o heteroarilo de 5-6 miembros, y opcionalmente, cada uno del heteroarilo y arilo está independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que son iguales o diferentes, en

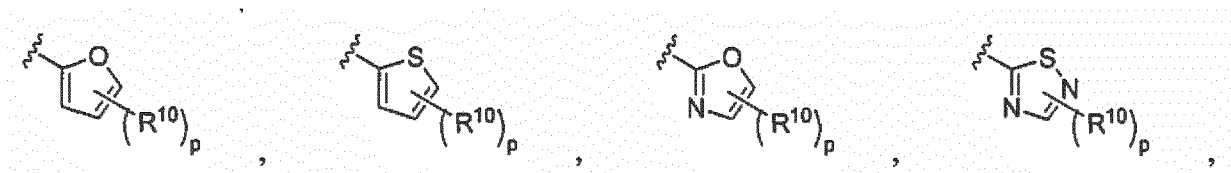
los que el sustituyente es H, F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, ciano, hidroxilo, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a}$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})_2$ o trifluorometilsulfonilo; cada R^{7a} y R^7 es independientemente H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_m-OH$ o $-(CH_2)_m-C(=O)O-R^8$; y cada R^{8a} y R^8 es independientemente H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , Boc-NH-alquilo- C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-(CH_2)_m-H$ o $-(CH_2)_m-OC(=O)-(CH_2)_m-H$.

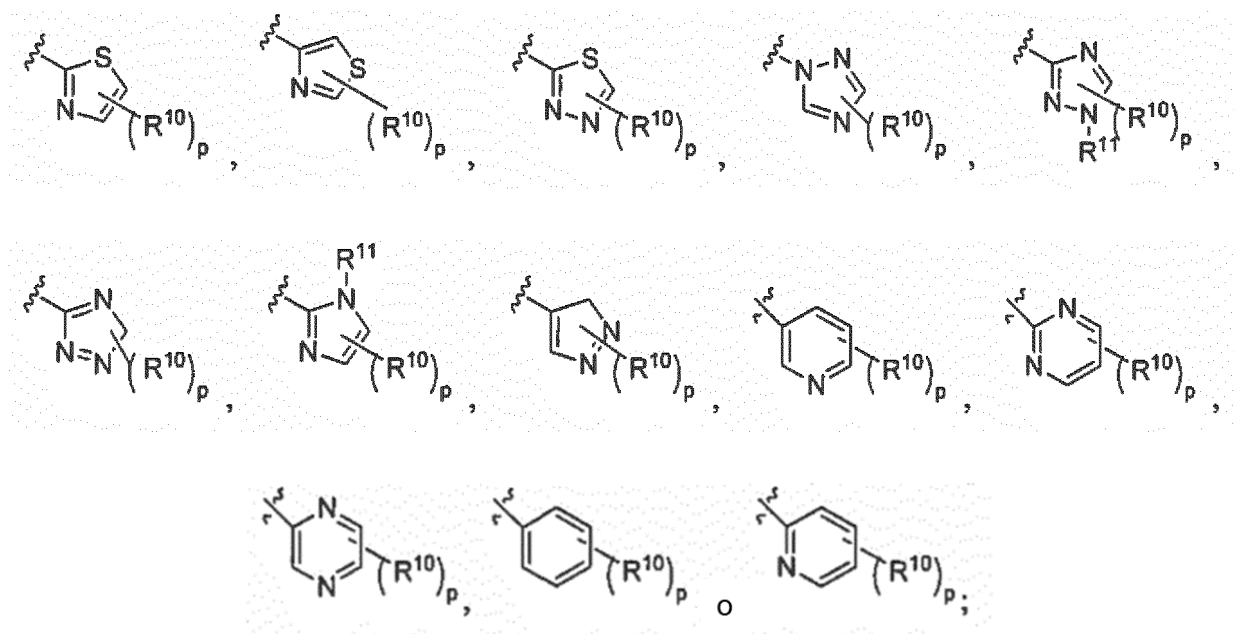
En otras realizaciones, R^3 tiene una de las siguientes fórmulas:



- 10 en la que cada X^1 es independientemente O, S, NR^{11} o $CR^{12}R^{12a}$;
- 15 cada X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 es independientemente N o CR^{12} ; en la que al menos tres o cuatro de X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 son N;
- 20 cada R^{10} es independientemente H, F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, ciano, hidroxilo, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a}$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})_2$ o trifluorometilsulfonilo;
- 25 cada R^{11} es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, trifluorometilo, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})_2$ o $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a}$;
- 30 cada R^{12} y R^{12a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, ciano, hidroxilo, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a}$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})_2$ o trifluorometilsulfonilo;
- 35 cada R^{7a} y R^7 es independientemente H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_m-OH$, haloalquilo C_{1-4} o $-(CH_2)_m-C(=O)O-R^8$;
- cada R^{8a} y R^8 es independientemente H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , Boc-NH-alquilo- C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-(CH_2)_m-H$ o $-(CH_2)_m-OC(=O)-(CH_2)_m-H$;
- cada m es independientemente 0, 1 o 2; y
- cada p es independientemente 0, 1, 2 o 3.

En otras realizaciones, R^3 tiene una de las siguientes fórmulas:





en la que cada R^{10} es independientemente H, F, Cl, metilo, etilo, ciano, hidroxilo, nitro, amino, metoxi, etoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a}$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})_2$ o trifluorometilsulfonilo;

cada R^{11} es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, trifluorometilo o $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a}$;

cada R^{7a} y R^7 es independientemente H, metilo, etilo, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-R^8$ o propilo;

cada R^8 y R^{8a} es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 2-metilpropilo, 1-metilpropilo, aminometilo, 1-amino-2-metilpropilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-aminobutilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo, Boc-NH-metilo, 1-Boc-NH-2-metilpropilo, 1-Boc-NH-etilo, 2-Boc-NH-etilo, 1-Boc-NH-butilo, 1-Boc-NH-propilo, 2-Boc-NH-propilo, metoxi, etoxi, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-(CH_2)_m-H$, $-(CH_2)_m-OC(=O)-(CH_2)_m-H$ o *tert*-butilo; y cada p es independientemente 0, 1, 2 o 3.

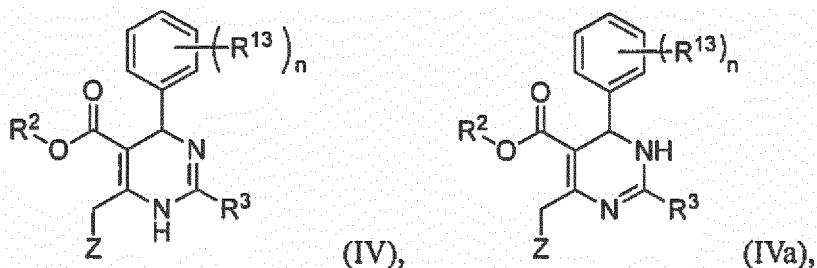
En determinadas realizaciones, R^1 es arilo C_{6-10} , y el arilo está independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que son iguales o diferentes, en los que el sustituyente es H, F, Cl, Br, ciano, metilo, etilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, nitro, 4-(trifluorometil)fenilo, 3,5-*bis*(trifluorometil)fenilo o trifluorometilo;

R^2 es H, o alquilo C_{1-4} ; y

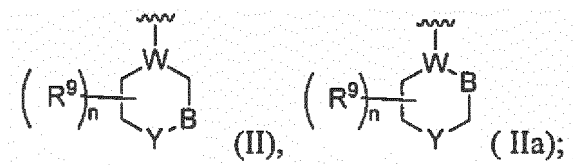
R^5 es H, o alquilo C_{1-4} .

En otras realizaciones, R^1 es fenilo o a fenilo sustituido con uno o más sustituyentes que son iguales o diferentes, en los que el sustituyente es H, F, Cl, Br, nitro, 4-(trifluorometil)fenilo, 3,5-*bis*(trifluorometil)fenilo o trifluorometilo.

En determinadas realizaciones, la Fórmula (IV) o (IVa) es



o un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero, un hidrato, un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Z tiene la Fórmula (II) o (IIa):



en la que cada $B - CR^7R^{7a}$;

5 cada W es N ;

cada Y es $-O-$;

cada R^2 es H , o alquilo C_{1-4} ;

10 cada R^3 es C_{6-10} arilo o heteroarilo de 5-6 miembros, y opcionalmente, cada uno del heteroarilo y arilo está independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que son iguales o diferentes, en los que el sustituyente es H , F , Cl , metilo, etilo, propilo, ciano, trifluorometilo, metoxi, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})_2$ o $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a}$;

15 cada R^{7a} y R^7 es independientemente H , $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-R^8$ o C_{1-4} alquilo;

cada R^8 y R^{8a} es independientemente H , aminoalquilo C_{1-4} , Boc-NH-alquilo- C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-(CH_2)_m-H$, $-(CH_2)_m-OC(=O)-(CH_2)_m-H$ o alquilo C_{1-6} ;

20 cada R^9 es independientemente triazolilo, tetrazolilo, $-(CR^7R^{7a})_t-OH$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_t-OC(=O)-R^8$ o $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^8)_2$, con la condición de que cuando R^9 es $-(CR^7R^{7a})_t-OH$, R^3 es arilo C_{6-10} , furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piranilo o triazinilo;

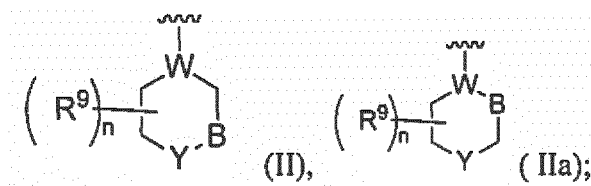
25 cada R^{13} es independientemente H , F , Cl , Br , ciano, nitro, 4-(trifluorometil)fenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo o trifluorometilo;

30 cada n es independientemente 1 o 2;

cada t es independientemente 1, 2, 3 o 4; y

cada m es independientemente 0, 1 o 2.

35 En determinadas realizaciones, Z tiene la Fórmula (II) o (IIa):



40 en la que cada B es $-CR^7R^{7a}$;

cada W es N ;

cada Y es $-O-$;

45 cada R^{7a} y R^7 es independientemente H , metilo, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-R^8$, etilo o propilo;

50 cada R^8 es independientemente H , metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, aminometilo, 1-amino-2-metilpropilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-aminobutilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo, Boc-NH-metilo, 1-Boc-NH-2-metilpropilo, 1-Boc-NH-etilo, 2-Boc-NH-etilo, 1-Boc-NH-butilo, 1-Boc-NH-propilo, 2-Boc-NH-propilo, metoxi, etoxi, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-(CH_2)_m-H$ o $-(CH_2)_m-OC(=O)-(CH_2)_m-H$;

cada R^{8a} es independientemente H , metilo, etilo, isopropilo o propilo;

55 cada R^9 es independientemente $-(CR^7R^{7a})_t-OH$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-$

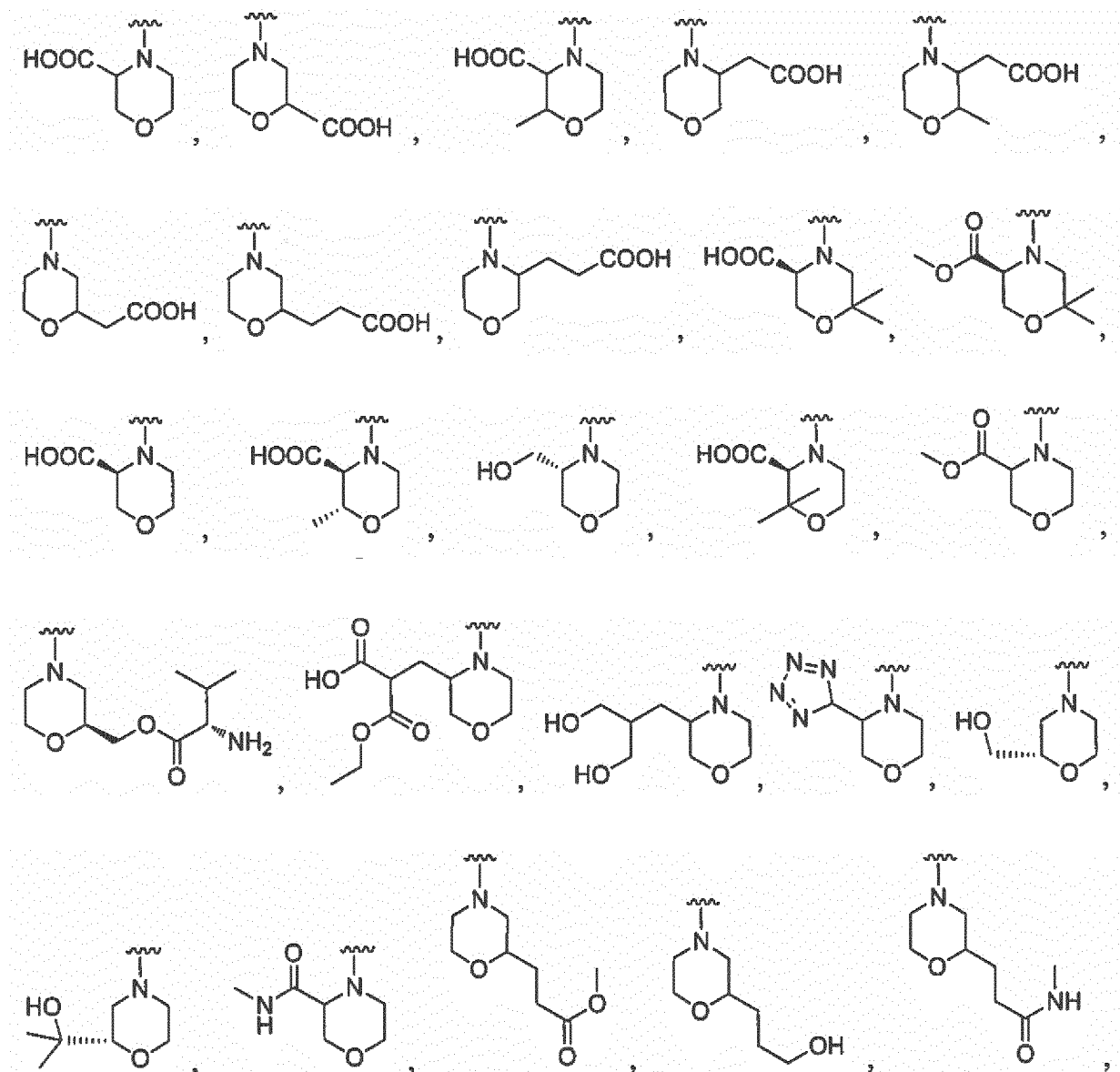
OC(=O)O-R^8 , $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-C(=O)O-(CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-OC(=O)-R}^8$, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_t\text{-OC(=O)-R}^8$, triazolilo, tetrazolilo o $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-C(=O)N(R}^8)_2$, con la condición de que cuando R^9 es $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_t\text{-OH}$, R^3 es fenilo, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piranilo o triazinilo;

5

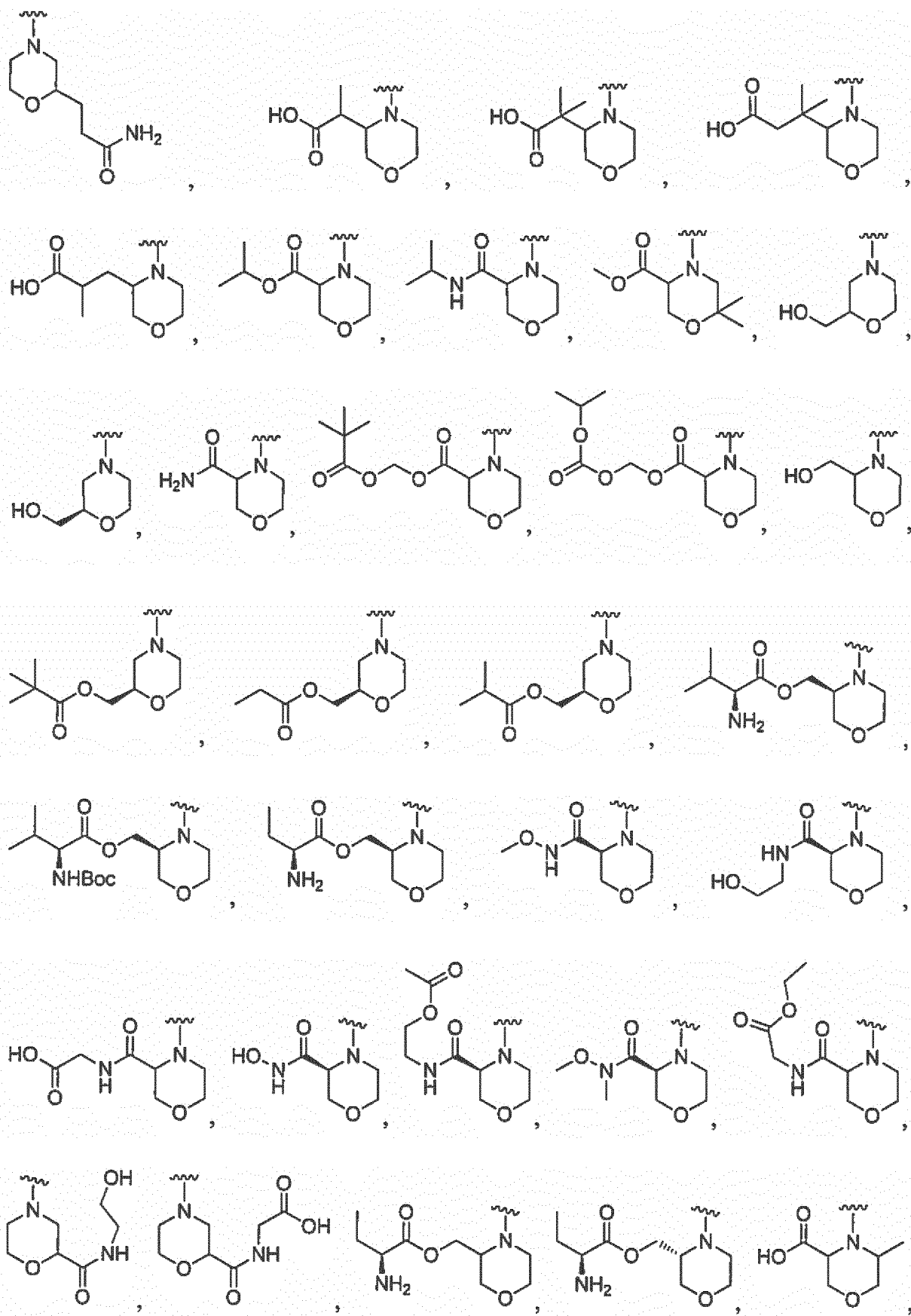
cada m es independientemente 0, 1 o 2; y

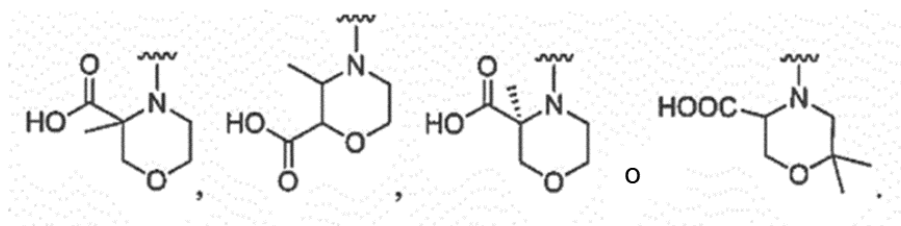
cada t es independientemente 1, 2, 3 o 4.

10 En otras realizaciones, Z es:

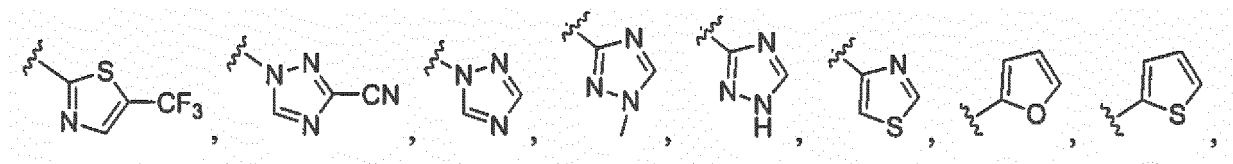
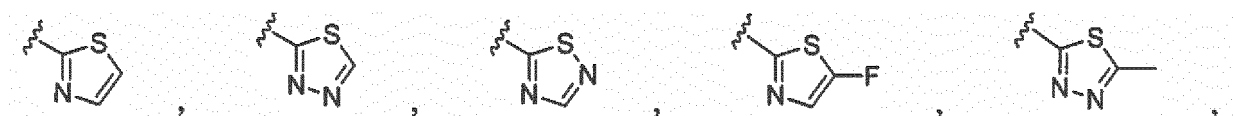


15

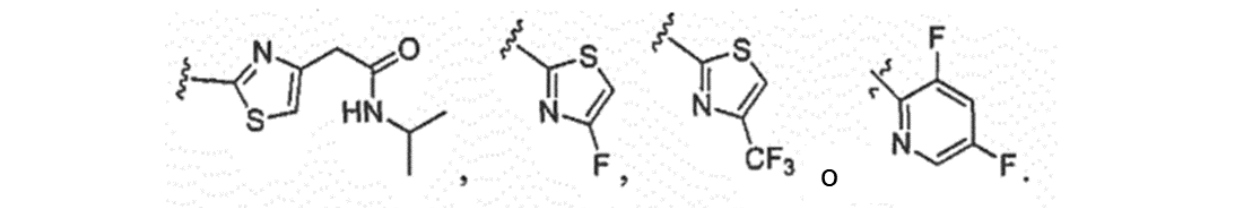
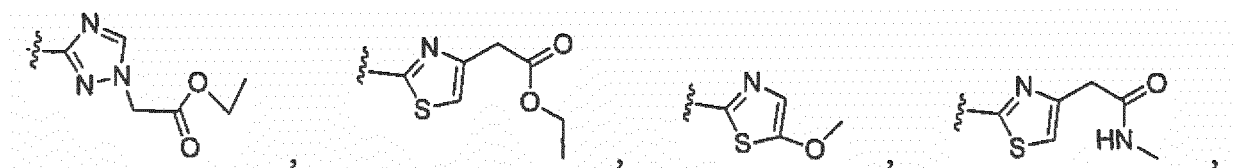
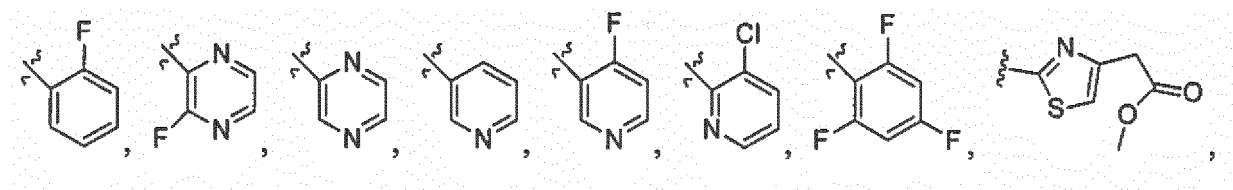
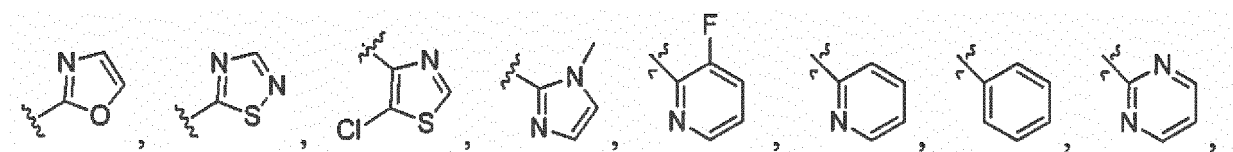




En determinadas realizaciones, cada R³ es independientemente:



5



10

En un aspecto, se proporcionan en el presente documento compuestos y un transportador, excipiente, diluyente, adyuvante, vehículo farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos.

15 En determinadas realizaciones, se proporciona en el presente documento la composición farmacéutica, que comprende además un agente dirigido contra el VHB.

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica divulgada en el presente documento, en la que el agente dirigido contra el VHB es un inhibidor de la polimerasa del VHB, un inmunomodulador o un interferón.

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica divulgada en el presente documento, en la que el agente dirigido contra el VHB es lamivudina, telbivudina, tenofovir, entecavir, adefovir dipivoxilo, alfaferona, alloferón, celmoleuquina, clevudina, emtricitabina, famciclovir, ferón, hepatect CP, intefén, interferón α -1b, interferón α , interferón α -2a, interferón β -1a, interferón α -2, interleucina-2, mivotilato, nitazoxanida, peginterferón alfa-2a, ribavirina, roferón-A, sizofirán, euforavac, rintatolimod, fosfazid, heplisav, interferón α -2b, levamisol, o propagermanio.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento el uso del compuesto o la composición farmacéutica en la fabricación de un medicamento para prevenir, gestionar, tratar o disminuir una enfermedad vírica o una enfermedad del VHB en un paciente.

En determinadas realizaciones, el uso se divulga en el presente documento, en el que la enfermedad vírica o la enfermedad del VHB es una infección por hepatitis B, o una enfermedad causada por una infección por hepatitis B.

En otras realizaciones, el uso se divulga en el presente documento, en el que la enfermedad ocasionada por la infección por hepatitis B es cirrosis o carcinoma hepatocelular.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento el uso del compuesto o la composición farmacéutica en la fabricación de un medicamento para prevenir, gestionar, tratar o disminuir una enfermedad vírica o una enfermedad del VHB en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la composición divulgada en el presente documento.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto divulgado en el presente documento para su uso para prevenir, gestionar, tratar o disminuir una enfermedad vírica o una enfermedad del VHB en un paciente.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento la composición farmacéutica divulgado en el presente documento para su uso para prevenir, gestionar, tratar o disminuir una enfermedad vírica o una enfermedad del VHB en un paciente.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento el uso del compuesto divulgado en el presente documento en la fabricación de un medicamento para prevenir, gestionar o tratar una enfermedad vírica o una enfermedad del VHB y disminuir la gravedad de una enfermedad vírica o una enfermedad del VHB en un paciente.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento el uso de la composición farmacéutica que comprende el compuesto divulgado en el proporciona el uso en la fabricación de un medicamento para prevenir, gestionar o tratar una enfermedad vírica o una enfermedad del VHB y disminuir la gravedad de una enfermedad vírica o una enfermedad del VHB en un paciente.

En algunas realizaciones, el organismo es un mamífero; en otras realizaciones, el organismo es un ser humano.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto de acuerdo con la presente invención o una composición del mismo para su uso en la inhibición de la infección por el VHB, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz para inhibir el VHB de un compuesto divulgado en el presente documento o una composición del mismo.

En otro aspecto, se proporcionan en el presente documento métodos para preparar, métodos para separar, y métodos para purificar compuestos de Fórmula (I) o (Ia).

Lo anterior únicamente resume ciertos aspectos divulgados en el presente documento y no pretende tener una naturaleza limitante. Estos aspectos y otros aspectos y realizaciones se describen en más detalle a continuación.

Descripción detallada de la invención

DEFINICIONES Y TERMINOLOGÍA GENERAL

Ahora se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas.

Tal como se usa en el presente documento, se deben aplicar las siguientes definiciones, a menos que se indique otra cosa. Para los fines divulgados en el presente documento, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, y el Handbook of Chemistry and Physics, 75^o Ed. 1994. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en Sorrell et al., "Organic Chemistry", University Science Books, Sausalito: 1999, y Smith et al., "March's Advanced Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Nueva

York: 2007.

Tal como se describe en el presente documento, los compuestos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los mencionados anteriormente, o como se ilustra por las clases, subclases y especies concretas divulgadas en el presente documento. En general, el término "sustituido" se refiere a la sustitución de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada por un radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada una de las posiciones del grupo que se puedan sustituir. Cuando más de una posición de una estructura dada se puede sustituir con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser tanto el mismo como diferente en cada posición. En la que los sustituyentes incluyen, pero sin limitación, hidroxilo, amino, halo, ciano, trifluorometoxi, aralquilo, heteroarilalquilo, haloalquilo, heterociclicalquilo, alquilamino, trifluorometilsulfonilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, heterociclico, mercapto, nitro, ariloxi, alquilo hidroxisustituido, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcóxicarbonilo, arilo sustituido con haloalquilo, arilo sustituido con halógeno, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})_2$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)-(CR^7R^{7a})_m-OH$, $-(CR^7R^{7a})_t-OC(=O)-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)-(CR^7R^{7a})_m-O-(CR^7R^{7a})_m-O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)-(CR^7R^{7a})_m-N(R^7R^{7a})$, $-(CR^7R^{7a})_m-S(=O)_q-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-OS(=O)_q-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-S(=O)_qO-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a}$, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-(CH_2)_m-H$, $-(CH_2)_m-OC(=O)-(CH_2)_m-H$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_t-OH$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$ o $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^8)_2$, y similares. Cada R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , m , q y t es como se divulga en el presente documento.

El término "alquilo" se refiere a una radical hidrocarburo monovalente saturado, de cadena lineal o ramificada, de 1-20 átomos de carbono, en el que el radical alquilo puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento. En algunas realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-10 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-8 átomos de carbono. En otras realizaciones adicionales, los grupos alquilo contienen 1-6 átomos de carbono, y en otras realizaciones adicionales, los grupos alquilo contienen 1-4 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-3 átomos de carbono. Ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo (n -Pr, n -propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i -Pr, i -propilo, $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n -Bu, n -butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo o isobutilo (i -Bu, i -butilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 1-metilpropilo o sec-butilo (s -Bu, s -butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo o *terc*-butilo (t -Bu, t -butilo, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n -pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 1-heptilo, 1-octilo, y similares. Los términos "alquilo" y el prefijo "alc" son inclusivos de cadenas de carbono saturado tanto de cadena lineal como de cadena ramificada. El término "alquileo", tal como se usa en el presente documento, representa un grupo hidrocarburo saturado divalente derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno, y se ilustra mediante metileno, etileno, isopropileno, y similares.

El término "haloalifático" o "haloalquilo" se refiere a un radical alifático o radical alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno (es decir, F, Cl, Br o I), que pueden ser tanto iguales como diferentes. Algunos ejemplos no limitativos de este tipo de radicales incluyen trifluorometilo y trifluoroetilo.

El término "hidroxialifático", $-(CR^7R^{7a})_t-OH$, $-(CR^7R^{7a})_m-OH$, "alquilo hidroxisustituido" o "hidroxialquilo" se refiere a una radical alifático o radical alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo, en el que cada t , m , alifático y alquilo es como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos no limitativos incluyen hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, hidroximetilo, y similares.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono sp^2 , en el que el radical alqueno puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "*cis*" y "*trans*", o, de forma alternativa, orientaciones "*E*" y "*Z*". Algunos ejemplos no limitativos incluyen etenilo o vinilo ($-CH=CH_2$), alilo ($-CH_2CH=CH_2$), y similares.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono sp , en el que el radical alquino puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, etinilo ($-C\equiv CH$), propinilo (propargilo, $-CH_2C\equiv CH$), y similares.

El término "cicloalifático", "carbociclo", "carbociclico" o "cicloalquilo" se refiere a un anillo monovalente o multivalente no aromático, saturado o parcialmente insaturado, que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como anillo monocíclico o

de 7 a 12 átomos de carbono como anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos de carbono pueden estar dispuestos, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos en el anillo pueden estar dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. Algunos ejemplos no limitativos de grupos cicloalifáticos incluyen cicloalquilo, cicloalquenilo, y cicloalquinilo. Otros ejemplos de grupos cicloalifáticos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, y similares. Y el término "cicloalifático", "carbociclo", "carbociclilo" o "cicloalquilo" puede estar sustituido o no sustituido, en el que el sustituyente puede ser, aunque no de forma limitativa, hidroxilo, amino, halo, ciano, trifluorometoxi, aralquilo, heteroarilalquilo, haloalquilo, heterociclicilalquilo, alquilamino, trifluorometilsulfonilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, mercapto, nitro, ariloxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilo hidroxisustituido, arilo sustituido con haloalquilo, arilo sustituido con halógeno, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})_2$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)-(CR^7R^{7a})_m-OH$, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-(CH_2)_m-H$, $-(CH_2)_m-OC(=O)-(CH_2)_m-H$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)-(CR^7R^{7a})_m-O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)-(CR^7R^{7a})_m-N(R^{7a})_2$, $-(CR^7R^{7a})_m-S(=O)_q-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-OS(=O)_q-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-S(=O)_qO-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a}$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$ o $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^8)_2$, y similares. Cada R^7 , R^{7a} , R^8 , m , R^{8a} , q y t es como se divulga en el presente documento.

El término "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico", que se utilizan indistintamente en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico en que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo independientemente seleccionado y que está totalmente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero no aromático que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Uno o más átomos del anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes que se describen más adelante. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" es un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros del anillo (por ejemplo, 1 a 6 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P o S, en el que el S o P está opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO o SO₂, PO o PO₂, con la condición de que cuando el anillo es un anillo de 3 miembros, existe solamente un heteroátomo) o un biciclo que tiene 7 a 10 miembros del anillo (por ejemplo, 4 a 9 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P o S, en el que el S o P está opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO o SO₂, PO o PO₂).

El heterociclilo puede ser un átomo de carbono radicalario o un heteroátomo radicalario. "Heterociclilo" también incluye radicales donde los radicales heterociclo están condensados con un anillo saturado o parcialmente insaturado, o un anillo heterocíclico. Algunos ejemplos no limitativos de anillos heterocíclicos incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidropirranilo, piperidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, epoxipropilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, dihidroindolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxolanilo, 1,3-dioxopentilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidrotienilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisquinolinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptilo, azabicyclo[2,2,2]hexilo, 3H-indolilquinolizino y N-piridil urea. Ejemplos adicionales de grupos heterociclilo incluyen 1,1-dioxotiomorfolinilo y el grupo heterocíclico en el que 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con restos oxo (=O) es pirimidindionilo. Y el heterociclilo divulgado en el presente documento, puede estar sustituido o no sustituido, en el que los sustituyentes incluyen, pero sin limitación, hidroxilo, amino, halo, ciano, trifluorometoxi, aralquilo, heteroarilalquilo, haloalquilo, heterociclicilalquilo, alquilamino, trifluorometilsulfonilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, mercapto, nitro, ariloxi, alquilo hidroxisustituido, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxycarbonilo, arilo sustituido con haloalquilo, arilo sustituido con halógeno, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})_2$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)-(CR^7R^{7a})_m-OH$, $-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)-(CR^7R^{7a})_m-O-(CR^7R^{7a})_m-O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)-(CR^7R^{7a})_m-N(R^{7a})_2$, $-(CR^7R^{7a})_m-S(=O)_q-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-OS(=O)_q-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-S(=O)_qO-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a}$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$ o $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^8)_2$, y similares, en la que cada R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , m , q y t es como se divulga en el presente documento.

El término "heterociclicilalquilo" se refiere un radical alquilo sustituido con heterocíclico. El término "heterociclicilalcoxi" se refiere a un radical alcoxi sustituido con heterocíclico en el que el átomo de oxígeno sirve como punto de unión al resto de la molécula. El término "heterociclicilalquilamino" se refiere un radical alquilamino sustituido con heterocíclico en el que el átomo de nitrógeno sirve como punto de unión al resto de la molécula. En el que el grupo heterociclilo, alquilo, alcoxi y alquilamino son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitativos incluyen pirrol-2-ilmetilo, morfolin-4-ilmetilo, pirrol-2-ilmetoxi, piperidin-2-iletoxi, piperazin-2-iletilamino, morfolin-4-ilpropoxi, morfolin-4-iletilamino, y similares.

El término "heteroátomo" se refiere a uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, incluidas cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre o fósforo; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico; o un nitrógeno sustituable en un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR (como en pirrolidinilo N-sustituido).

El término "halógeno" se refiere a F, Cl, Br o I.

El término "insaturado", como se usa en el presente documento, se refiere a dicho resto que tiene una o más unidades de insaturación.

5

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido a la cadena de carbono principal a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi").

10

El término "haloalquilo", "haloalqueno" o "haloalcoxi" se refiere a alquilo, alqueno o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Algunos ejemplos no limitativos de este tipo de radicales incluyen trifluorometilo, trifluorometoxi, 2-fluoro-vinilo, y similares.

15

El término "arilo" utilizado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo" se refiere a sistemas de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tienen un total de seis a catorce miembros del anillo, en el que al menos un anillo del sistema es aromático, en el que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo y tiene un único punto de unión al resto de la molécula. El término "arilo" se puede utilizar de forma indistinta con el término "anillo de arilo". Algunos ejemplos no limitativos de anillos de arilo incluyen fenilo, naftilo y antrilo. El arilo puede estar sustituido o no sustituido, en el que los sustituyentes incluyen, pero sin limitación, hidroxilo, amino, halo, ciano, trifluorometoxi, aralquilo, heteroarilalquilo, haloalquilo, heterociclicialquilo, alquilamino, trifluorometilsulfonilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, heterociclico, mercapto, nitro, ariloxi, alquilo hidroxisustituido, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcóxicarbonilo, arilo sustituido con haloalquilo, arilo sustituido con halógeno, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})_2$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)-(CR^7R^{7a})_m-OH$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)-(CR^7R^{7a})_m-O-(CR^7R^{7a})_m-O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)-(CR^7R^{7a})_m-N(R^{7a})$, $-(CR^7R^{7a})_m-S(=O)_q-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-OS(=O)_q-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-S(=O)_qO-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)OR^{8a}$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)O-R^8$, $(CR^7R^{7a})_m-OH$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)O-R^8$, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-(CH_2)_m-H$, $-(CH_2)_m-OC(=O)-(CH_2)_m-H$, $-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$ o $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^8)_2$, y similares, en la que cada R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , m , q y t es como se divulga en el presente documento.

30

El término "heteroarilo" utilizado solo o como parte de un resto más grande, como en "heteroarilalquilo" o "heteroarilalcoxi" se refiere a sistemas de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tienen un total de cinco a catorce miembros del anillo, en el que al menos un anillo del sistema es aromático, y al menos un anillo del sistema es inclusivo de uno o más heteroátomos como se describe en el presente documento, en el que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo y tiene un único punto de unión al resto de la molécula. El término "heteroarilo" se puede utilizar de forma indistinta con el término "anillo de heteroarilo" o "compuesto heteroaromático". El heteroarilo definido en el presente documento puede estar sustituido o no sustituido, en el que los sustituyentes incluyen, pero sin limitación, hidroxilo, amino, halo, ciano, trifluorometoxi, aralquilo, heteroarilalquilo, haloalquilo, heterociclicialquilo, alquilamino, trifluorometilsulfonilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, alquino, heterociclico, mercapto, nitro, ariloxi, alquilo hidroxisustituido, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcóxicarbonilo, arilo sustituido con haloalquilo, arilo sustituido con halógeno, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})_2$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)-(CR^7R^{7a})_m-OH$, $-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)-(CR^7R^{7a})_m-O-(CR^7R^{7a})_m-O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)-(CR^7R^{7a})_m-N(R^{7a})$, $-(CR^7R^{7a})_m-S(=O)_q-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-OS(=O)_q-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-S(=O)_qO-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)O-R^8$, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-(CH_2)_m-H$, $-(CH_2)_m-OC(=O)O-(CH_2)_m-H$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$ o $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^8)_2$, y similares, en la que cada R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , m , q y t es como se divulga en el presente documento.

45

En otras realizaciones, algunos ejemplos no limitativos de anillos de heteroarilo adecuados incluyen los siguientes monociclos: 2-furanilo, 3-furanilo, *N*-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, *N*-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, piranilo, pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, diazolilo, tiadiazolilo, triazinilo; y los siguientes biciclos: benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzotiofenilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), purinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo), o isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo), y similares.

55

El término "heteroarilalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos con uno o más radicales heteroarilo, en los que los grupo alquilo y heteroarilo son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitativos de este tipo de radicales incluyen piridin-2-iletilo, tiazol-2-iletilo, imidazol-2-iletilo, pirimidin-2-ilpropilo, y similares.

60

El término "sulfonilo", tanto usado en solitario como vinculado a otros términos como "alquilsulfonilo", se refiere a respectivamente radicales divalentes $-SO_2-$. El término "alquilsulfonilo", se refiere a un radical sulfonilo sustituido con un radical alquilo, que forman un alquilsulfonilo ($-SO_2CH_3$).

65

El término "sulfamilo", "aminosulfonilo" o "sulfonamidilo" se refiere a un radical sulfonilo sustituido con una amina

radical, que forma una sulfonamida ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$).

El término "carboxi" o carboxilo", tanto usado en solitario o junto con otros términos, como "carboxialquilo", se refiere a $-\text{CO}_2\text{H}$. El término "carbonilo", tanto usado en solitario o junto con otros términos, como "aminocarbonilo" o "carboniloxi", se refiere a $-(\text{C}=\text{O})-$.

El término "alquiltio" se refiere a radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. En otras realizaciones, los radicales alquiltio son radicales alquiltio inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitativos de "alquiltio" incluyen metiltio ($\text{CH}_3\text{S}-$), etiltio ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}-$), y similares.

El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos con arilo. En algunas realizaciones, los radicales aralquilo o los radicales arilalquilo son radicales "aralquilo inferior" que tienen radicales arilo unidos a los radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. En otras realizaciones, los radicales aralquilo o los radicales arilalquilo son "fenilalquilenilo" unido a partes de alquilo que tienen de uno a tres átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitativos de este tipo de radicales incluyen bencilo, difenilmetilo y feniletilo. Y el arilo de dicho aralquilo puede estar adicionalmente sustituido con hidroxilo, amino, halo, ciano, trifluorometoxi, aralquilo, heteroarilalquilo, haloalquilo, heterocicliclalquilo, alquilamino, trifluorometilsulfonilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquínilo, heterociclico, mercapto, nitro, ariloxi, alquilo hidroxisustituido, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxycarbonilo, arilo sustituido con haloalquilo, arilo sustituido con halógeno, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})_2$, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_r-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^8$, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{OH}$, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{O}-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{O}-\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{OC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_m-\text{H}$, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{N}(\text{R}^7\text{R}^{7a})$, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{S}(=\text{O})_q-\text{R}^8$, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{OS}(=\text{O})_q-\text{R}^8$, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{S}(=\text{O})_q\text{O}-\text{R}^8$, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^8$, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^{8a}$, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^8$, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^8$, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_r-\text{OH}$, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^8$, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^8$ o $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})_2$, y similares, en la que cada R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , m , q y t es como se divulga en el presente documento.

El término "alquilamino" se refiere a "*N*-alquilamino" y "*N,N*-dialquilamino" en el que los grupos amino están independientemente sustituidos con un radical alquilo o con dos radicales alquilo, respectivamente. En otras realizaciones, los radicales alquilamino son radicales "alquilamino inferior" que tienen uno o dos radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. En otras realizaciones adicionales, los radicales alquilamino son radicales alquilamino inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitativos de radicales alquilamino adecuados incluyen mono o dialquilamino tal como *N*-metilamino, *N*-etilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, y similares.

El término "aminoalquilo" se refiere a un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de uno a diez átomos de carbono, sustituido con uno o más radicales amino. En algunas realizaciones, los radicales aminoalquilo son "aminoalquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales amino. Algunos ejemplos no limitativos de este tipo de radicales incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo o aminohexilo.

El término "alcoxycarbonilo" se refiere a $\text{alquil-O-C}(=\text{O})-$, en el que el alquilo es como se ha definido en el presente documento. En algunas realizaciones, los radicales alquilo del alcoxycarbonilo son radicales "alquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitativos de este tipo de radicales incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y propoxycarbonilo.

El término "carboxialquilo" se refiere a un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de uno a diez átomos de carbono, sustituido con uno o más radicales carboxi. Algunos ejemplos no limitativos de este tipo de radicales incluyen carboximetilo, carboxipropilo, y similares.

El término "arilo sustituido con haloalquilo" se refiere a radicales arilo sustituidos con uno o más radicales haloalquilo. Algunos ejemplos no limitativos de este tipo de radicales incluyen 2-trifluorometilfenilo, 3,5-*bis*(trifluorometil)fenilo, 3-trifluorometil- fenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2,6-*bis*(trifluorometil)fenilo, y similares.

El término "arilo sustituido con halógeno" se refiere a un arilo sustituido con uno o más átomos de halógeno. Algunos ejemplos no limitativos de este tipo de radicales incluyen fluorofenilo, difluorofenilo, trifluorofenilo, clorofenilo, diclorofenilo, triclorofenilo, bromofenilo, tribromofenilo, dibromofenilo, fluoroclorofenilo, fluorobromofenilo, clorobromofenilo, y similares.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos con uno o más radicales cicloalquilo, en el que cicloalquilo y alquilo son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitativos de este tipo de radicales incluyen ciclohexilmetilo y ciclopropilmetilo. El cicloalquilo en los radicales puede estar adicionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxi o hidroxilo.

Tal como se describe en el presente documento, un enlace trazado desde un sustituyente hasta el centro de un anillo perteneciente a un sistema de anillos (como se muestra a continuación) representa la sustitución del sustituyente en cualquier posición sustituible de los anillos. Por ejemplo, la Figura a representa posible sustitución en

cualquiera de las posiciones del anillo A y del anillo B, como se muestra en la Figura b; o la Figura c representa posible sustitución en cualquiera de las posiciones del anillo, como se muestra en la Figura d.

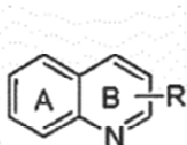


Figura a

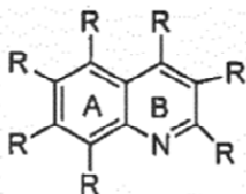


Figura b

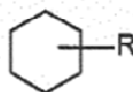


Figura c

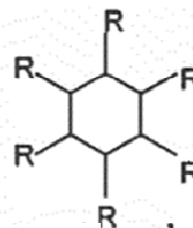


Figura c

5

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S de cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace Z y E, y los isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como mezclas enantioméricas, diastereoméricas o geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance divulgado en el presente documento.

10

El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se transforma *in vivo* en un compuesto de fórmula (I). Dicha transformación puede efectuarse, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre o transformación enzimática de la forma de profármaco en la forma progenitora en la sangre o el tejido. Los profármacos de los compuestos divulgados en el presente documento pueden ser, por ejemplo, ésteres. Los ésteres que pueden utilizarse como profármacos en la presente invención son ésteres de fenilo, ésteres alifáticos (C₁₋₂₄), ésteres de acrilometilo, carbonatos, carbamatos y ésteres de aminoácidos. Por ejemplo, un compuesto divulgado en el presente documento que contiene un grupo OH puede acilarse en esa posición en su forma de profármaco. Otras formas de profármaco incluyen fosfatos, tales como, por ejemplo, aquellos fosfatos resultantes de la fosfonación de un grupo OH en el compuesto precursor. Se proporciona una discusión exhaustiva sobre profármacos en Higuchi et al., Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 del A.C.S. Symposium Series; Roche et al., ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; Rautio et al., Prodrugs: Design and Clinical Applications, Nature Reviews Drug Discovery, 2008, 7, 255-270, y Hecker et al., Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, J Med. Chem., 2008, 51, 2328-2345.

15

20

25

A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautómeras de los compuestos divulgados en el presente documento están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique otra cosa, también se entiende que las estructuras representadas gráficamente en el presente documento incluyen compuestos que solamente se diferencian por la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos.

30

Un "metabolito" es un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse usando técnicas rutinarias conocidas en la técnica y determinarse sus actividades usando ensayos, tales como los descritos en el presente documento. Dichos productos pueden producirse, por ejemplo, como resultado de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado. En consecuencia, la invención incluye metabolitos de los compuestos divulgados en el presente documento, incluyendo compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto divulgado en el presente documento con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico de los mismos.

35

40

Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas en el presente documento siguen, en general, las de Parker, et al., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York, así como de Eliel, et al., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos divulgados en el presente documento pueden contener centros asimétricos o quirales, y por tanto existen en formas estereoisoméricas diferentes. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos divulgados en el presente documento, incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos de los compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o 1 que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se

50

55

llama normalmente una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina como mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en un proceso o reacción química. Las expresiones "mezcla racémica" o "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica.

Las expresiones "tautómero" o "forma tautomérica" se refieren a isómeros estructurales de energías diferentes que pueden interconvertirse mediante barreras de baja energía. Algunos ejemplos no limitativos de tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tales como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a las sales orgánicas o inorgánicas de un compuesto divulgado en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge et al., describen detalladamente las sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmacol Sci, 1977, 66, 1-19. Algunos ejemplos no limitativos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o utilizando otros métodos empleados en la técnica, tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, sal de ácido málico, sal de ácido 2-hidracrílico, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, sal de ácido canfánico, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, estearato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales obtenidas a partir de bases adecuadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y N^+ (alquilo C_{1-4})₄. La presente invención también prevé la cuaternización de cualesquiera grupos que contienen nitrógeno básico de los compuestos descritos en el presente documento. Mediante dicha cuaternización se pueden obtener productos hidrosolubles o liposolubles o dispersables. Las sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, C_{1-8} sulfonato o arilsulfonato.

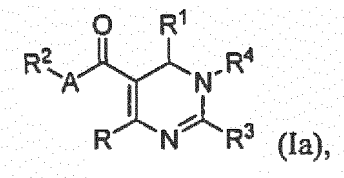
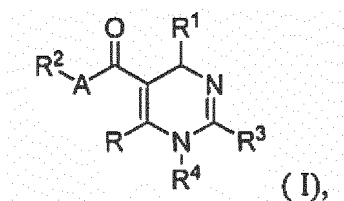
Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto divulgado en el presente documento. Algunos ejemplos no limitativos de disolventes que forman solvatos incluyen agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula disolvente es agua.

La expresión "grupo protector" o "Pg" se refiere a un sustituyente que se emplea habitualmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras reaccionan otros grupos funcionales del compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino del compuesto. Algunos ejemplos no limitativos de grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *t*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno oxycarbonilo (Fmoc). De manera similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Algunos ejemplos no limitativos de grupos protectores de hidroxilo incluyen acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxi" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Algunos ejemplos no limitativos de grupos protectores de carboxi incluyen $-CH_2CH_2SO_2Ph$, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, 2-(*p*-nitrofenilsulfonil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, nitroetilo, y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véanse Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991 y Kocienski et al., Protecting Groups, Thieme, Stuttgart, 2005.

Descripción de compuestos de la invención

Se proporcionan en el presente documento compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles para inhibir la enfermedad vírica, particularmente para inhibir la infección por el VHB.

En un aspecto, se proporcionan compuestos que tienen la Fórmula (I) o (Ia) como se muestra a continuación:



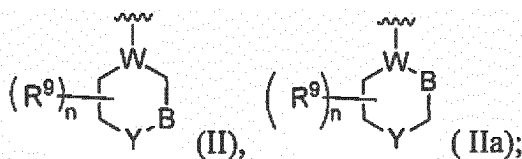
o un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero, un hidrato, un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada A es un enlace, -O-, -S-, o -NR⁵-;

cada R es -X-Z;

X es -(CR⁷R^{7a})_m- o -C(=O)-;

Z tiene la Fórmula (II) o (IIa):



en la que cada B -CR⁷R^{7a}-;

cada W es N;

cada Y es -O-;

cada R¹ es arilo o heteroarilo;

cada R² es H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo o alcocarbonilo;

cada R³ es arilo o heteroarilo;

cada R⁴ es H, o alquilo C₁₋₄;

R⁵ es H, alquilo, -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-R⁸, alquenoilo o alquinoilo;

cada R^{7a} y R⁷ es independientemente H, F, Cl, Br, alquilo, haloalquilo, -(CH₂)_m-OH o -(CH₂)_m-C(=O)O-R⁸;

cada R⁸ y R^{8a} es independientemente H, alquilo, haloalquilo, aminoalquilo, Boc-NH-alquilo, alcoxi, -(CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-C(=O)O-(CH₂)_m-H o -(CH₂)_m-OC(=O)-(CH₂)_m-H;

Boc es *terc*-butiloxicarbonilo;

cada R⁹ es independientemente -(CR⁷R^{7a})_n-OH, -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-R⁸, -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-(CR⁷R^{7a})_n-OC(=O)O-R⁸, -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-(CR⁷R^{7a})_m-OC(=O)-R⁸, -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-R⁸, -(CR⁷R^{7a})_n-OC(=O)-R⁸, triazolilo, tetrazolilo o -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)N(R⁸)₂, con la condición de que cuando R⁹ es -(CR⁷R^{7a})_n-OH, R³ es arilo, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piranilo o triazinilo;

cada n es independientemente 1, 2 o 3;

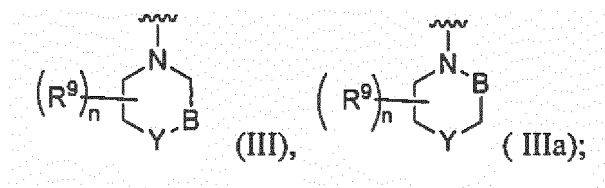
cada t es independientemente 1, 2, 3 o 4;

cada m es independientemente 0, 1 o 2; y

- 5 opcionalmente, cada arilo, heteroarilo, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcóxicarbonilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminoalquilo, alcoxi, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piranilo, triazinilo, heterociclilo y heterocicliclalquilo anteriormente descrito, está independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que son iguales o diferentes, en los que el
- 10 sustituyente es H, F, Cl, Br, I, alquilo, alcoxi, ciano, hidroxilo, nitro, alquilamino, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$, arilo sustituido con haloalquilo, arilo sustituido con halógeno, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^8)_2$ o trifluorometilsulfonilo.

En determinadas realizaciones, Z tiene la Fórmula (III) o (IIIa):

15



en la que cada B es $-CR^7R^{7a}-$;

20 cada Y es $-O-$;

cada R^{7a} y R^7 es independientemente H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_m-OH$, haloalquilo C_{1-4} o $-(CH_2)_m-C(=O)O-R^8$;

25 cada R^8 es independientemente H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , Boc-NH-alquilo- C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-(CH_2)_m-H$ o $-(CH_2)_m-OC(=O)-(CH_2)_m-H$;

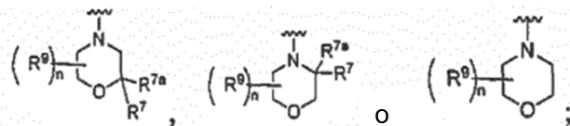
30 cada R^9 es independientemente $-(CR^7R^{7a})_t-OH$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_t-OC(=O)-R^8$, triazolilo, tetrazolilo o $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^8)_2$, con la condición de que cuando R^9 es $-(CR^7R^{7a})_t-OH$, R^3 es arilo C_{6-10} , furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piranilo o triazinilo;

35 cada n es independientemente 1 o 2;

cada t es independientemente 1, 2, 3 o 4; y

cada m es independientemente 0, 1 o 2.

40 En otras realizaciones, Z es



en la que cada R^6 es independientemente metilo, etilo o propilo;

45 cada R^7 y R^{7a} es independientemente H, metilo, etilo, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-R^8$ o propilo;

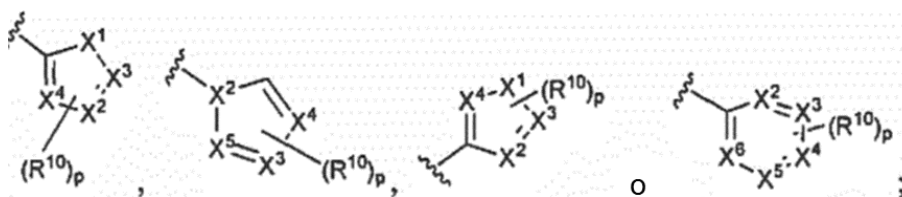
50 cada R^8 es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, aminometilo, 1-amino-2-metilpropilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-aminobutilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo, Boc-NH-metilo, 1-Boc-NH-2-metilpropilo, 1-Boc-NH-etilo, 2-Boc-NH-etilo, 1-Boc-NH-butilo, 1-Boc-NH-propilo, 2-Boc-NH-propilo, metoxi, etoxi, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-(CH_2)_m-H$, $-(CH_2)_m-OC(=O)-(CH_2)_m-H$ o *tert*-butilo; y

cada R^9 es independientemente triazolilo, tetrazolilo, $-(CR^7R^{7a})_t-OH$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_t-OC(=O)-R^8$ o $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^8)_2$, con la condición de que cuando R^9 es $-(CR^7R^{7a})_t-OH$, R^3 es fenilo, furilo, imidazolilo, isoxazolilo,

oxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piranilo o triazinilo.

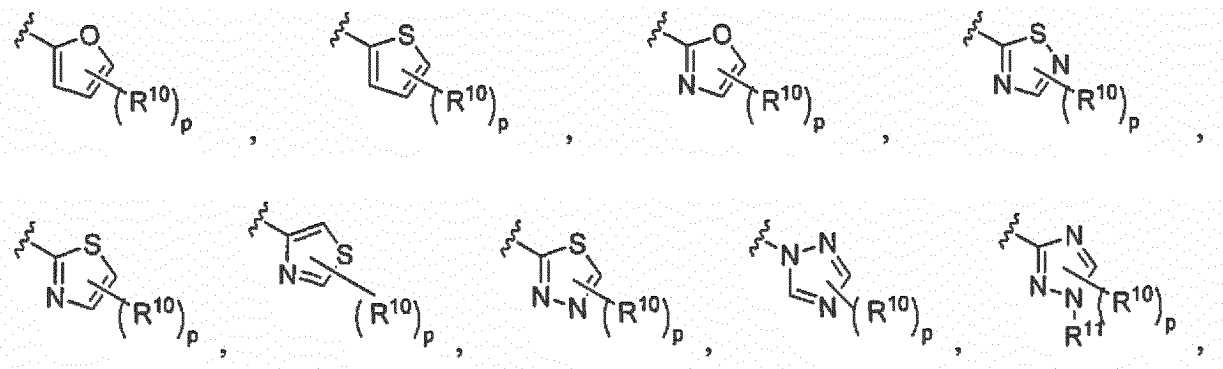
- En determinadas realizaciones, R^3 es C_{6-10} arilo o heteroarilo de 5-6 miembros, y opcionalmente, cada uno del heteroarilo y arilo está independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que son iguales o diferentes, en los que el sustituyente es H, F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, ciano, hidroxilo, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a}$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})_2$ o trifluorometilsulfonilo; cada R^{7a} y R^7 es independientemente H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_m-OH$ o $-(CH_2)_m-C(=O)O-R^8$; y cada R^{8a} y R^8 es independientemente H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , Boc-NH-alquilo- C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-(CH_2)_m-H$ o $-(CH_2)_m-OC(=O)-(CH_2)_m-H$.

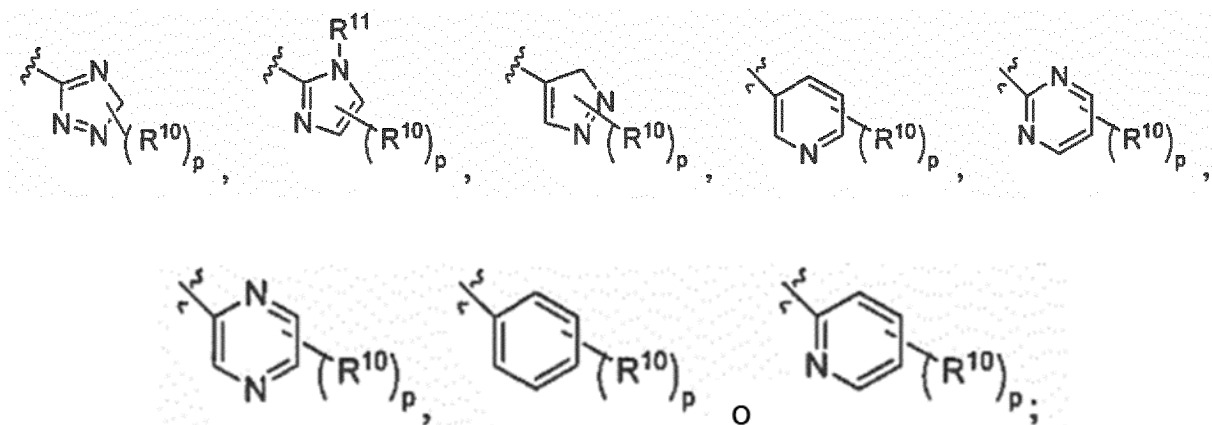
En otras realizaciones, R^3 tiene una de las siguientes fórmulas:



- en la que cada X^1 es independientemente O, S, NR^{11} o $CR^{12}R^{12a}$,
 cada X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 es independientemente N o CR^{12} ; en la que al menos tres o cuatro de X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 son N;
 cada R^{10} es independientemente H, F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, ciano, hidroxilo, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a}$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})_2$ o trifluorometilsulfonilo;
 cada R^{11} es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, trifluorometilo, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})_2$ o $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a}$;
 cada R^{12} y R^{12a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, ciano, hidroxilo, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a}$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})_2$ o trifluorometilsulfonilo;
 cada R^{7a} y R^7 es independientemente H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_m-OH$, haloalquilo C_{1-4} o $-(CH_2)_m-C(=O)O-R^8$;
 cada R^{8a} y R^8 es independientemente H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , Boc-NH-alquilo- C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-(CH_2)_m-H$ o $-(CH_2)_m-OC(=O)-(CH_2)_m-H$; y
 cada m es independientemente 0, 1 o 2.

- En otras realizaciones, R^3 tiene una de las siguientes fórmulas:





en la que cada R^{10} es independientemente H, F, Cl, metilo, etilo, ciano, hidroxilo, nitro, amino, metoxi, etoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a}$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})_2$ o trifluorometilsulfonilo;

cada R^{11} es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, trifluorometilo o $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a}$;

cada R^{7a} y R^7 es independientemente H, metilo, etilo, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-R^8$ o propilo;

cada R^8 y R^{8a} es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 2-metilpropilo, 1-metilpropilo, aminometilo, 1-amino-2-metilpropilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-aminobutilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo, Boc-NH-metilo, 1-Boc-NH-2-metilpropilo, 1-Boc-NH-etilo, 2-Boc-NH-etilo, 1-Boc-NH-butilo, 1-Boc-NH-propilo, 2-Boc-NH-propilo, metoxi, etoxi, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-(CH_2)_m-H$, $-(CH_2)_m-OC(=O)-(CH_2)_m-H$ o *tert*-butilo; y

cada p es independientemente 0, 1, 2 o 3.

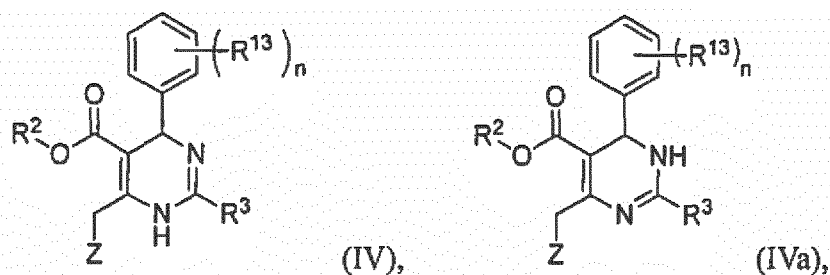
En determinadas realizaciones, R^1 es arilo C_{6-10} , y el arilo está independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que son iguales o diferentes, en los que el sustituyente es H, F, Cl, Br, ciano, metilo, etilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, nitro, 4-(trifluorometil)fenilo, 3,5-*bis*(trifluorometil)fenilo o trifluorometilo;

R^2 es H, o alquilo C_{1-4} ; y

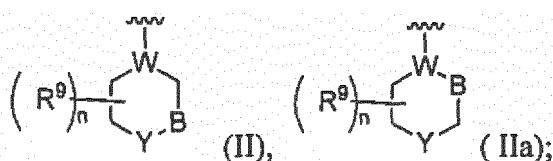
R^5 es H, o alquilo C_{1-4} .

En otras realizaciones, R^1 es fenilo o a fenilo sustituido con uno o más sustituyentes que son iguales o diferentes, en los que el sustituyente es H, F, Cl, Br, nitro, 4-(trifluorometil)fenilo, 3,5-*bis*(trifluorometil)fenilo o trifluorometilo.

En determinadas realizaciones, la Fórmula (IV) o (IVa) es



o un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero, un hidrato, un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Z tiene la Fórmula (II) o (IIa):



en la que cada B es $-CR^7R^{7a}-$;

cada W es N;

cada Y es -O-;

5 cada R² es H, o alquilo C₁₋₄;

10 cada R³ es C₆₋₁₀ arilo o heteroarilo de 5-6 miembros, y opcionalmente, cada uno del heteroarilo y arilo está independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que son iguales o diferentes, en los que el sustituyente es H, F, Cl, metilo, etilo, propilo, ciano, trifluorometilo, metoxi, -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})₂ o -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a};

cada R^{7a} y R⁷ es independientemente H, -(CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-C(=O)O-R⁸ o C₁₋₄ alquilo;

15 cada R⁸ y R^{8a} es independientemente H, aminoalquilo C₁₋₄, Boc-NH-alquilo-C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -(CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-C(=O)O-(CH₂)_m-H, -(CHC₂)_m-OC(=O)-(CH₂)_m-H o alquilo C₁₋₆;

20 cada R⁹ es independientemente triazolilo, tetrazolilo, -(CR⁷R^{7a})_t-OH, -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-(CR⁷R^{7a})_m-OC(=O)O-R⁸, -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-R⁸, -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-(CR⁷R^{7a})_m-OC(=O)-R⁸, -(CR⁷R^{7a})_t-CO(=O)-R⁸ o -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-(CR⁷R^{7a})_m-OC(=O)-R⁸, -(CR⁷R^{7a})_t-OC(=O)-R⁸ o -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)N(R⁸)₂, con la condición de que cuando R⁹ es -(CR⁷R^{7a})_t-OH, R³ es arilo C₆₋₁₀, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piranilo o triazinilo;

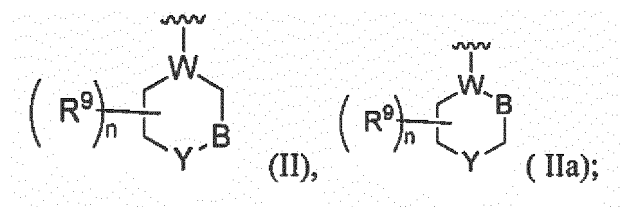
25 cada R¹³ es independientemente H, F, Cl, Br, ciano, nitro, 4-(trifluorometil)fenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo o trifluorometilo;

cada n es independientemente 1 o 2;

cada t es independientemente 1, 2, 3 o 4; y

30 cada m es independientemente 0, 1 o 2.

En determinadas realizaciones, Z tiene la Fórmula (II) o (IIa):



35 en la que cada B es -CR⁷R^{7a}-;

cada W es N;

40 cada Y es -O-;

cada R^{7a} y R⁷ es independientemente H, metilo, -(CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-C(=O)O-R⁸, etilo o propilo;

45 cada R⁸ es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, aminometilo, 1-amino-2-metilpropilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-aminobutilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo, Boc-NH-metilo, 1-Boc-NH-2-metilpropilo, 1-Boc-NH-etilo, 2-Boc-NH-etilo, 1-Boc-NH-butilo, 1-Boc-NH-propilo, 2-Boc-NH-propilo, metoxi, etoxi, -(CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-C(=O)O-(CH₂)_m-H o -(CH₂)_m-OC(=O)-(CH₂)_m-H;

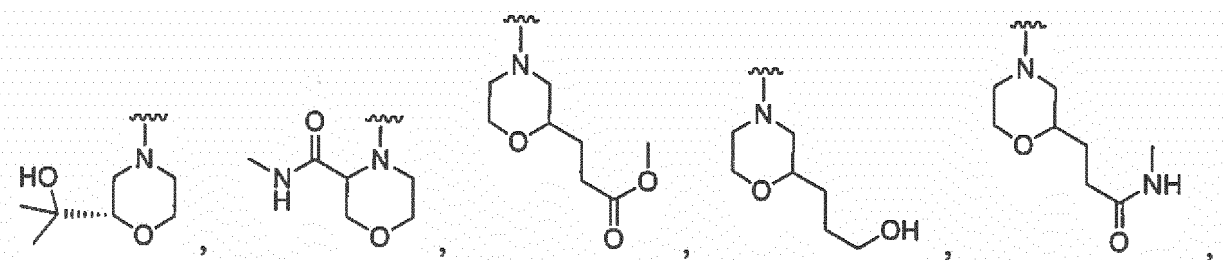
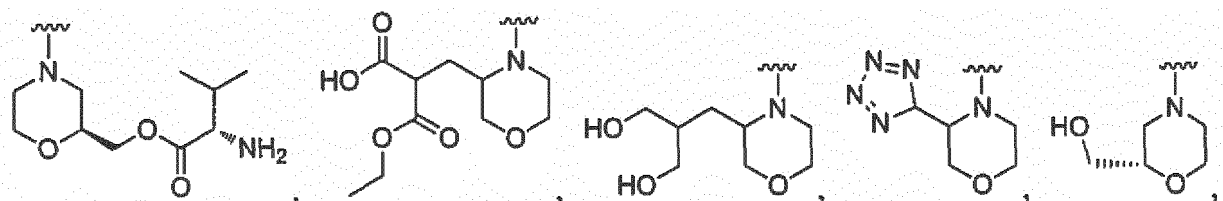
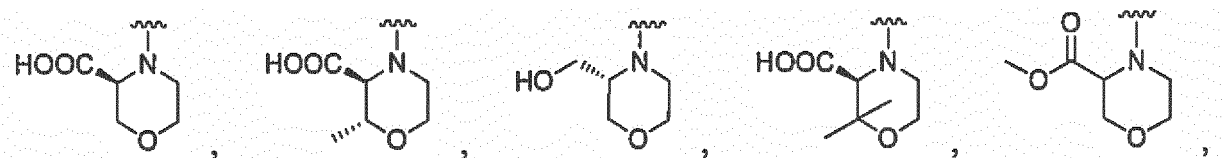
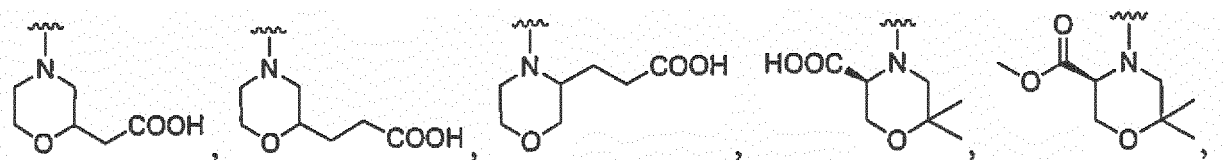
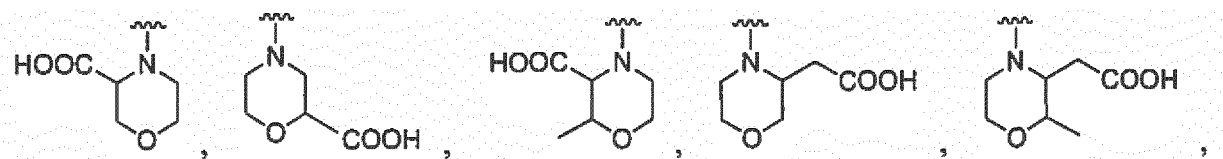
50 cada R^{8a} es independientemente H, metilo, etilo, isopropilo o propilo;

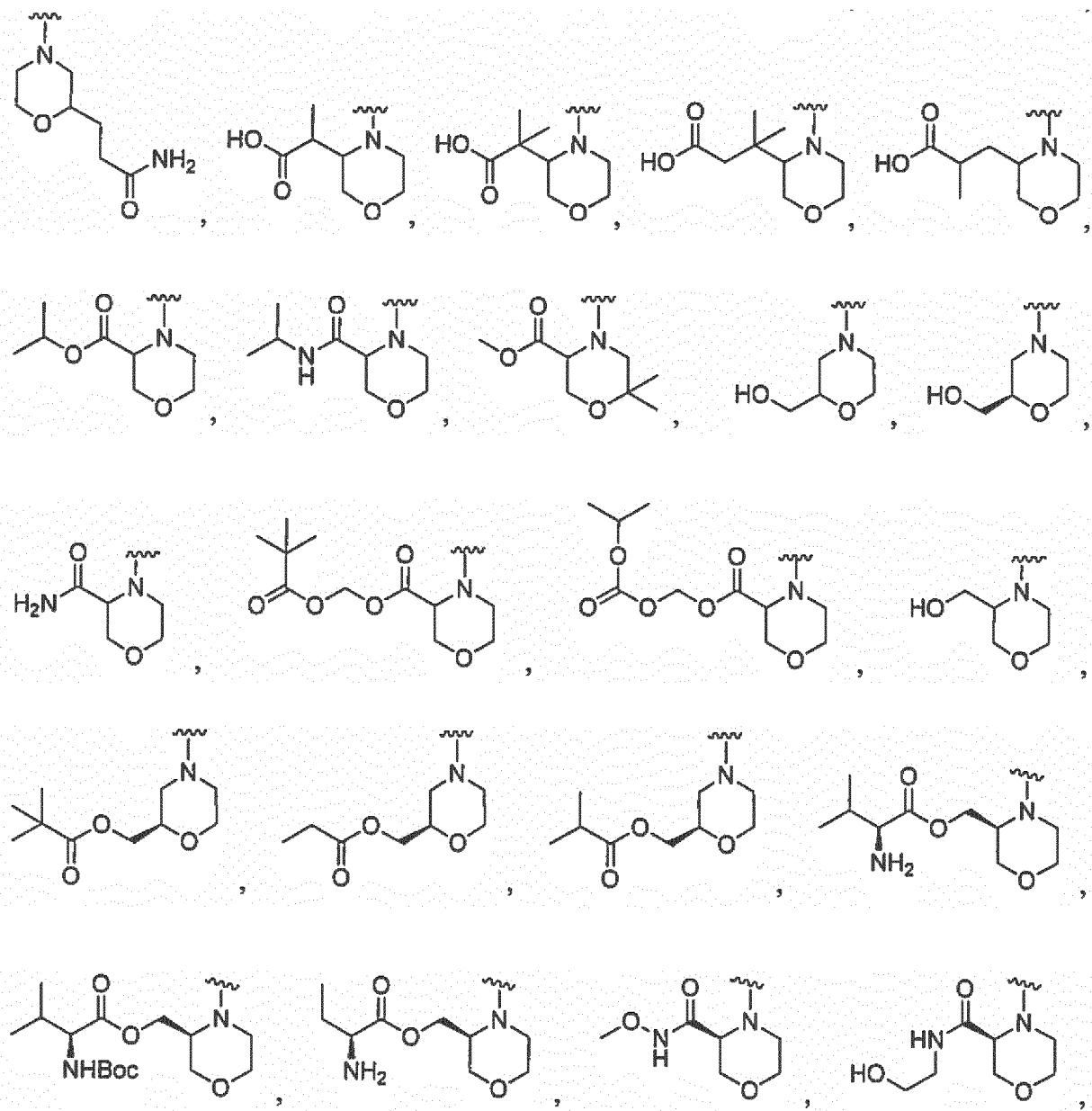
55 cada R⁹ es independientemente -(CR⁷R^{7a})_t-OH, -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-R⁸, -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-(CR⁷R^{7a})_m-OC(=O)O-R⁸, -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-(CR⁷R^{7a})_m-OC(=O)-R⁸, -(CR⁷R^{7a})_t-OC(=O)-R⁸, triazolilo, tetrazolilo o -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})₂, con la condición de que cuando R⁹ es -(CR⁷R^{7a})_t-OH, R³ es fenilo, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piranilo o triazinilo;

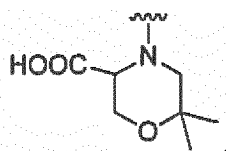
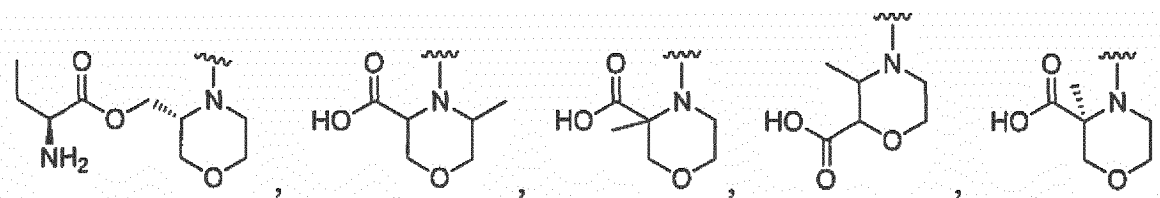
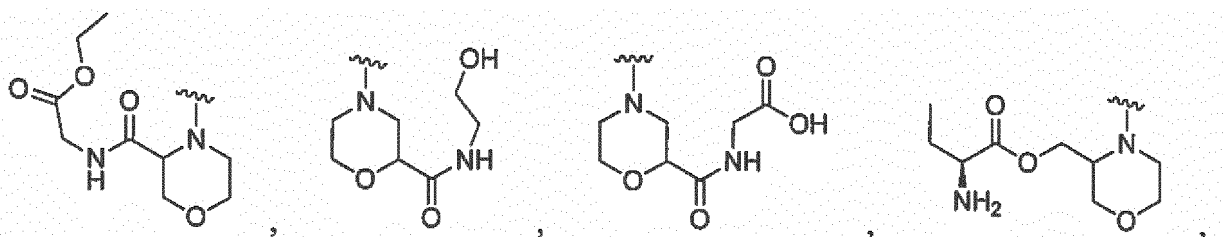
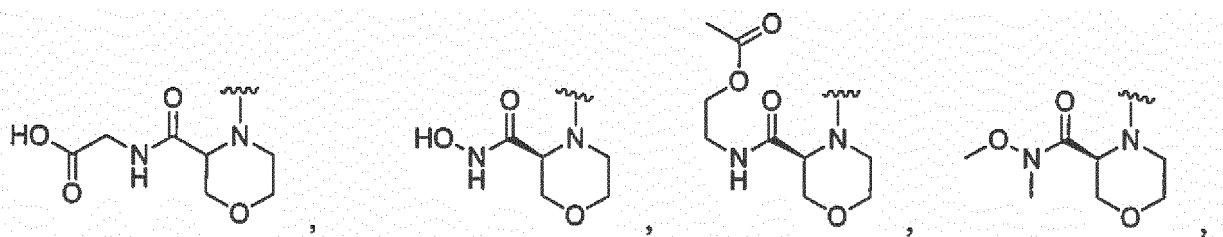
cada m es independientemente 0, 1 o 2; y

cada t es independientemente 1, 2, 3 o 4.

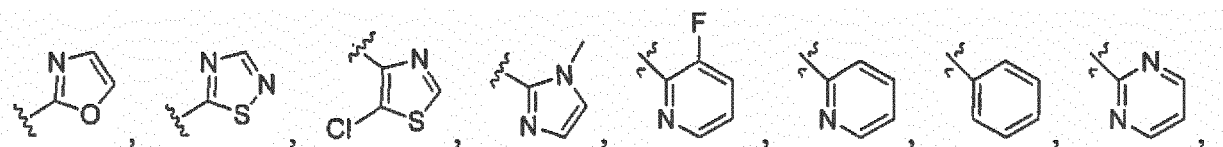
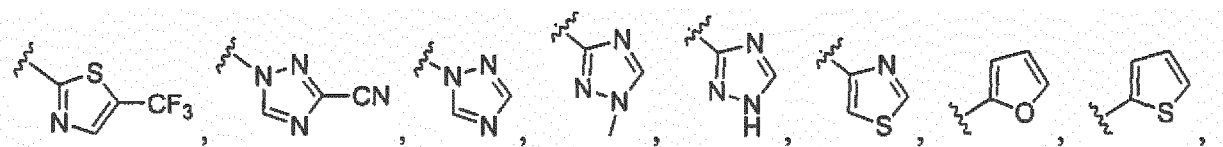
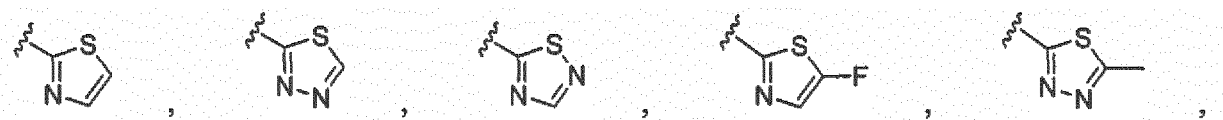
En otras realizaciones, Z es:

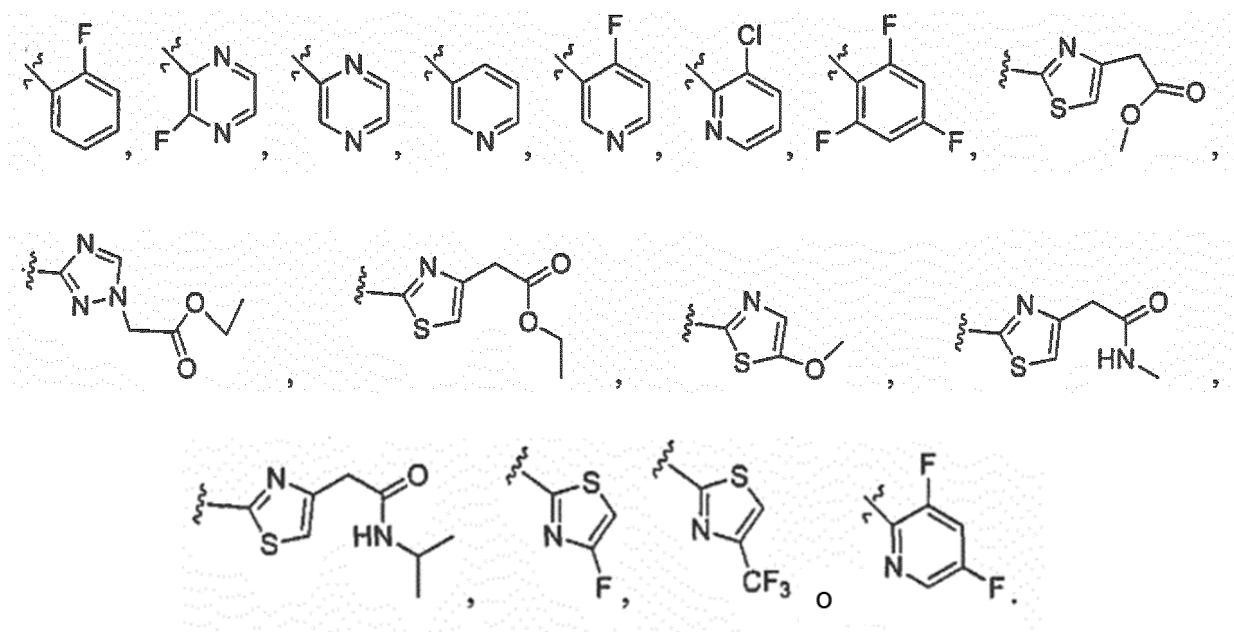




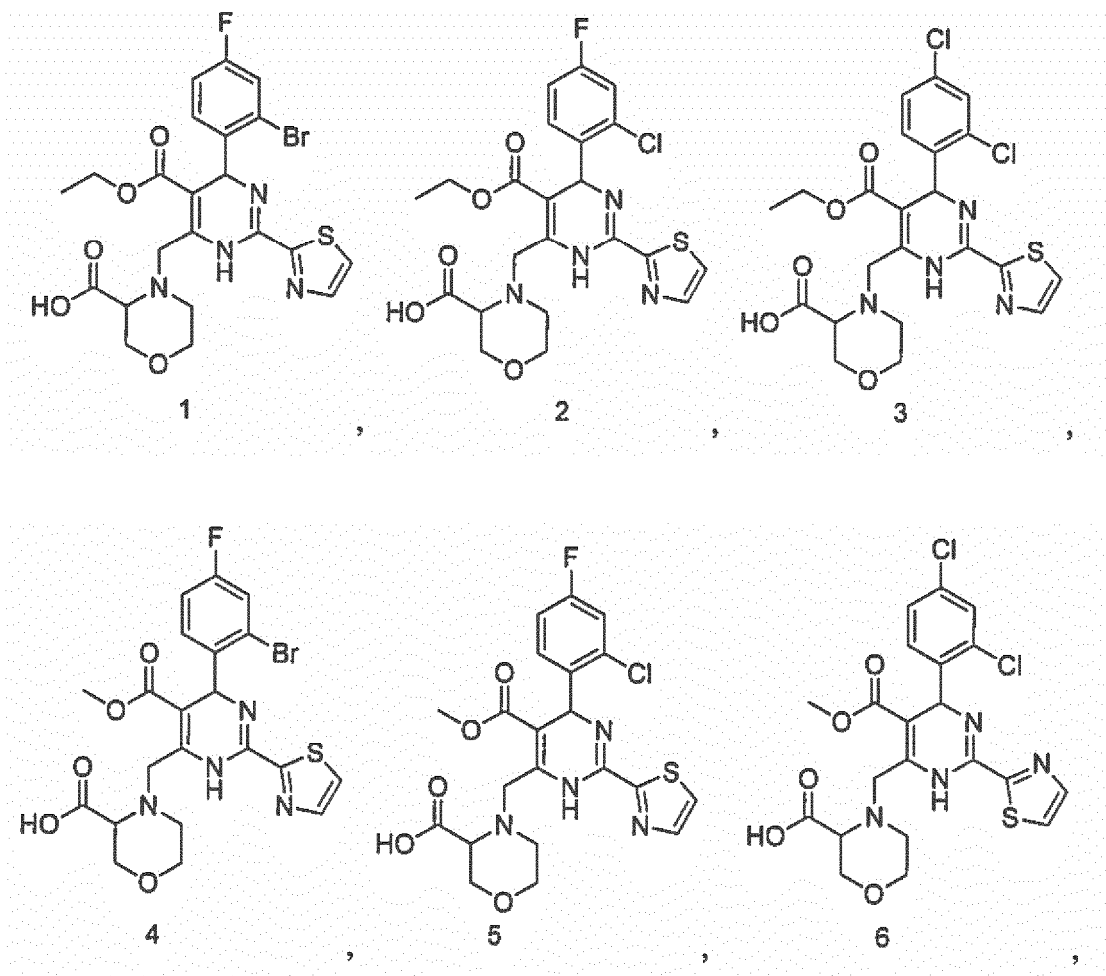


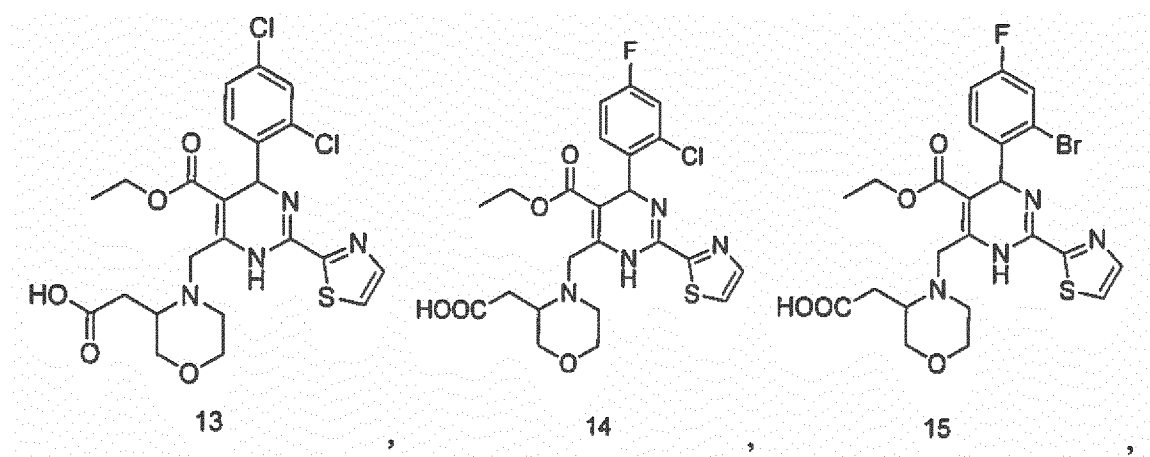
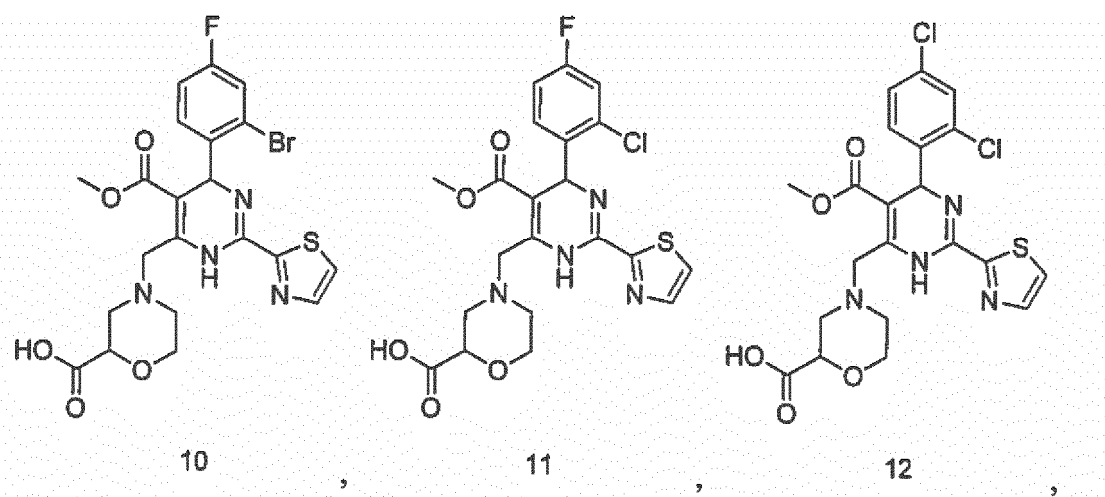
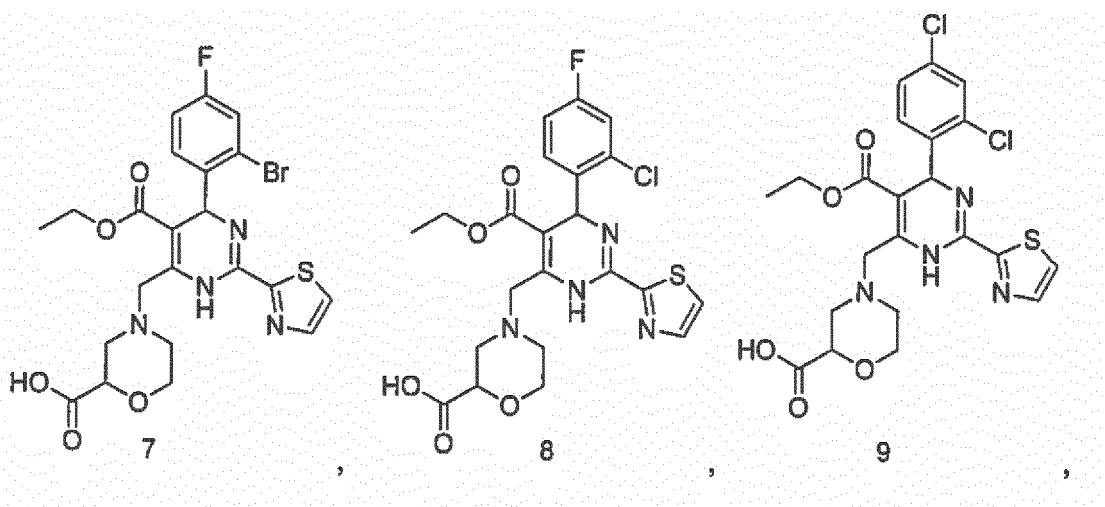
En determinadas realizaciones, cada R³ es independientemente:

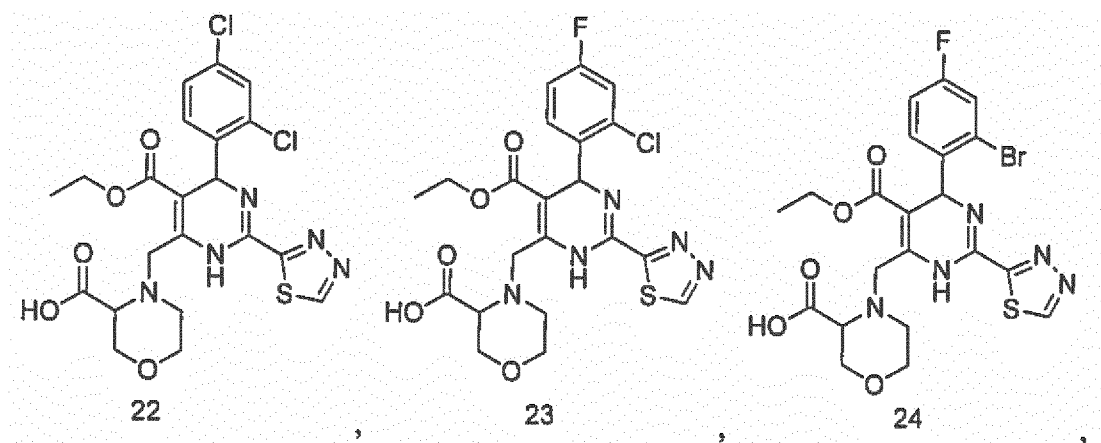
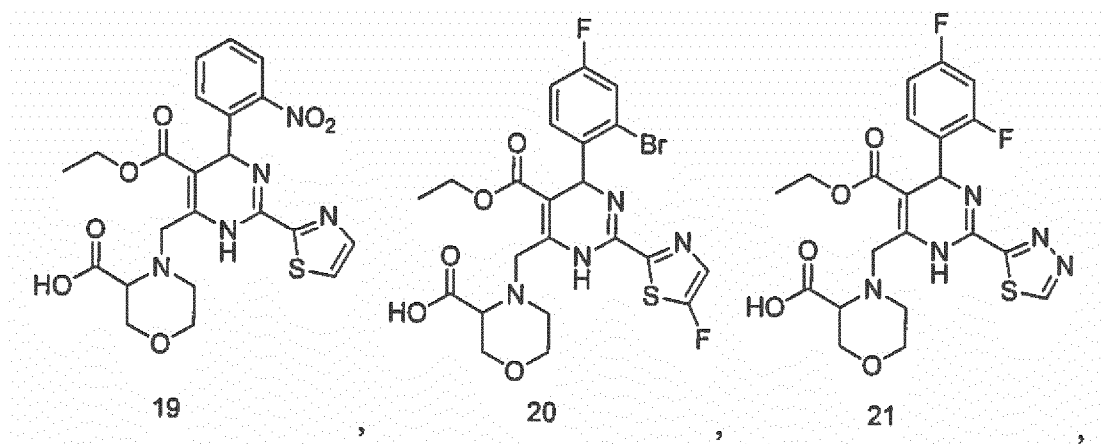
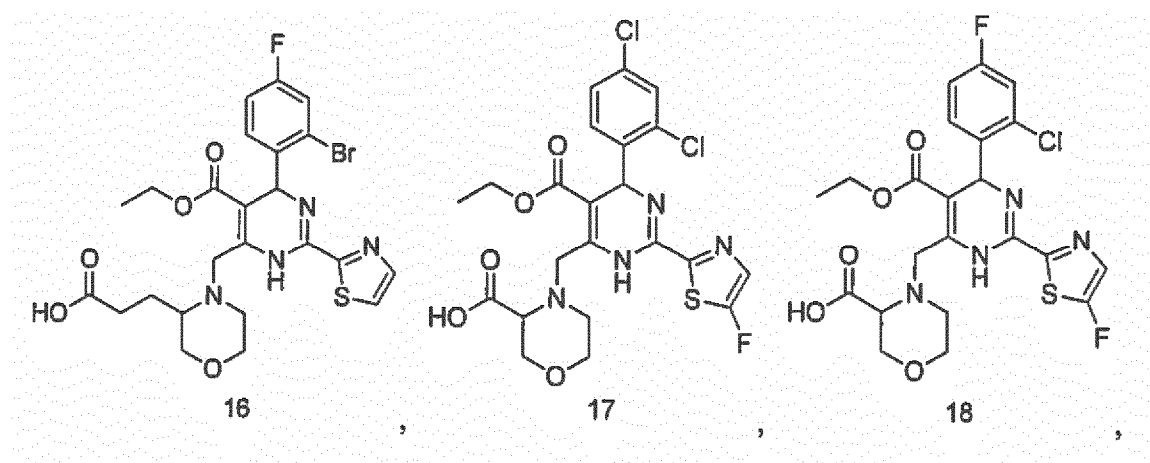


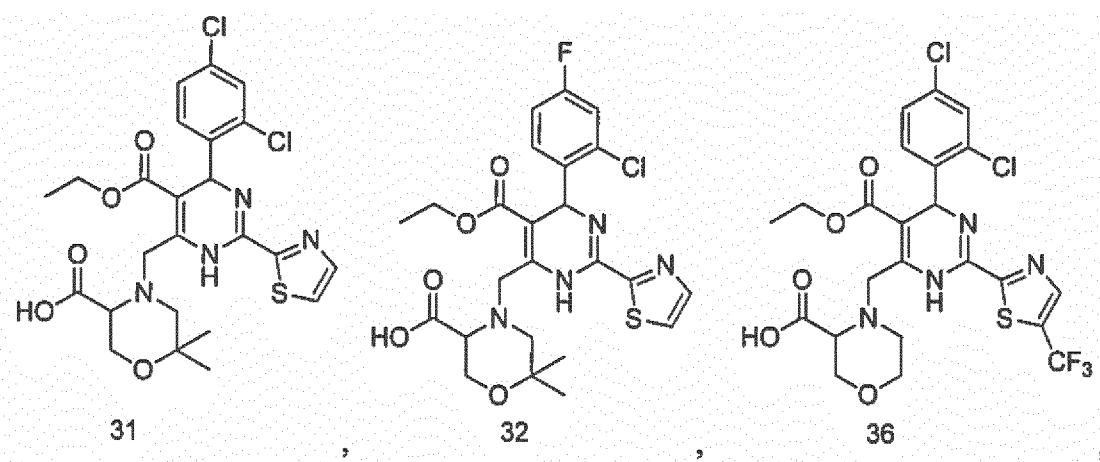
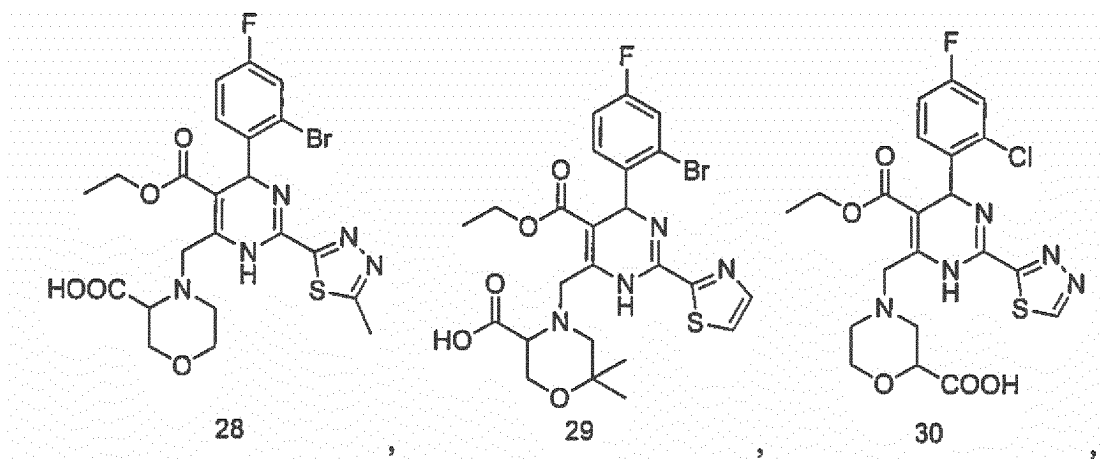
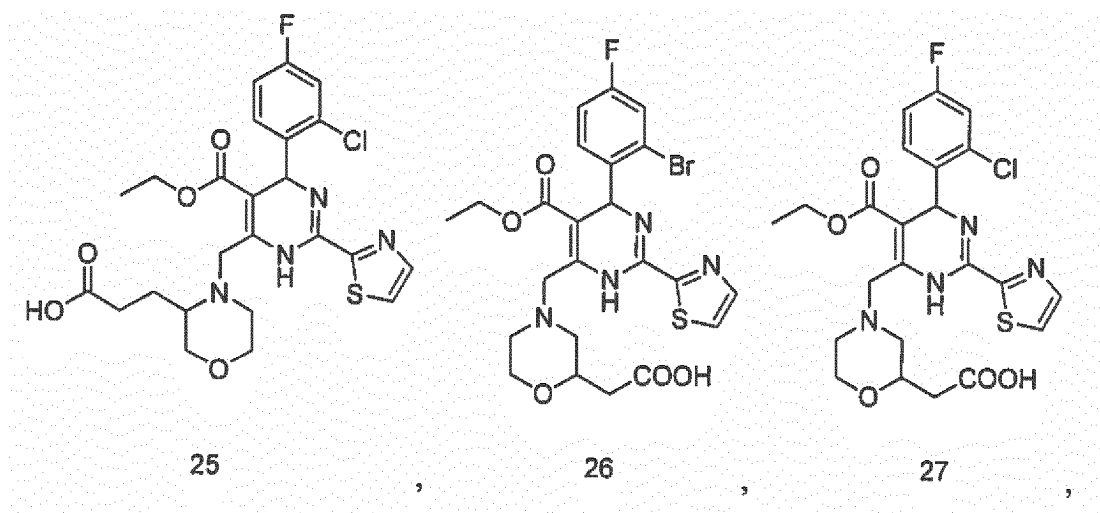


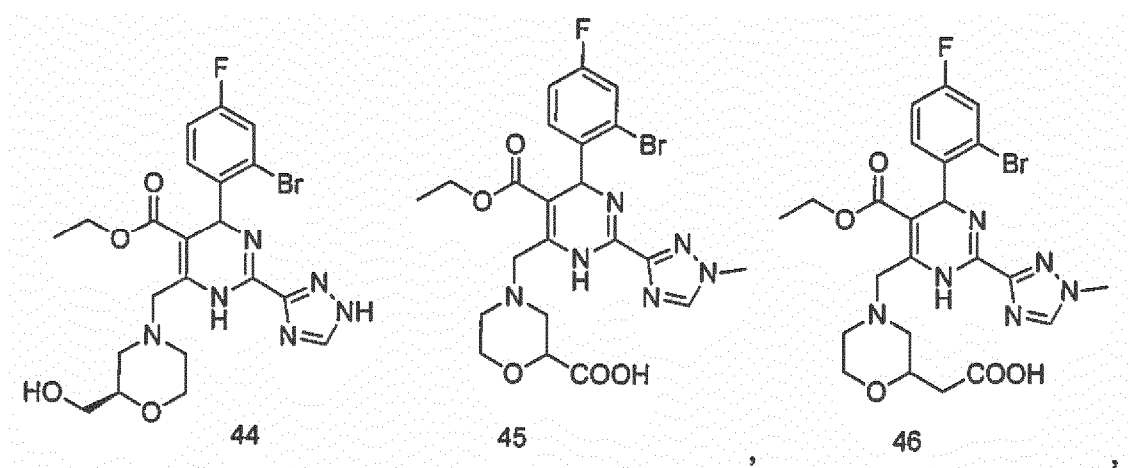
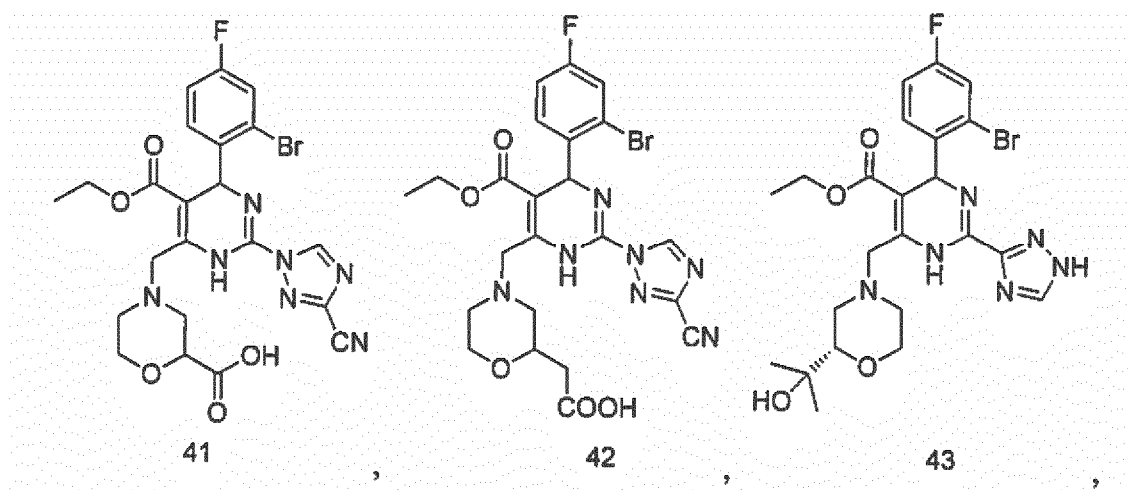
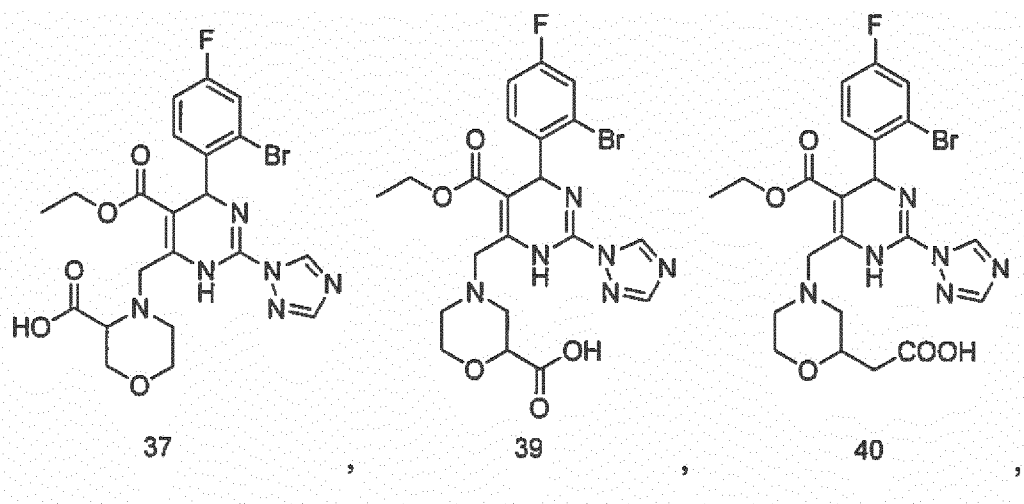
En otro aspecto, se proporciona en el presente documento uno de los siguientes compuestos, o un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero, un hidrato, un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y no se limita a:

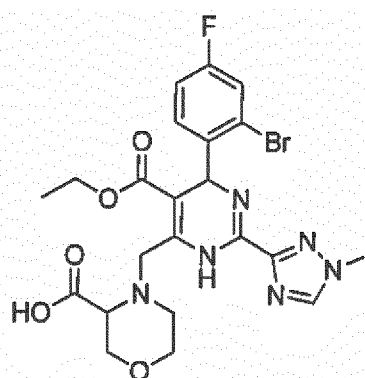




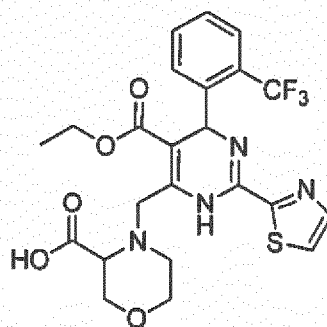




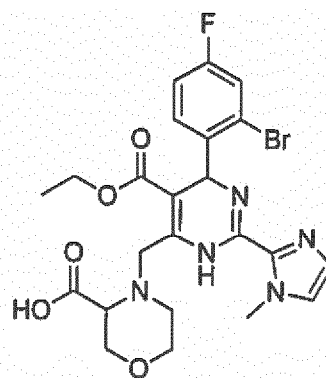




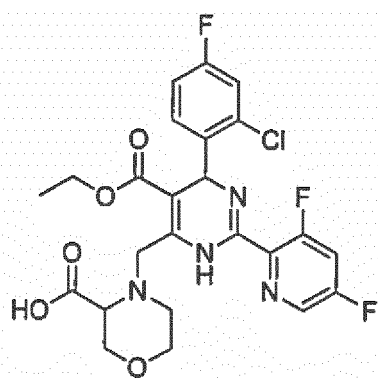
47



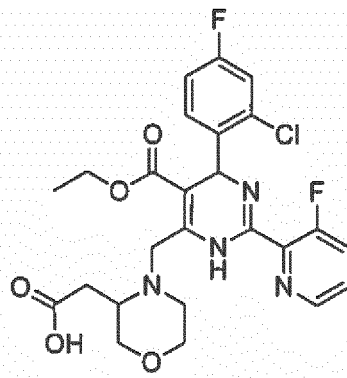
48



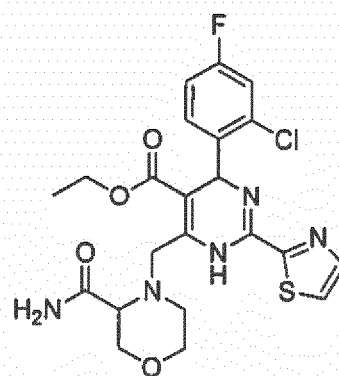
49



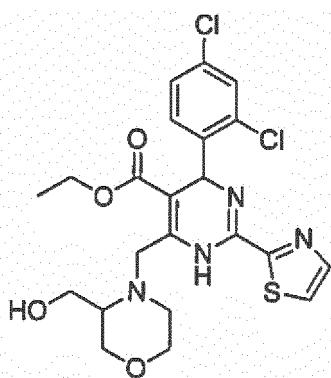
50



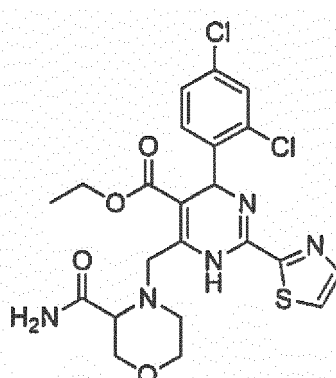
51



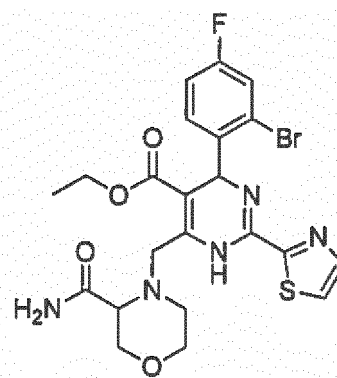
52



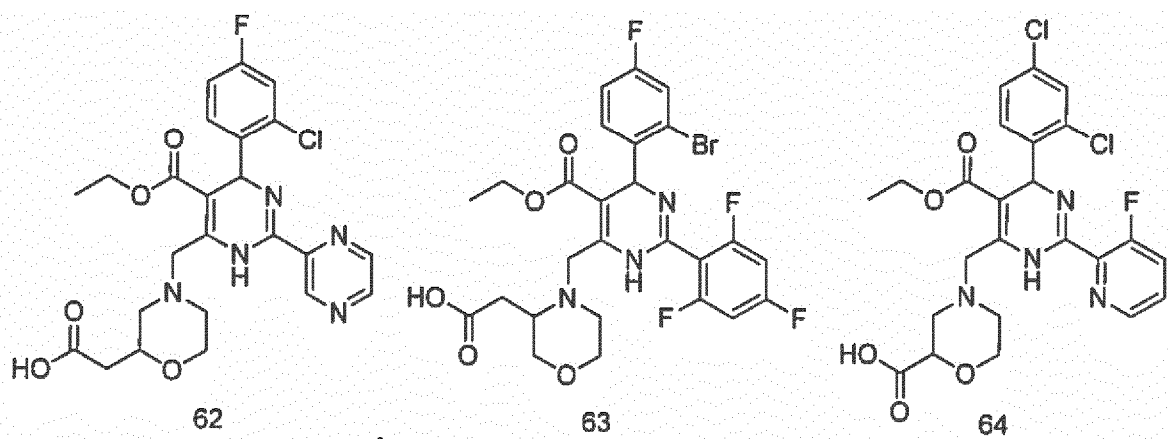
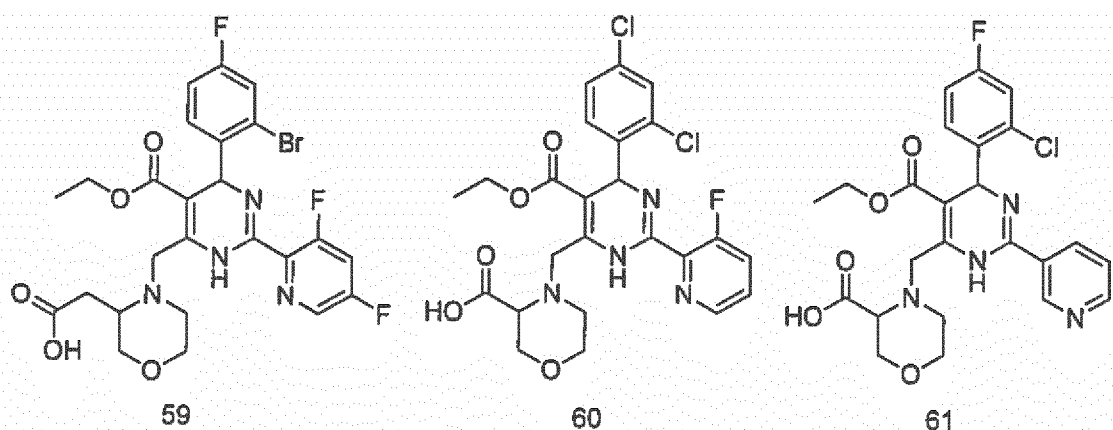
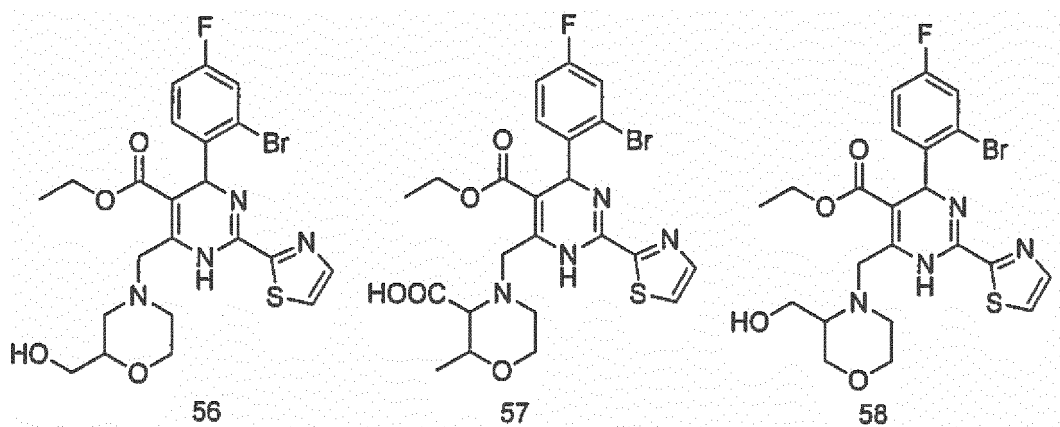
53

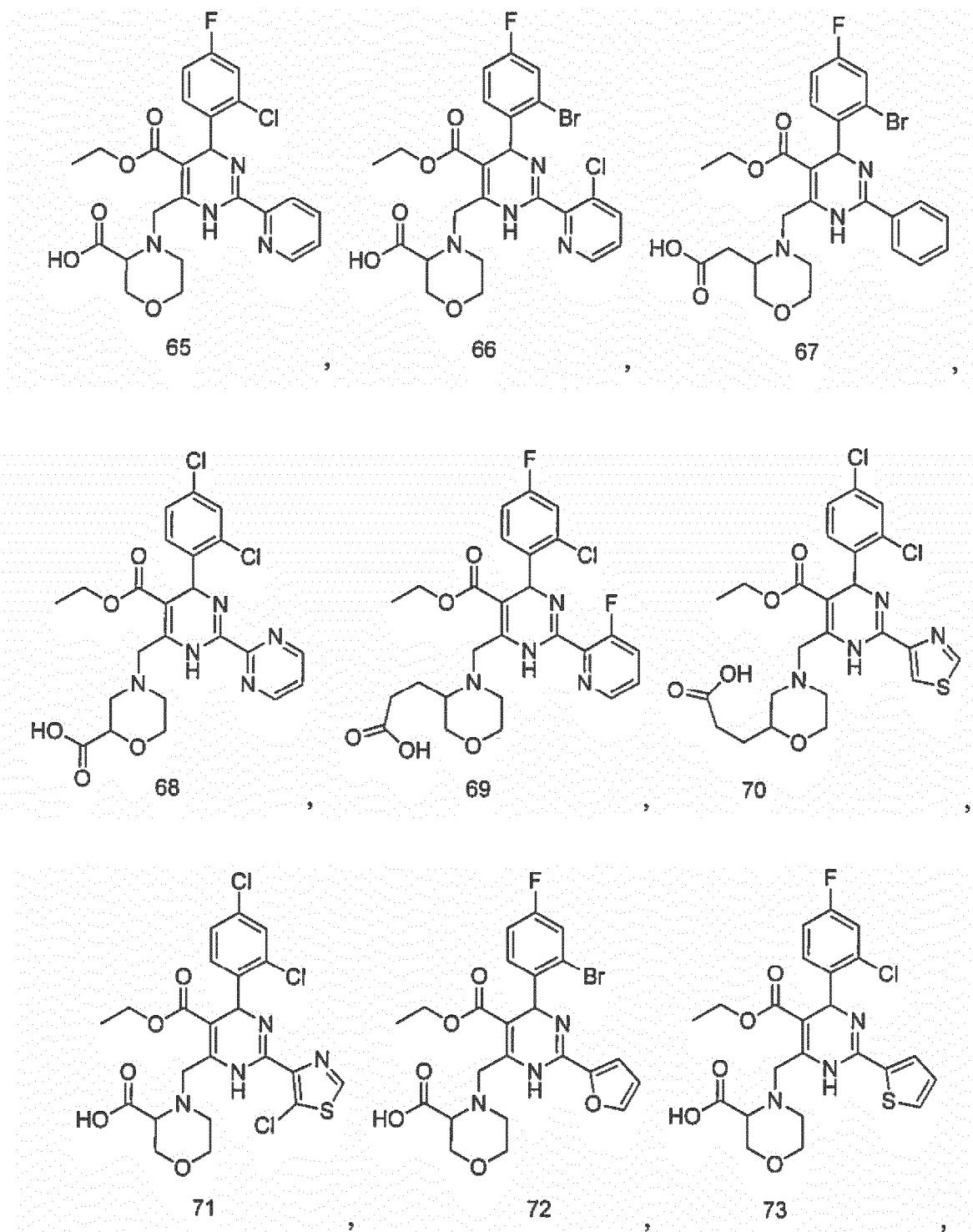


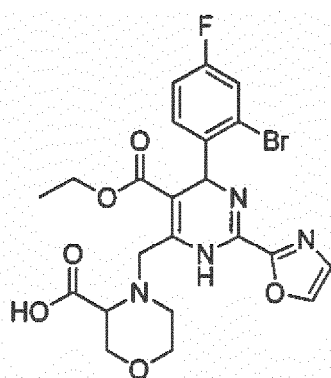
54



55

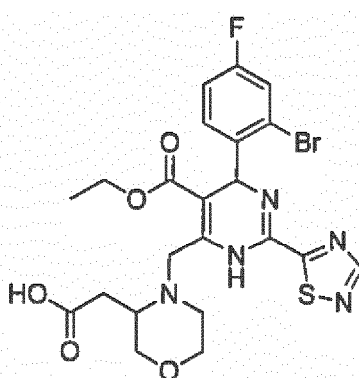






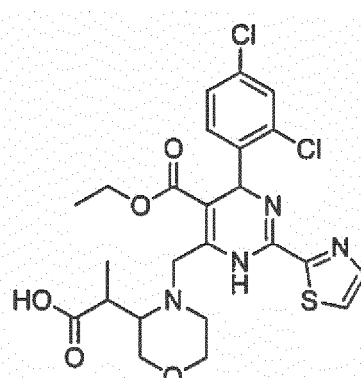
74

,



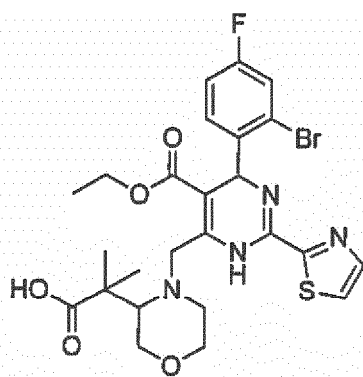
75

,



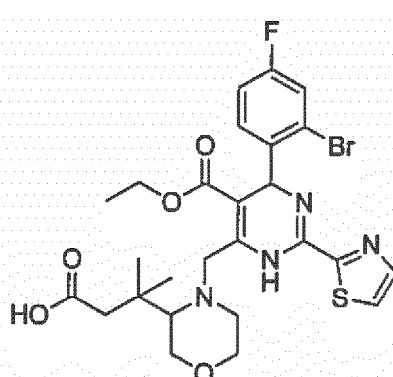
77

,



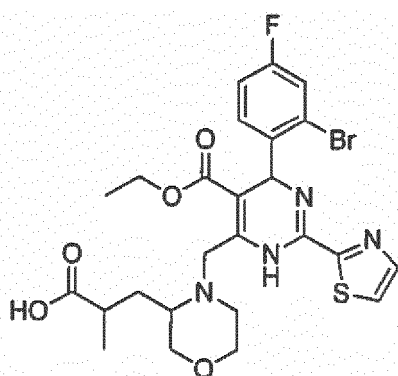
78

,



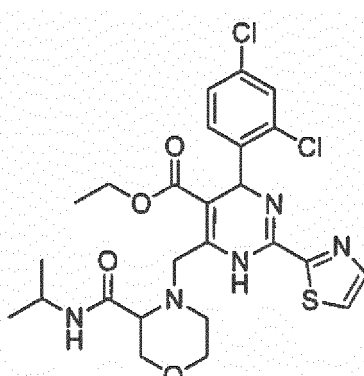
79

,



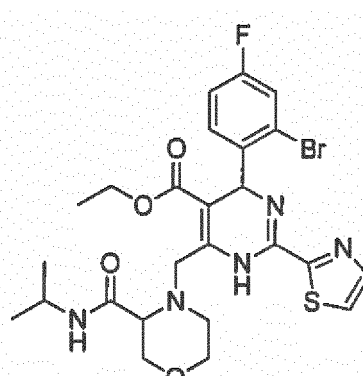
80

,



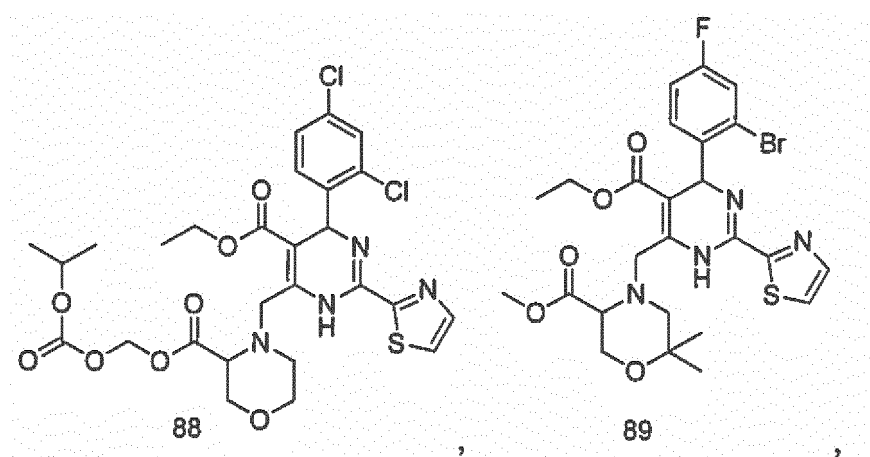
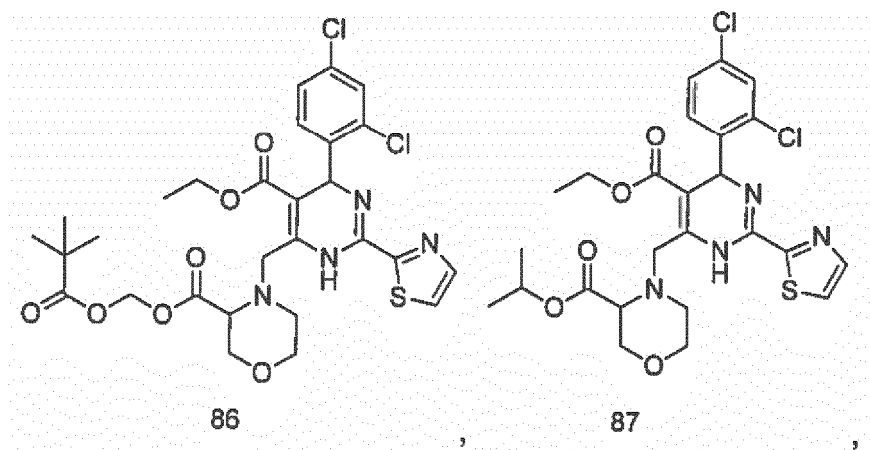
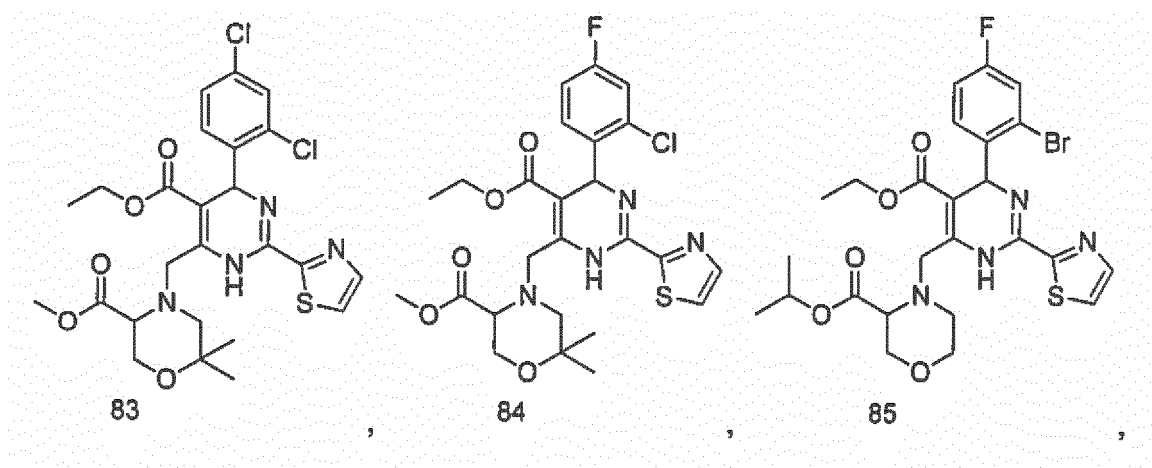
81

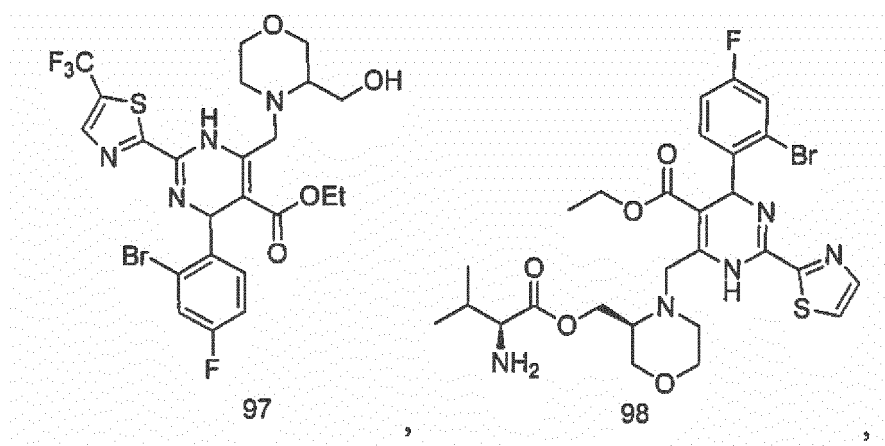
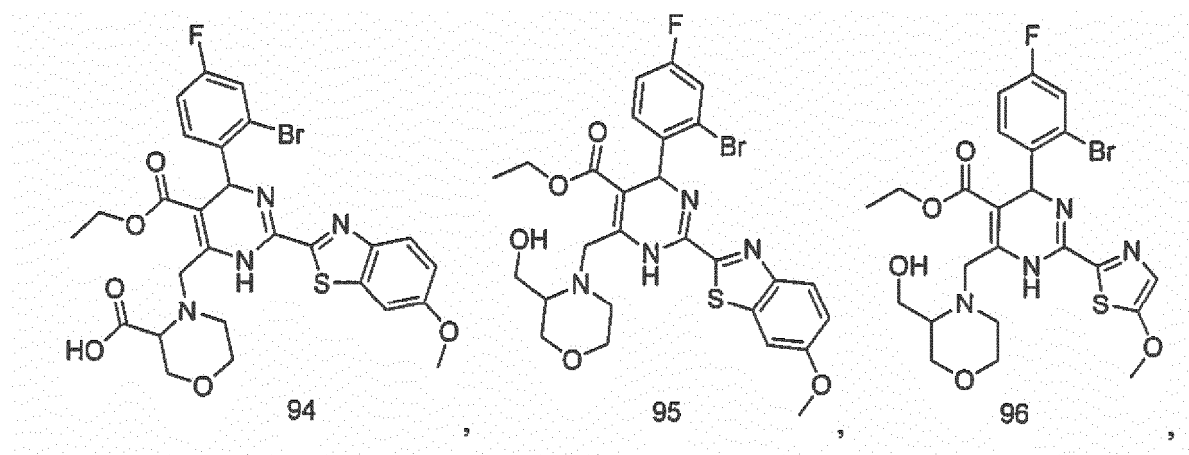
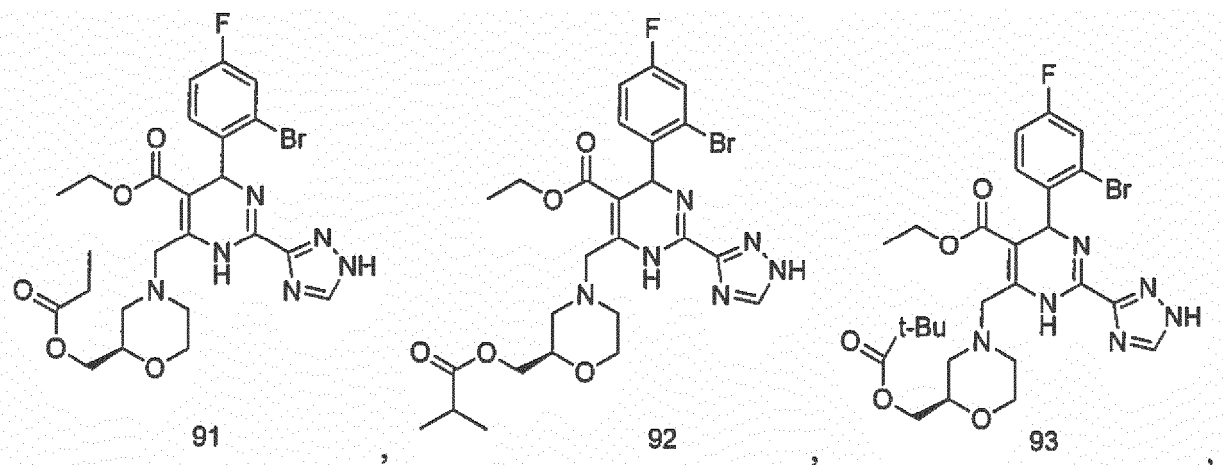
,

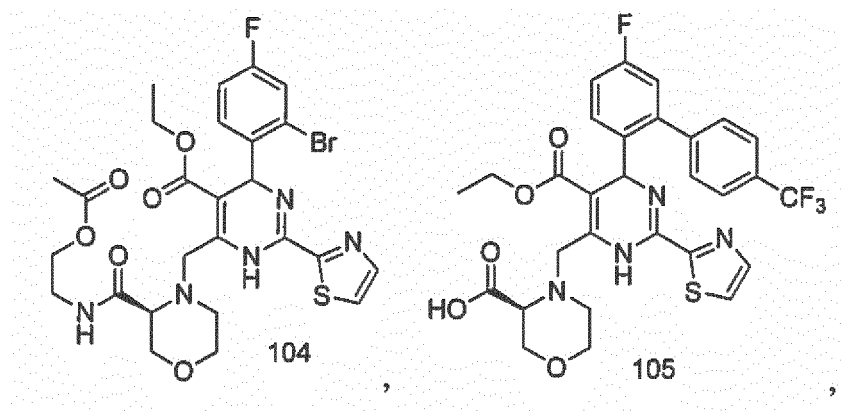
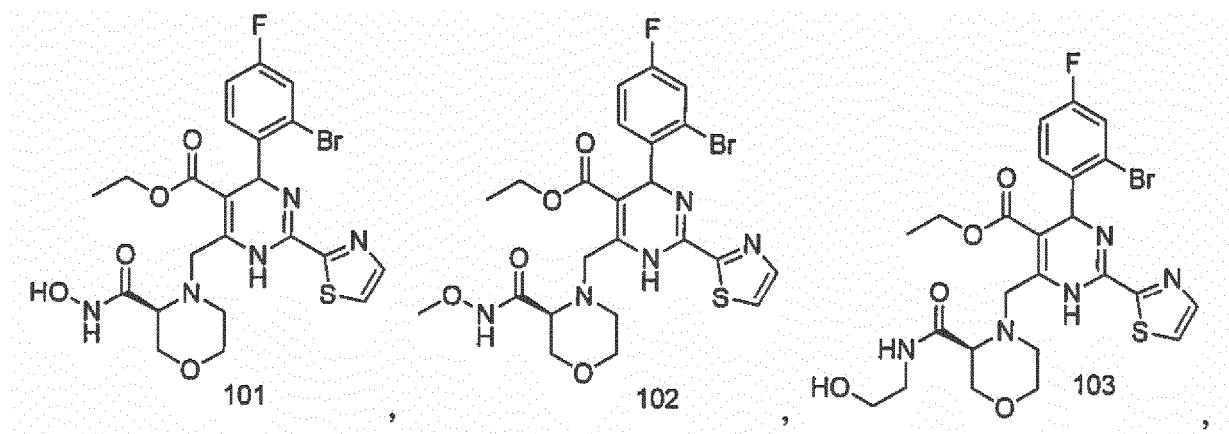
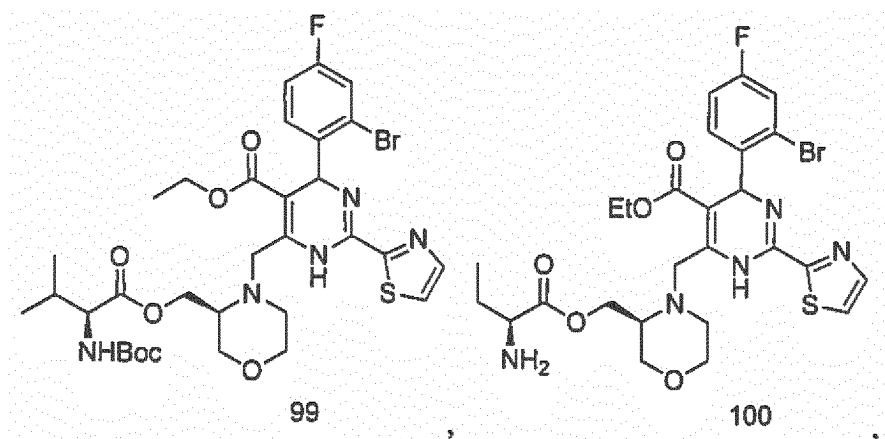


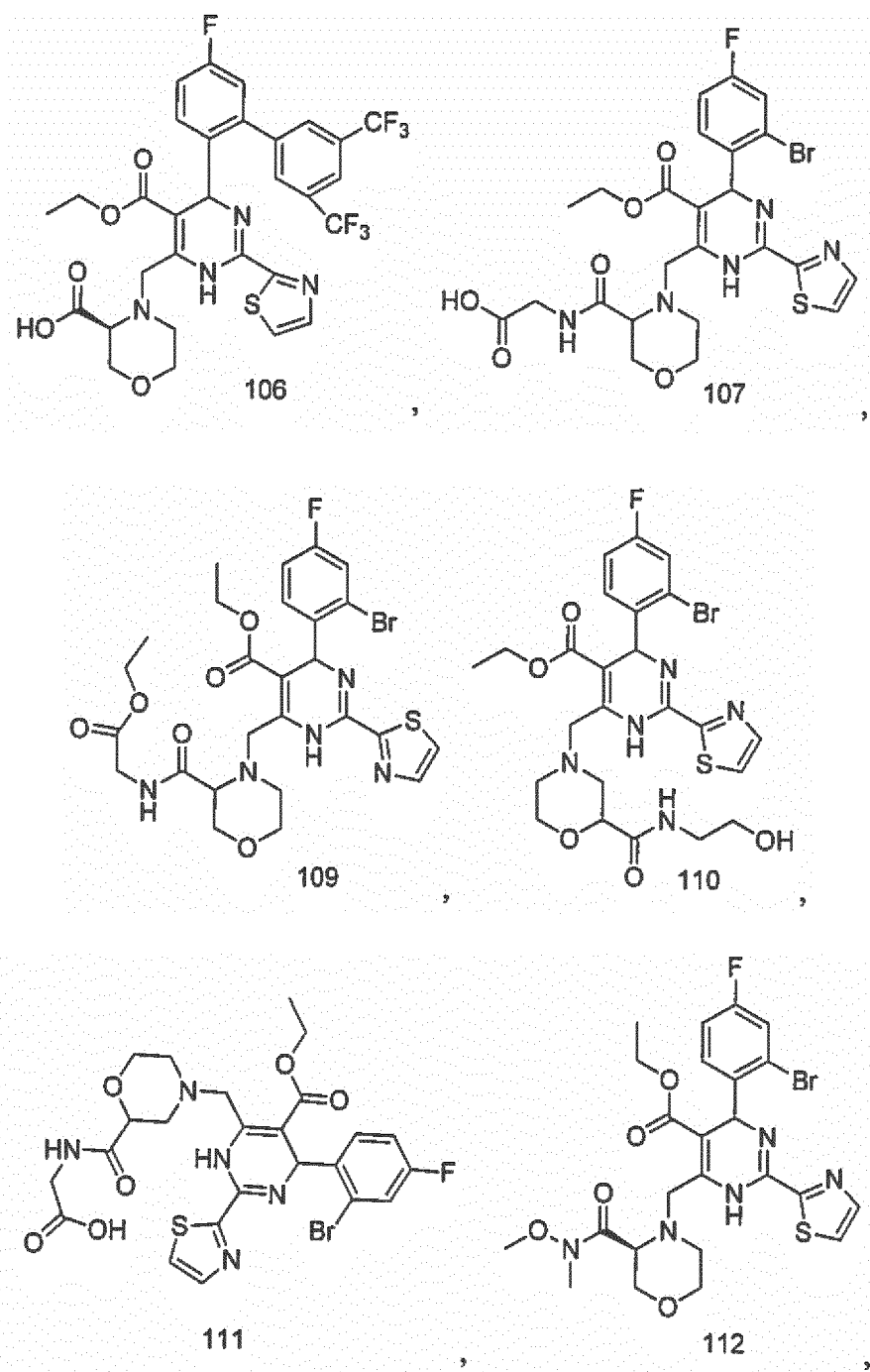
82

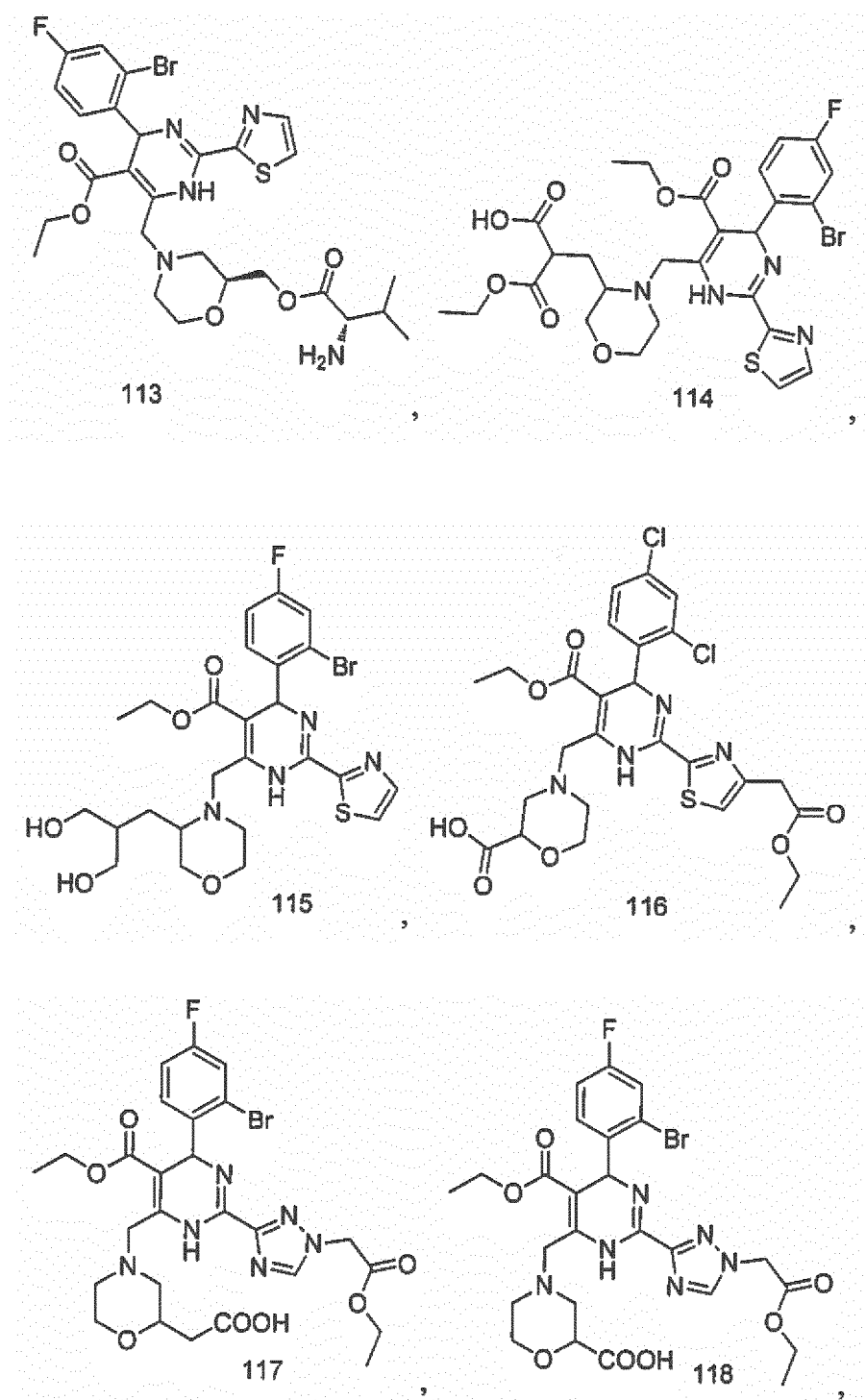
,

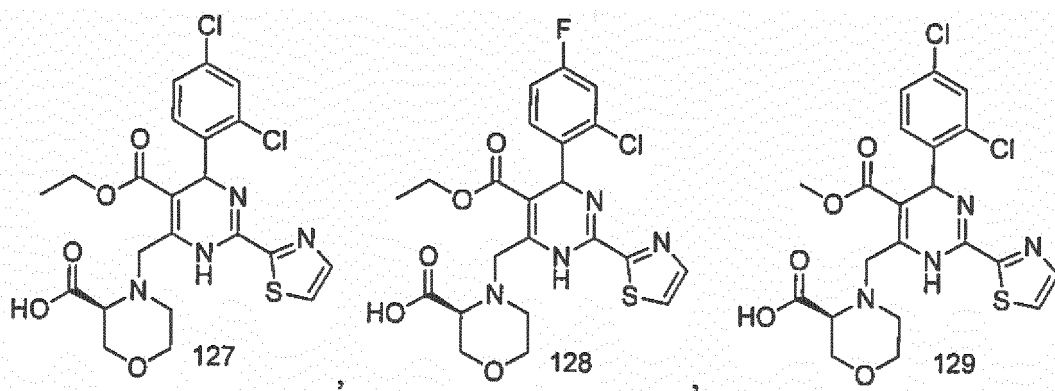
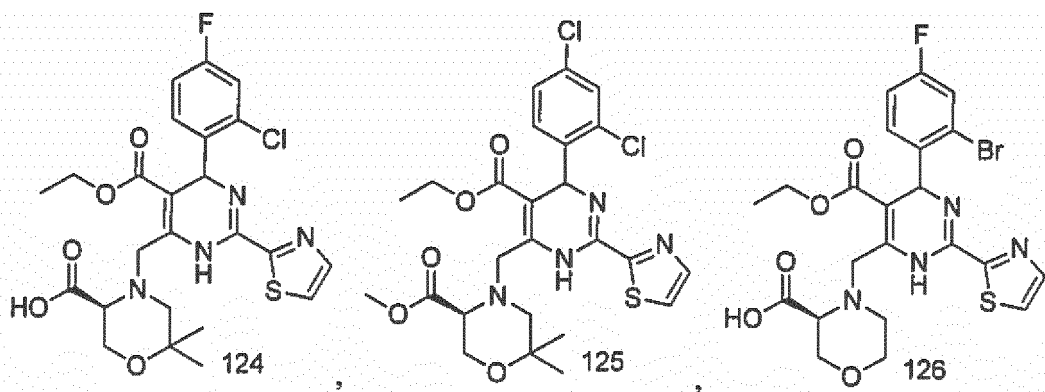
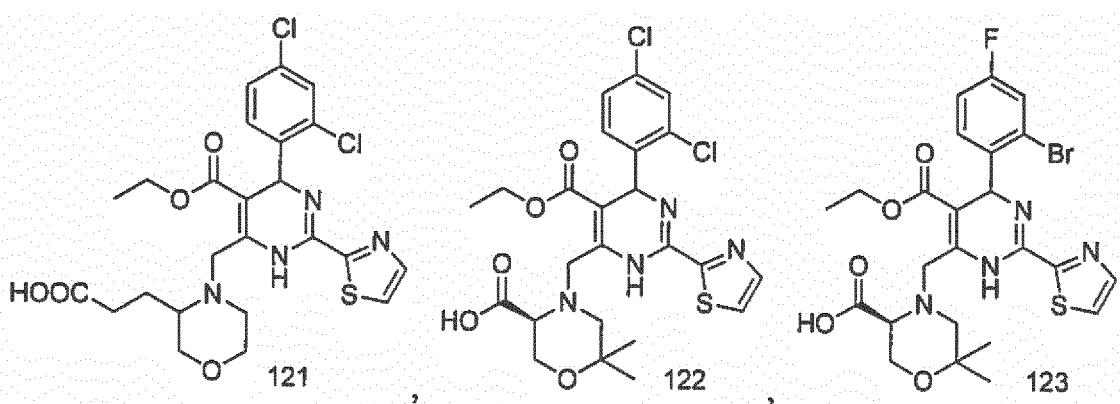
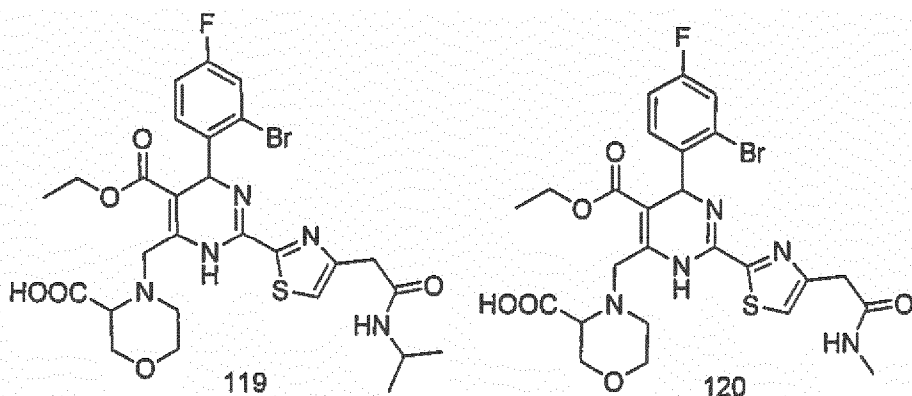


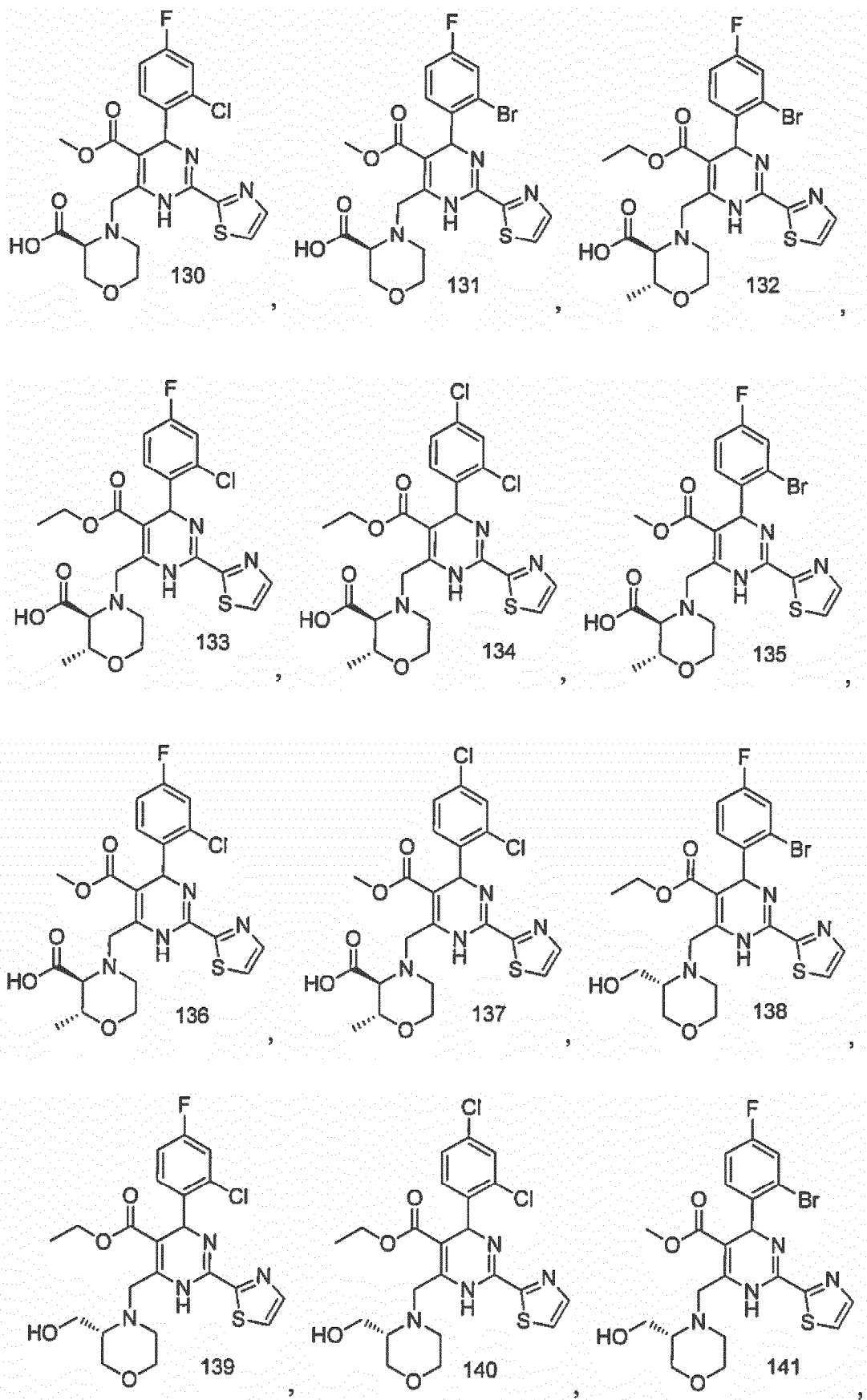


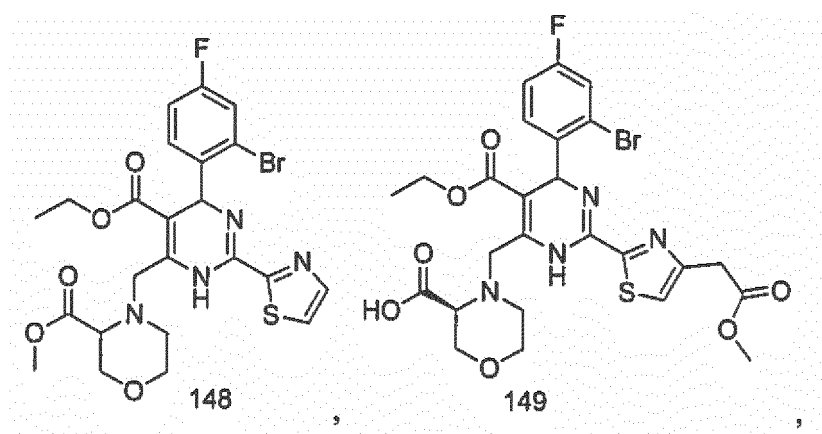
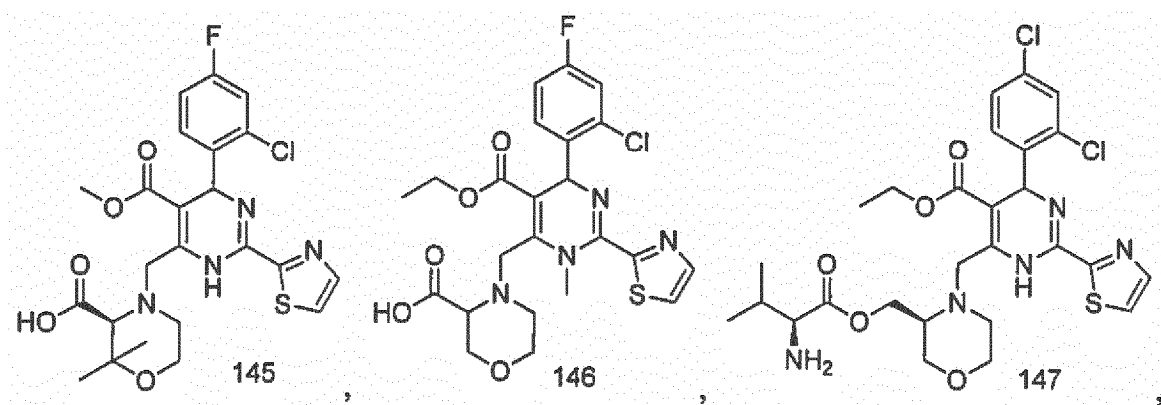
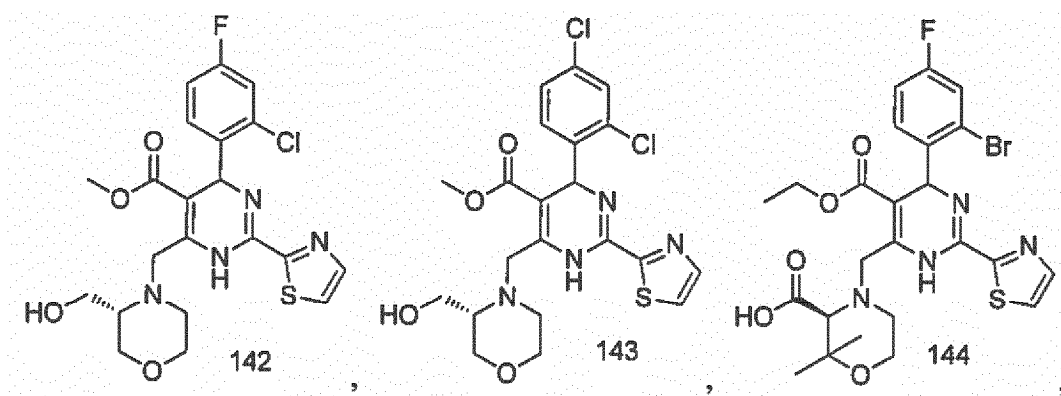


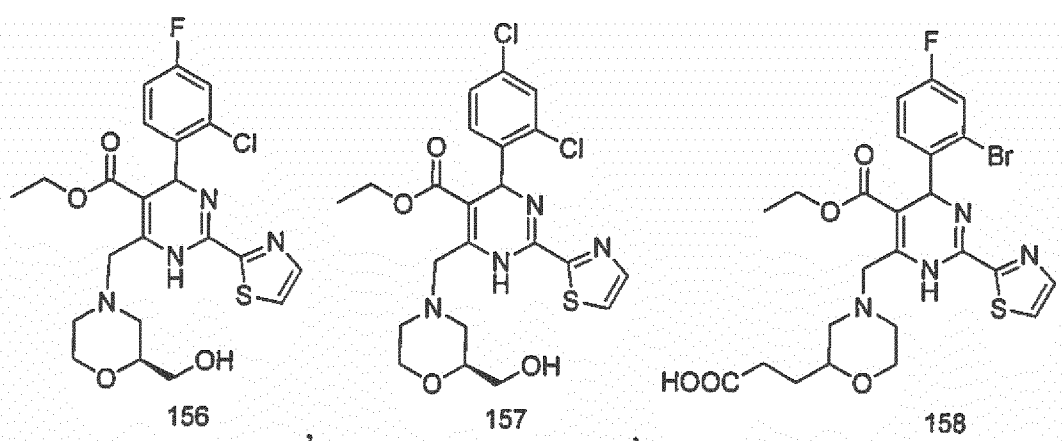
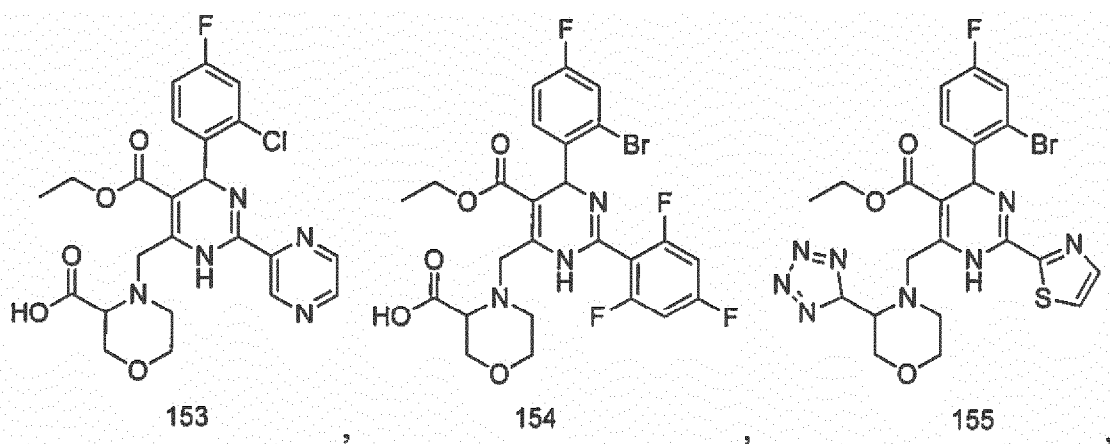
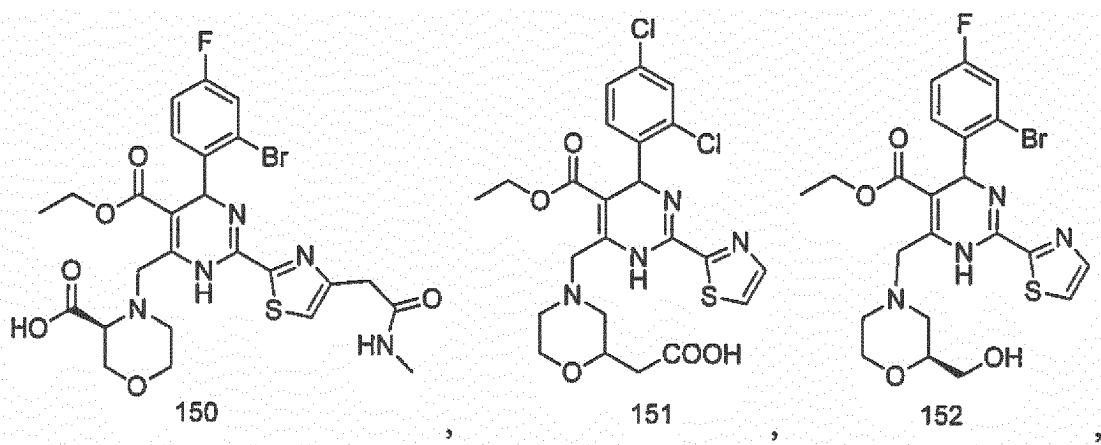


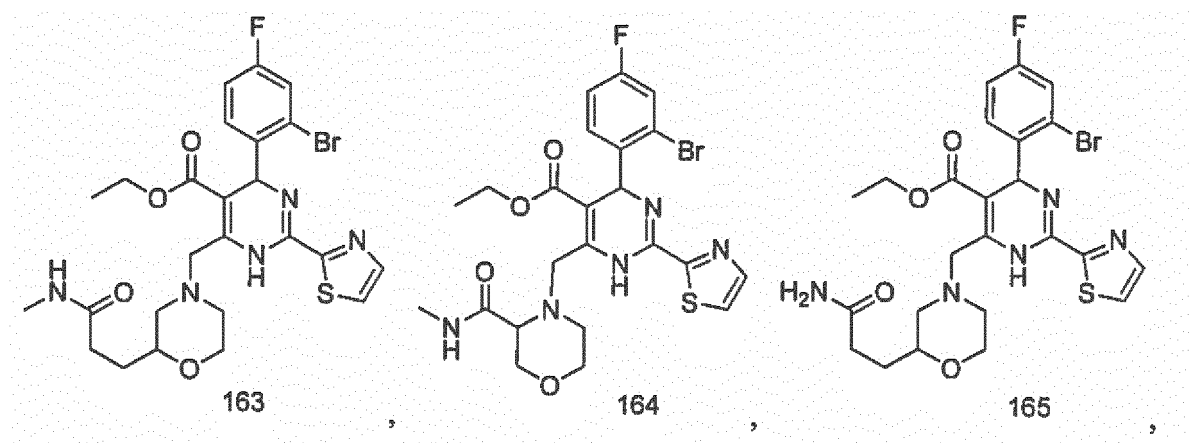
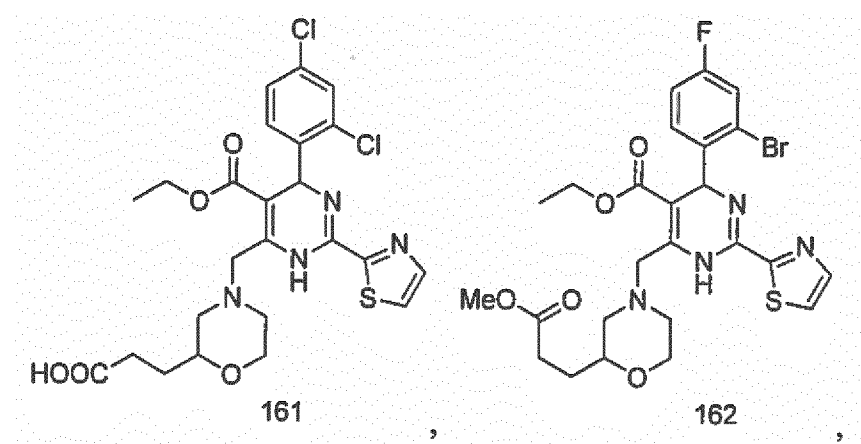
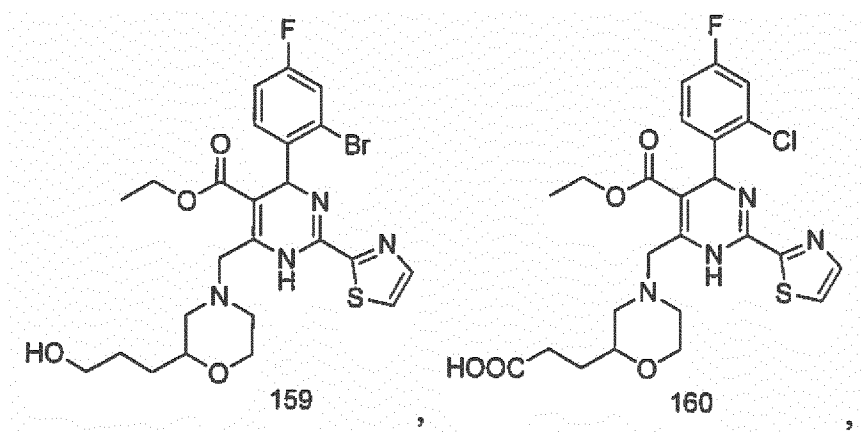


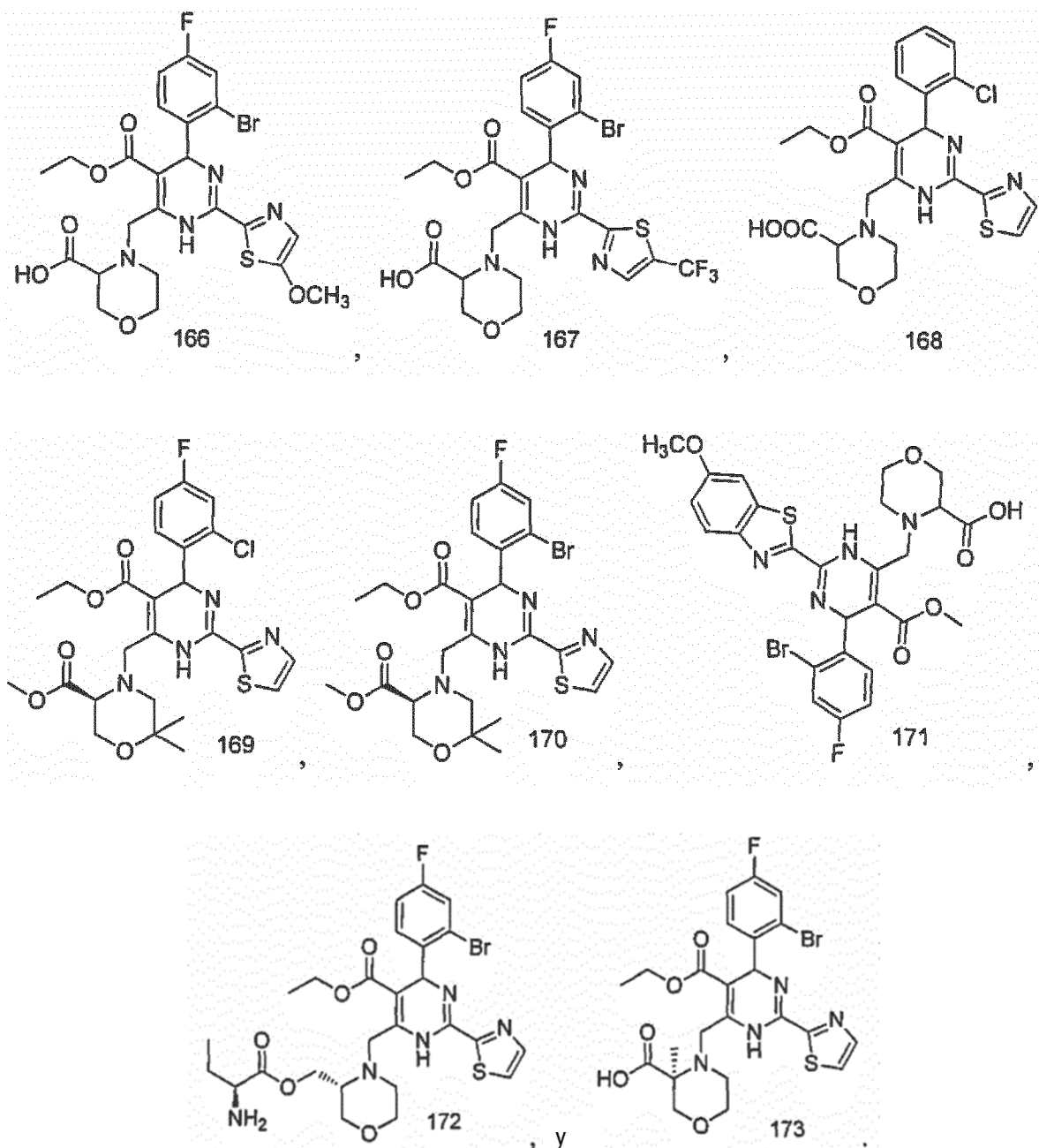












5 En un aspecto, se proporcionan en el presente documento compuestos y un transportador, excipiente, diluyente, adyuvante, vehículo farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos.

En determinadas realizaciones, se proporciona en el presente documento la composición farmacéutica, que comprende además un agente dirigido contra el VHB.

10 En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica se divulga en el presente documento, en la que el agente dirigido contra el VHB es un inhibidor de la polimerasa del VHB, un inmunomodulador o un interferón.

15 En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica se divulga en el presente documento, en la que el agente dirigido contra el VHB es lamivudina, telbivudina, tenofovir, entecavir, adefovir dipivoxilo, alfaferona, alloferón, celmoleuquina, clevudina, emtricitabina, famciclovir, ferón, fepatect CP, intefén, interferón α -1b, interferón α , interferón α -2, interferón α -2a, interferón α -2b, interferón β -1a, interleucina-2, mivotilato, nitazoxanida, peginterferón alfa-2a, ribavirina, roferón-A, sizofirán, euforavac, rintatolimod, fosfazid, heplisav, levamisol, o propagermanio.

20 En otro aspecto, se proporciona en el presente documento el uso del compuesto divulgado en el presente

documento o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento en la fabricación de un medicamento para prevenir, gestionar, o tratar una enfermedad vírica o una enfermedad del VHB o disminuir la gravedad de una enfermedad vírica o una enfermedad del VHB en un paciente.

5 En otro aspecto, se proporcionan en el presente documento los compuestos divulgados o las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento para su uso para prevenir, gestionar o tratar una enfermedad vírica o una enfermedad del VHB o disminuir la gravedad de una enfermedad vírica o una enfermedad del VHB en un paciente.

10 En determinadas realizaciones, la enfermedad vírica o la enfermedad del VHB es una infección por hepatitis B, o una enfermedad causada por una infección por hepatitis B.

En otras realizaciones, la enfermedad ocasionada por la infección por hepatitis B es cirrosis o carcinoma hepatocelular.

15 En algunas realizaciones, el organismo o paciente es un mamífero; en otras realizaciones, el organismo o paciente es un ser humano. En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto divulgado en el presente documento o una composición farmacéutica divulgada en el presente documento para su uso en la inhibición de la infección por el VHB.

20 En otro aspecto, se proporcionan en el presente documento métodos para preparar, métodos para separar, y métodos para purificar los compuestos de Fórmula (I) o (Ia).

25 La provisión en el presente documento incluye el uso de un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para inhibir la infección por el VHB eficazmente, que incluyen los descritos en el presente documento. Los compuestos divulgados en el presente documento son útiles en la fabricación de un medicamento para inhibir la infección por el VHB. Los compuestos divulgados en el presente documento son también útiles en la fabricación de un medicamento para atenuar, prevenir, gestionar o tratar trastornos a través de la inhibición del VHB. También se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) junto con al menos un vehículo, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 A menos que se indique otra cosa, todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, *N*-óxidos, hidratos, solvatos, y sales, están dentro del alcance de la invención.

35 En determinadas realizaciones, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con el resto de ingredientes que componen una formulación, y/o con el mamífero que se va a tratar con la anterior.

40 Los compuestos divulgados en el presente documento también incluyen sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como compuestos intermedios para preparar y/o purificar compuestos de Fórmula (I) o (Ia) y/o para separar enantiómeros de compuestos de Fórmula (I) o (Ia).

45 Si el compuesto divulgado en el presente documento es una base, la sal deseada se puede preparar por cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. O con un ácido orgánico, tales como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido málico, ácido 2-hidroxi undecanoico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico; ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico; un alfa hidroxí ácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico; un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico; un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico; un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico, y similares.

55 Si el compuesto divulgado en el presente documento es un ácido, la sal deseada puede prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino, amonio, una sal de $N^+(R^{14})_4$ o un hidróxido de metal alcalino, y similares. Algunos ejemplos no limitativos de sales adecuadas incluyen sales obtenidas a partir de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco (aminas primarias, secundarias y terciarias), sales de $N^+(R^{14})_4$, tales como R^{14} es H, alquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} o aril C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfina y piperazina, y sales inorgánicas obtenidas a partir de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio, litio, y similares. Las sales incluyen además, cuando sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, C_{1-8} sulfonato o arilsulfonato.

65

COMPOSICIÓN, FORMULACIONES, USOS Y ADMINISTRACIÓN DE COMPUESTOS Y COMPOSICIONES DE LA INVENCION

De acuerdo con otro aspecto, la invención presenta composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de Fórmula (I) o (Ia), un compuesto relacionado en el presente documento, o un compuesto citado en los Ejemplos 1 a 157, y un transportador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable. El compuesto divulgado en el presente documento puede inhibir eficazmente el VHB, y es adecuado para su uso en el tratamiento de la enfermedad inducida por virus, especialmente las infecciones por VHB persistentes agudas y crónicas. Las enfermedades víricas crónicas inducidas por HBV pueden empeorar la morbilidad y la infección crónica por el VHB puede causar cirrosis hepática y/o carcinoma hepatocelular en muchos casos.

Las áreas de indicación que se puede mencionar para los compuestos divulgados en el presente documento son, por ejemplo: el tratamiento de las infecciones agudas y crónicas que pueden llevar a hepatitis infecciosa, por ejemplo, infecciones por virus de la hepatitis B. Los compuestos divulgados en el presente documento son particularmente adecuados para el tratamiento de las infecciones por hepatitis B crónicas y el tratamiento de las infecciones por hepatitis B crónicas y el tratamiento de las infecciones por hepatitis B agudas y crónicas.

La presente invención incluye preparaciones farmacéuticas que, además de vehículos no tóxicos inertes farmacéuticamente aceptables, comprende uno o más compuestos (I) o (Ia) divulgados en el presente documento o una combinación de los mismos o que consisten en uno o más principios activos (I) o (Ia) divulgados en el presente documento o una combinación de los mismos.

Las preparaciones farmacéuticas anteriormente mencionadas también pueden comprender otros principios activos farmacéuticos además de los compuestos (I) o (Ia).

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables divulgadas en el presente documento comprenden adicionalmente un transportador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable, que, tal como se usa en el presente documento, incluyen cualquiera y todos los disolventes, diluyentes, u otros vehículos líquidos, adyuvantes de la dispersión o de la suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma farmacéutica deseada. Troy et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a ed., 2005, Lippincott Williams y Wilkins, Filadelfia, y Swarbrick et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York, divulgan diversos transportadores usados para formular composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Salvo en la medida que cualquier medio transportador convencional sea incompatible con los compuestos divulgados en el presente documento, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico no deseado o la posible interacción de otro modo perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla dentro del alcance de la presente invención.

Algunos ejemplos no limitantes de materiales que pueden servir como transportadores farmacéuticamente aceptables incluyen intercambiadores de iones, aluminio, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tal como albúmina sérica humana, sustancias tamponadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de aceites grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácridatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxiopropileno, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua exenta de pirógeno; suero salino isotónico; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes. Por comodidad, anestésicos locales, conservantes, agentes tamponadores y otros, se pueden disolver directamente en los transportadores.

La composición farmacéutica que comprende el compuesto divulgado en el presente documento se puede administrar por cualquiera de las siguientes rutas: por vía oral, inhalado mediante pulverización, rectal, nasal, por vía vaginal, tópica, parenteral como mediante inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intraesternal, o intracraneal, o administrarse con ayuda de un depósito explantado, en el que se prefiere la administración por las vías oral, intramuscular, intraperitoneal o intravenosa.

El compuesto divulgado en el presente documento o la composición farmacéutica que comprende el compuesto se puede administrar en una forma farmacéutica unitaria. La forma farmacéutica puede estar en forma líquida, o una forma sólida. La forma líquida incluye soluciones verdaderas, coloides, material en forma de partículas, emulsiones,

suspensiones. Otras formas farmacéuticas incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras de goteo, aerosoles, píldoras, polvo, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, supositorios, polvo liofilizado para inyección, clatratos, implantes, parches, linimentos, y similares.

- 5 Los comprimidos y cápsulas orales pueden comprender excipientes, por ejemplo, aglutinantes como jarabe, goma arábica, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona, cargas como lactosa, sacarosa, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol, ácido aminoacético, lubricantes tales como estearato de magnesio, saponita, polietilenglicol, sílice, agentes disgregantes tales como almidón de patata, o agentes hidratantes adecuados, tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos se pueden revestir usando métodos conocidos en la técnica farmacéutica.

- 10 La solución oral puede fabricarse en forma de una suspensión de agua y aceite, una solución, una emulsión, jarabe o un elixir, o fabricarse como un producto seco al que se añade agua u otro medio antes del uso. Esta preparación líquida puede comprender aditivos convencionales, *por ejemplo*, agentes de suspensión tales como sorbitol, celulosa metil éter, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio, grasa comestible hidrogenada; agentes emulsionantes tales como lecitina, monooleato de sorbitán, goma arábica; o vehículos no acuosos (posiblemente incluyendo aceites comestibles), tales como aceite de almendra, grasa tal como glicerina, etilenglicol, o etanol; antisépticos tales como p-hidroxibenzoato de metilo o propilo, ácido sórbico. Si se desea, se puede añadir un agente aromatizante o colorante.

- 20 El supositorio puede comprender un sustrato convencional para supositorio, tales como manteca de cacao u otro glicérido.

- 25 Para la administración no gástrica, la forma farmacéutica líquida suele fabricarse a partir del compuesto y un vehículo esterilizado. El vehículo preferido es agua. De acuerdo con el vehículo seleccionado y la concentración del fármaco, el compuesto se puede disolver en el vehículo o fabricarse en forma de suspensión. Cuando se fabrica una solución para inyección, el compuesto se disuelve primero en agua, y a continuación se filtra y se esteriliza antes de envasarse en un frasco o ampolla cerrados.

- 30 Para aplicar por vía tópica sobre la piel, el compuesto divulgado en el presente documento se puede fabricar en una forma adecuada de pomada, loción o crema, en la que el principio activo se suspende o disuelve en uno o más vehículo(s). Algunos ejemplos no limitantes de los vehículos usados para una pomada incluyen aceite mineral, vaselina líquida, alboleno, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionada, agua, y similares; Algunos ejemplos no limitantes de los vehículos usados para una loción y crema incluyen aceite mineral, éster monoesteárico de sorbitán, tween 60, ésteres de cetilo de cera, alcoholes aromáticos hexadecilénicos, 2-octil dodecanol, alcohol bencílico, agua, y similares.

- 40 En general, se ha demostrado que, ventajosamente, tanto en medicina humana como en medicina veterinaria, la dosis total del principio activo divulgado en el presente documento es de aproximadamente 0,5 a 500 mg cada 24 horas, preferiblemente de 1 a 100 mg por kg de peso corporal. Si es adecuado, el fármaco se administra en una sola dosis varias veces, hasta conseguir el efecto deseado. La cantidad de principio activo en una monodosis es preferiblemente de aproximadamente 1 a 80 mg, más preferiblemente de 1 a 50 mg por kg de peso corporal. Sin embargo, la dosis también se puede variar de acuerdo con el tipo y el peso corporal del objeto a tratar, el tipo y extensión de la gravedad de las enfermedades, el tipo de preparación y la forma de administración del fármaco, y el periodo de administración o intervalo de tiempo.

- 45 En un aspecto, se proporciona en el presente documento la composición farmacéutica, que comprende además un agente dirigido contra el VHB. y el agente dirigido contra el VHB es un inhibidor de la polimerasa del VHB, un inmunomodulador o un interferón.

- 50 El agente dirigido contra el VHB es lamivudina, telbivudina, tenofovir, entecavir, adefovir dipivoxilo, alfaferona, alloferón, celmoleuquina, clevudina, emtricitabina, famciclovir, ferón, hepatect CP, intefén, interferón α -1b, interferón α , interferón α -2a, interferón β -1a, interferón α -2, interleucina-2, mivotilato, nitazoxanida, peginterferón alfa-2a, ribavirina, roferón-A, sizofirán, euforavac, veldona, rintatolimod, fosfazid, heplisav, interferón α -2b, levamisol o propagermanio.

- 55 En otro aspecto, se proporciona en el presente documento el uso de un compuesto y la composición farmacéutica en la fabricación de un medicamento para prevenir, gestionar, tratar o disminuir la enfermedad del VHB en un paciente, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz a un paciente. La enfermedad del VHB es una enfermedad hepática causada por una infección por el virus de la hepatitis B o una infección por hepatitis B, que incluye hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis o carcinoma hepatocelular. Los síntomas de la infección aguda por un virus de la hepatitis B pueden ser asintomáticos o puede ser los mismos que la hepatitis aguda. Un paciente con infección por virus crónica puede desarrollar la enfermedad activa, que puede progresar a cirrosis y cáncer de hígado.

- 65 Estos agentes adicionales se pueden administrar por separado de la composición que contiene el compuesto, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Como alternativa, estos agentes pueden ser parte de una única forma

farmacéutica, mezclada junto con el compuesto divulgado en el presente documento en una composición única. Si se administra como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos principios activos pueden suministrarse de forma simultánea, secuencial, o separados entre sí por un tiempo que dé como resultado la actividad deseada de los agentes.

La cantidad tanto del compuesto como del agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describe anteriormente) que puede combinarse con los materiales transportadores para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del hospedador tratado y del modo concreto de administración. Normalmente, la cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones divulgadas en el presente documento no será superior a la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende dicho agente terapéutico como el único principio activo. En otra realización, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones presentemente divulgadas estará comprendida en el intervalo de aproximadamente 50 % al 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende dicho agente como el único principio terapéuticamente activo. En dichas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, dicho agente terapéutico adicional y el compuesto divulgado en el presente documento pueden actuar de manera sinérgica.

El compuesto divulgado en el presente documento presenta un efecto antivírico relativamente fuerte. Este tipo de compuesto tiene una actividad antivírica inesperada frente al VHB y, por tanto, se adapta para su uso en el tratamiento de diferentes enfermedades causadas por virus, especialmente, las enfermedades víricas agudas y crónicas causadas por el VHB pueden ocasionar diferentes síndromes con distintos grados de gravedad. Como es bien sabido, la infección crónica por el VHB puede conducir a cirrosis hepática y/o carcinoma de células hepáticas.

Los ejemplos de indicaciones que se pueden tratar mediante el compuesto divulgado en el presente documento incluyen: infecciones víricas agudas y crónicas que pueden ocasionar hepatitis infecciosa, tal como una infección por el VHB, y especialmente preferida la infección crónica por el VHB y la infección aguda por el VHB.

La invención también se refiere al uso de los compuestos y composiciones anteriormente definidos para producir un medicamento para el tratamiento y la profilaxis de las enfermedades anteriormente descritas, preferiblemente de enfermedades virales, especialmente la hepatitis B.

PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS GENERALES

En general, los compuestos divulgados en el presente documento pueden prepararse por los métodos que se describen en el presente documento, en los que los sustituyentes son como se han definido para las Fórmulas (I) o (Ia), más arriba, salvo cuando así se indique. Los siguientes esquemas y ejemplos no limitativos se presentan para ilustrar adicionalmente la invención.

Las personas expertas en la materia reconocerán que las reacciones químicas descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar muchos otros compuestos además de los divulgados en el presente documento, y los métodos alternativos para preparar los compuestos divulgados en el presente documento se consideran incluidos dentro del alcance divulgado en el presente documento. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ilustrados de acuerdo con la invención puede realizarse satisfactoriamente con modificaciones evidentes para el experto en la materia, *por ejemplo*, protegiendo de manera adecuada los grupos interferentes, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica diferentes de los descritos, y/o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Como alternativa, otras reacciones divulgadas en el presente documento o conocidas en la técnica se reconocerán como de utilidad para preparar otros compuestos divulgados en el presente documento.

En los ejemplos descritos a continuación, salvo que se indique otra cosa, todas las temperaturas se definen en grados Celsius (°C). Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company y Alfa Chemical Company, y se utilizaron sin purificación adicional salvo que se indique otra cosa. Los disolventes habituales se adquirieron de proveedores comerciales tales como Shantou XiLong Chemical Factory, Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co. Ltd., Guangzhou Reagent Chemical Factory, Tianjin YuYu Fine Chemical Ltd., Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd., y Qingdao Ocean Chemical Factory.

La cromatografía en columna se llevó a cabo usando una columna de gel de sílice. La gel de sílice (malla 200 - 300) se adquirió de Qingdao Ocean Chemical Factory. Los espectros de RMN ¹H se obtuvieron como soluciones en CDCl₃, d₆-DMSO, CD₃OD o d₆-acetona (notificado en ppm), usando TMS (0 ppm) o cloroformo (7,25 ppm) como el patrón de referencia. Cuando se indican multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ampliado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes), s.a (singlete amplio). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se notifican en hercios (Hz).

Los espectros de masas (EM) de baja resolución se determinaron en un espectrómetro CL-EM Agilent 6320 Series equipado con una bomba binaria G1312A y un sistema TCC (control de temperatura de la columna) G1316A, mantenido a 30° C). En el análisis se usó un automuestreador G1329A y un detector G1315B DAD, y se usó en el

espectrómetro CL-EM una fuente ESI.

Los espectros de masas (EM) de baja resolución se determinaron en un espectrómetro CL-EM Agilent 6120 Series equipado con bombas cuaternarias G1311A y un sistema TCC G1316A, mantenido a 30° C). En el análisis se usó un automuestreador G1329A y un detector G1315D DAD, y se usó en el espectrómetro CL-EM una fuente ESI.

Ambos espectrógrafos estaban equipados con un Agilent Zorbax SB-C18 (2,1 x 30 mm, 5 micrómetros). El volumen de inyección se decidió según la concentración de la muestra. El caudal es 0,6 ml/min. La fase móvil fue (ácido fórmico al 0,1 % en CH₃CN como fase móvil A) en (ácido fórmico al 0,1 % en H₂O como fase móvil B) con detección UV a 210/254 nm. Las condiciones de la elución en gradiente se describen en la Tabla 1:

Tab. 1

t (min)	A (CH ₃ CN, HCOOH al 0,1 %)	B (H ₂ O, HCOOH al 0,1 %)
0-3	5-100	95-0
3-6	100	0
6-6,1	100-5	0-95
6,1-8	5	95

Las purzas de los compuestos se evaluaron mediante un equipo de cromatografía líquida de alto rendimiento Agilent 1100 Series (HPLC) con detección UV a 210 nm y 254 nm (Zorbax SB-C18, 2,1 x 30 mm, 4 micrómetros), 10 min, caudal 0,6 ml/min, 5 al 95 % (ácido fórmico al 0,1 % en CH₃CN) en (ácido fórmico al 0,1 % en H₂O). La columna se hizo funcionar a 40 °C.

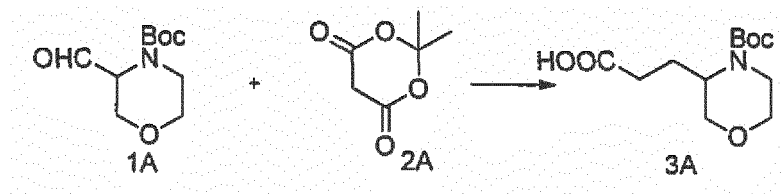
Las siguientes abreviaturas se utilizan en toda la memoria descriptiva:

MeCN, CH ₃ CN	acetonitrilo
DCM, CH ₂ Cl ₂	cloruro de metileno
CHCl ₃	cloroformo
CDCl ₃	cloroformo-d
CCl ₄	tetracloruro de carbono
Boc	<i>tert</i> -butiloxycarbonilo
PE	éter de petróleo (60-90 °C)
EtOAc, EA	acetato de etilo
HCl	ácido clorhídrico
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
NaCl	cloruro sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
Et ₃ N, TEA	triethylamina
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
D ₂ O	óxido
H ₂ O	agua
ml	mililitro
TA, ta	temperatura ambiente
Tr	tiempo de retención
H ₂	hidrógeno
EDC·HCl	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyletilamina
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
LiAlH ₄	hidruro de aluminio y litio
THF	tetrahidrofurano
DMSO	dimetilsulfóxido
Pd/C, Pd-C	paladio sobre carbono
CuCN	cianuro de cobre (I)
CH ₃ OH	metanol
N ₂	nitrógeno
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
Ac ₂ O	Anhídrido acético
t _{1/2}	periodo de semivida

ABC	área bajo la curva
V _{ss}	volumen aparente de distribución
CL	aclaramiento
F	biodisponibilidad absoluta
T _{máx}	tiempo hasta el máximo
C _{máx}	concentración máxima
h*ng/ ml	concentración en sangre*tiempo

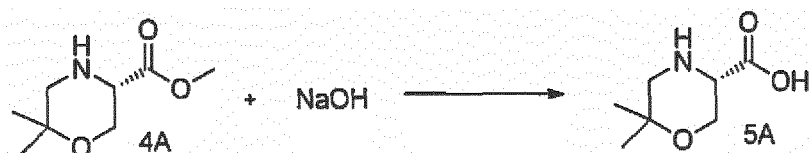
SÍNTESIS DE COMPUESTOS INTERMEDIOS

Síntesis del compuesto intermedio 3A



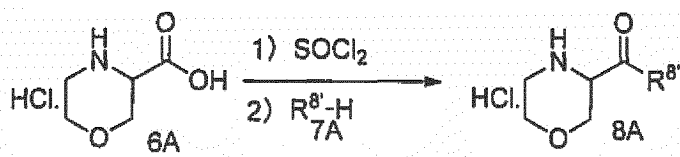
El compuesto intermedio 3A se puede preparar mediante el proceso descrito en el presente documento. El compuesto 1A reacciona con el compuesto 2A en condiciones ácidas para dar el compuesto intermedio 3A.

Síntesis del compuesto intermedio 5A



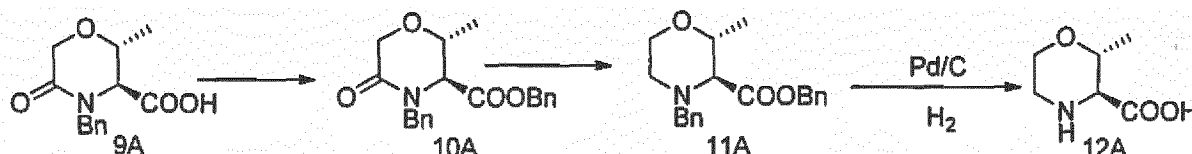
El compuesto intermedio 5A se puede preparar mediante el proceso descrito en el presente documento. El compuesto 4A se hidroliza en condiciones alcalinas para dar el compuesto intermedio 5A.

Síntesis del compuesto intermedio 8A

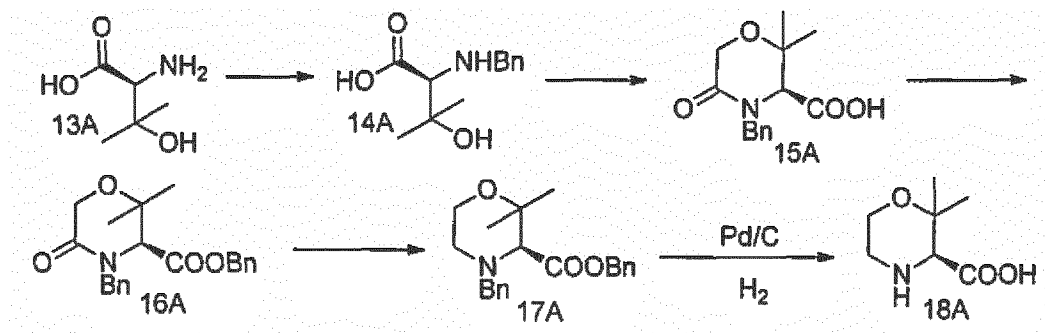


El compuesto intermedio 8A, en el que R^{8'} es alquilamino, alcoxi o amino, se puede preparar mediante el proceso divulgado en el presente documento. El compuesto 6A se transforma en un cloruro de acilo intermedio mediante acilación. El compuesto intermedio de cloruro de acilo reacciona con el compuesto 7A para dar el compuesto intermedio 8A.

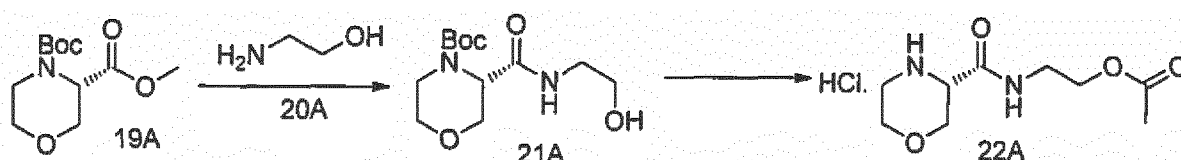
Síntesis del compuesto intermedio 12A



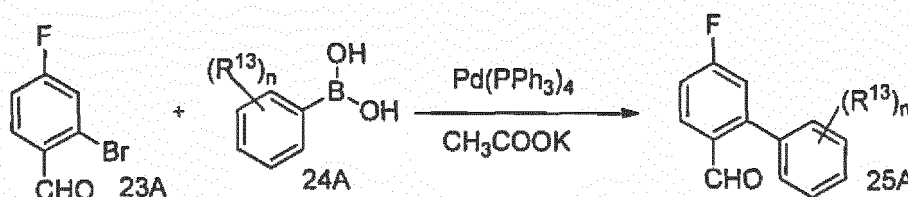
El compuesto intermedio 12A se puede preparar mediante el proceso descrito en el presente documento. El compuesto 9A reacciona con bromuro de bencilo para proporcionar el compuesto 10A, que se puede transformar en el compuesto 11A bajo la acción de borano tetrahidrofurano. El compuesto 11A se reduce a continuación mediante hidrogenación catalítica para dar el compuesto intermedio 12A.

Síntesis del compuesto intermedio **18A**

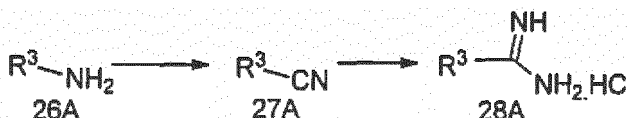
- 5 El compuesto intermedio **18A** se puede preparar mediante el proceso descrito en el presente documento. El compuesto **13A** reacciona con benzaldehído y borohidruro sódico para dar el compuesto **14A**. El compuesto **14A** reacciona a continuación con cloroacetilo cloruro en condiciones alcalinas para proporcionar el compuesto **15A** seguido de reacción con bromuro de bencilo para proporcionar el compuesto **16A**, que se puede transformar en el compuesto **17A** bajo la acción de borano tetrahidrofurano. El compuesto **17A** se reduce a continuación mediante hidrogenación catalítica para dar el compuesto intermedio **18A**.

Síntesis del compuesto intermedio **22A**

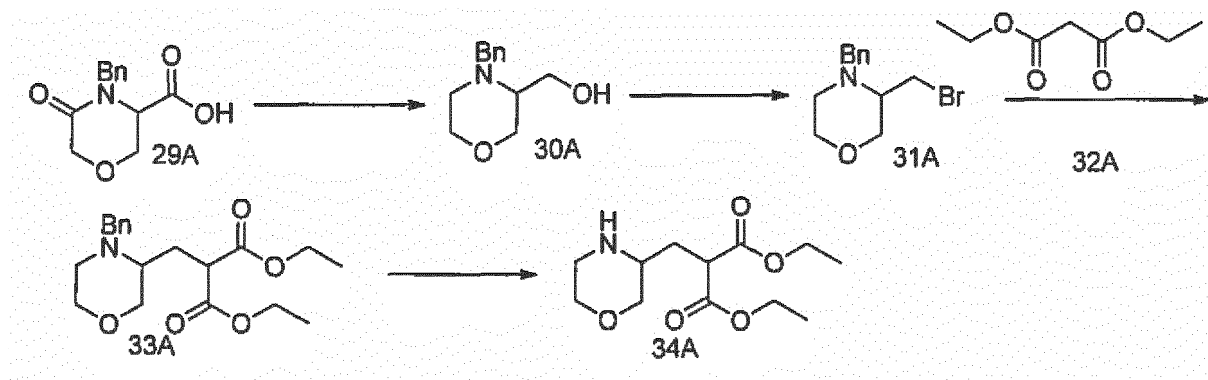
- 15 El compuesto intermedio **22A** se puede preparar mediante el proceso descrito en el presente documento. El compuesto **19A** reacciona con 2-aminoetanol para proporcionar el compuesto **21A** seguido de reacción con ácido clorhídrico en acetato de etilo bajo la acción de ácido acético para dar el compuesto intermedio **22A**.

Síntesis del compuesto intermedio **25A**

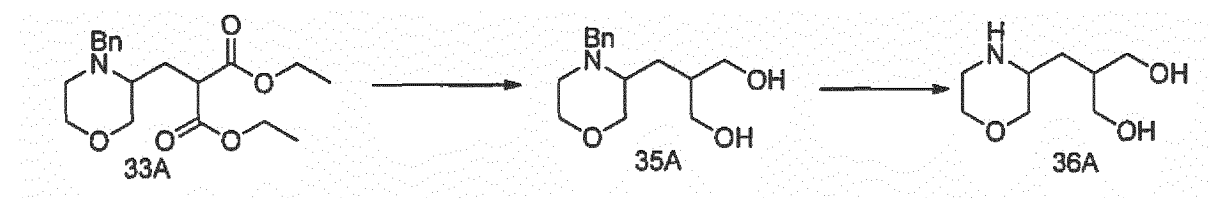
- 25 El compuesto intermedio **25A**, en el que cada R^{13} y n es como se ha definido anteriormente, se puede preparar mediante el proceso divulgado en el presente documento. El compuesto **23A** reacciona con el compuesto **24A** bajo la acción de tetraquis(trifenilfosfina)paladio en condiciones alcalinas para dar el compuesto intermedio **25A**.

Síntesis del compuesto intermedio **28A**

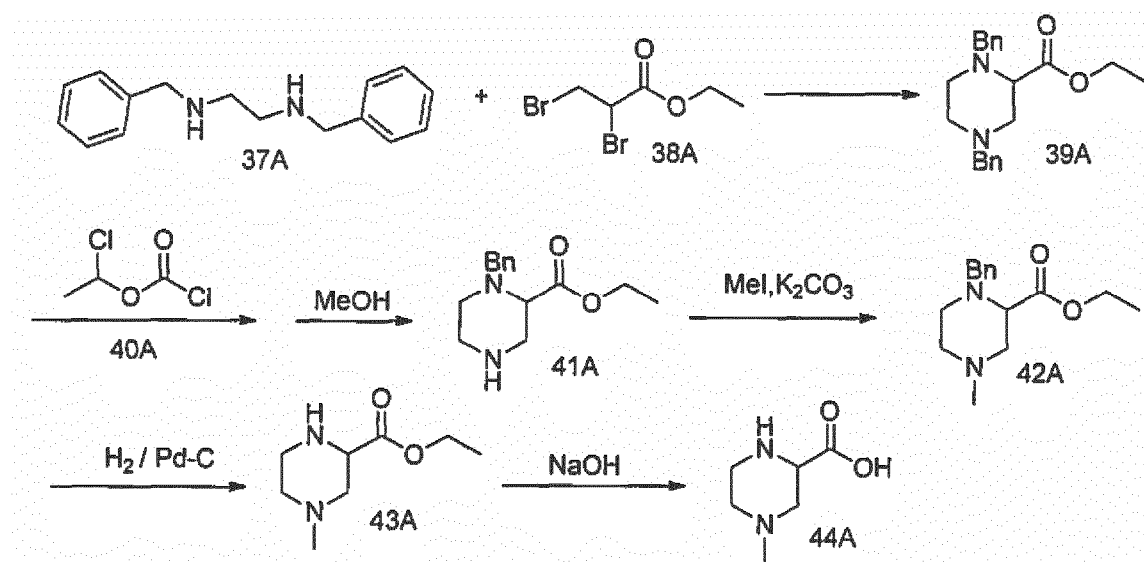
- 30 El compuesto intermedio **28A** se puede preparar mediante el proceso descrito en el presente documento, en el que R^3 es como se ha definido en el presente documento. El compuesto **26A** se puede transformar en el compuesto **27A** mediante la acción de cinauro de cobre (I). El compuesto **27A** reacciona a continuación con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de Pd/C para dar el compuesto intermedio **28A**.

Síntesis del compuesto intermedio **34A**

- 5 El compuesto intermedio **34A** se puede preparar mediante el proceso divulgado en el presente documento. El compuesto **31A** se puede preparar mediante reducción y bromación del compuesto **29A**. El compuesto **31A** reacciona a continuación con el compuesto **32A** para proporcionar el compuesto **33A** seguido de reducción para dar el compuesto intermedio **34A**.

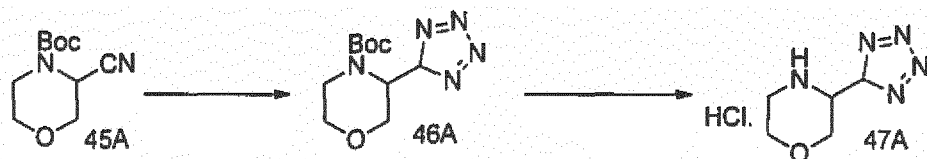
10 Síntesis del compuesto intermedio **36A**

- 15 El compuesto intermedio **36A** se puede preparar mediante el proceso divulgado en el presente documento. El compuesto **33A** se reduce dos veces mediante cualquier reacción de reducción que reduzca ésteres a alcoholes o amidas a aminas para dar el compuesto intermedio **36A**.

Síntesis del compuesto intermedio **44A**

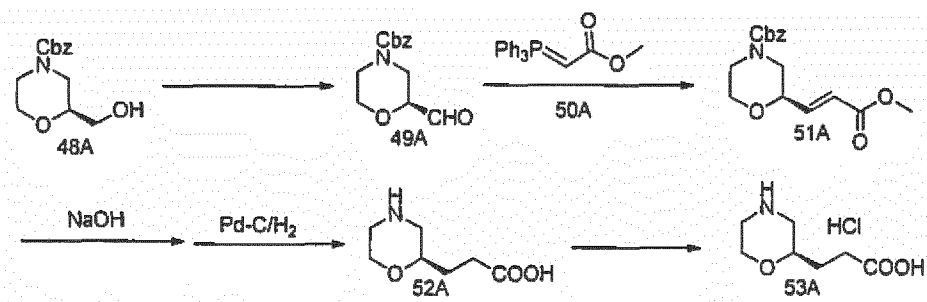
- 20 El compuesto intermedio **44A** se puede preparar mediante el proceso divulgado en el presente documento. El compuesto **37A** reacciona con el compuesto **38A** para dar como resultado el compuesto **39A**. Una mezcla del compuesto **39A** y el compuesto **40A** en metanol se calienta a temperatura de reflujo para proporcionar el compuesto **41A**, seguido de metilación, reducción mediante hidrogenación catalítica e hidrólisis en condiciones alcalinas para dar el compuesto intermedio **44A**.

Síntesis del compuesto intermedio 47A



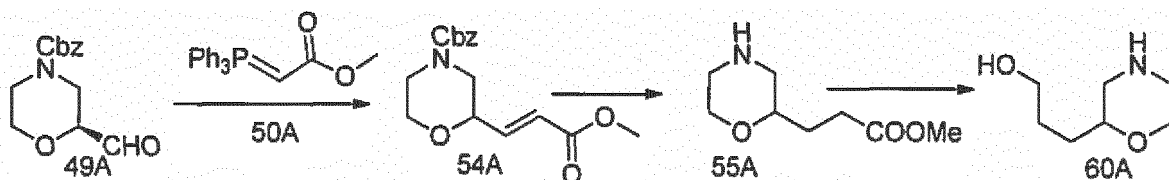
- 5 El compuesto intermedio **47A** se puede preparar mediante el proceso descrito en el presente documento. El compuesto **45A** se hace reaccionar con azida sódica y cloruro de amonio para proporcionar el compuesto **46A** seguido de reducción mediante desprotección para dar el compuesto intermedio **47A**.

Síntesis del compuesto intermedio 53A



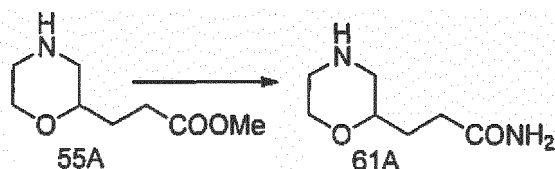
- 10 El compuesto intermedio **53A** se puede preparar mediante el proceso descrito en el presente documento. El compuesto **49A** se puede preparar mediante oxidación del compuesto **48A**. El compuesto **49A** reacciona a continuación con el compuesto **50A** para dar como resultado el compuesto **51A** seguido de hidrólisis básica, reducción y reacción de formación de sales para dar el compuesto intermedio **53A**.

Síntesis del compuesto intermedio 60A

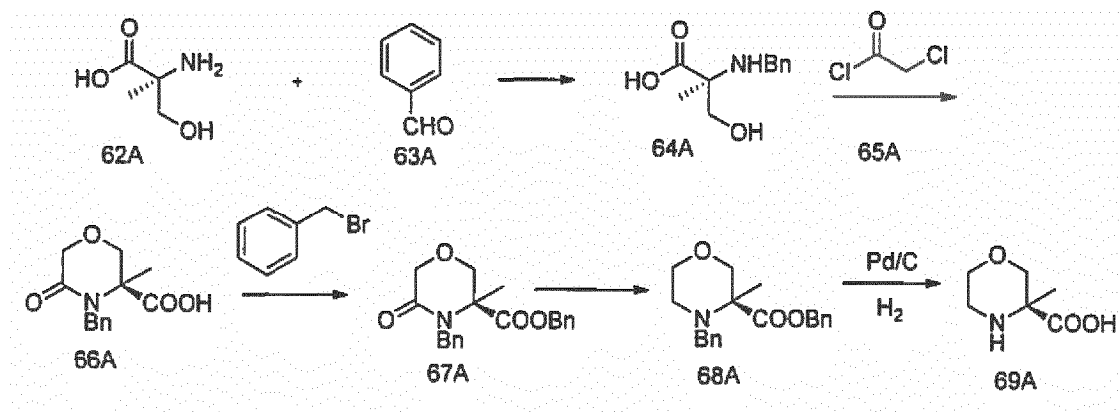


- 20 El compuesto intermedio **60A** se puede preparar mediante el proceso descrito en el presente documento. El compuesto **49A** reacciona con el compuesto **50A** para dar como resultado el compuesto **54A**, seguido de reducción de los grupos éster y alqueno para dar el compuesto intermedio **60A**.

Síntesis del compuesto intermedio 61A



- 25 El compuesto intermedio **61A** se puede preparar mediante el proceso descrito en el presente documento. El compuesto **55A** se amoniolizó para dar el compuesto intermedio **61A**.

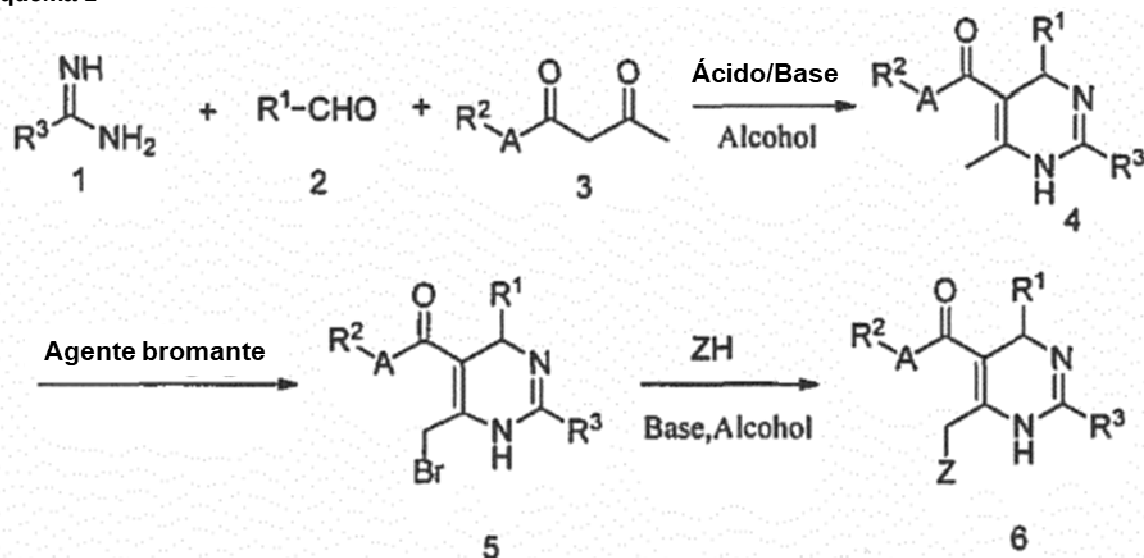
Síntesis del compuesto intermedio **69A**

El compuesto intermedio **69A** se puede preparar mediante el proceso divulgado en el presente documento. El compuesto **62A** reacciona con el compuesto **63A** para dar como resultado el compuesto **64A**. El compuesto **64A** reacciona con el compuesto **65A** para dar como resultado el compuesto **66A**. El compuesto **66A** reacciona con (bromometil)benceno para proporcionar el compuesto **67A**, que se reduce dos veces para dar el compuesto intermedio **69A**.

SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS

Los compuestos que tienen la Fórmula (I) o (Ia) se pueden preparar por los métodos que se describen en el presente documento.

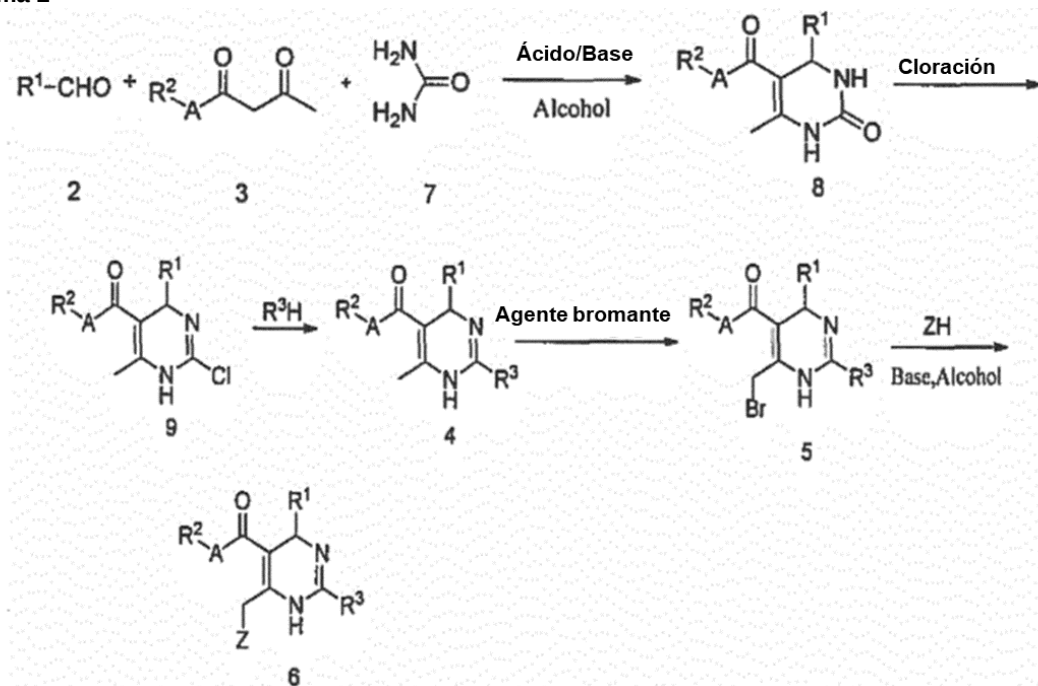
Esquema 1



La pirimidina **6**, en la que cada R^1 , R^2 , R^3 , A y Z es como se ha definido en el presente documento, se puede preparar mediante el proceso ilustrado en el Esquema 1. Las amidinas **1** o el clorhidrato de las mismas, los aldehídos **2** y el compuesto **3** se ciclan en uno o varios disolventes inertes adecuados (tales como reactivos de alcohol) para dar el compuesto **4**.

El compuesto **4** reacciona con agentes bromantes en uno o varios disolventes inertes para dar el compuesto **5**. Posteriormente, el compuesto **5** reacciona con ZH en uno o varios disolventes inertes adecuados en condiciones alcalinas para producir la pirimidina **6**.

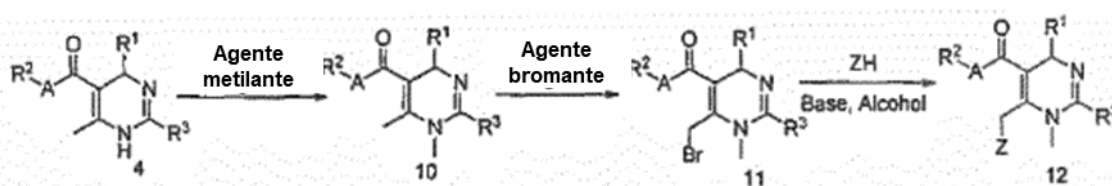
Esquema 2



Como alternativa, la pirimidina 6, en la que cada R^1 , R^2 , R^3 , A y Z es como se ha definido en el presente documento, se puede preparar mediante el proceso ilustrado en el Esquema 2. Las amidinas 7 o el clorhidrato de las mismas, los aldehídos 2 y el compuesto 3 se pueden ciclar en uno o varios disolventes inertes adecuados (tales como reactivos de alcohol) para dar el compuesto 8.

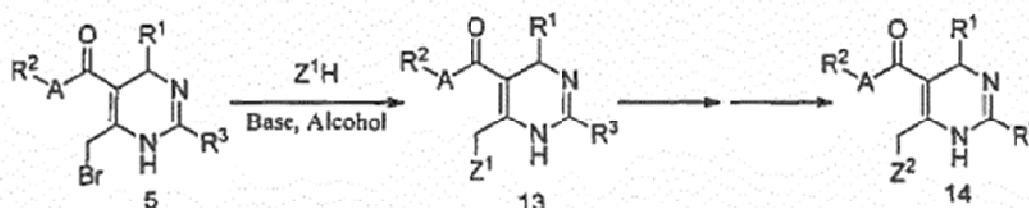
El compuesto 8 se puede hacer reaccionar con un agente clorante para dar el compuesto 9. El compuesto 9 reacciona con R^3H en uno o varios disolventes inertes adecuados para producir el compuesto 4. El compuesto 4 reacciona con agentes bromantes en uno o varios disolventes inertes para dar el compuesto 5. Posteriormente, el compuesto 5 reacciona con ZH en uno o varios disolventes inertes adecuados en condiciones alcalinas para producir la pirimidina 6.

Esquema 3



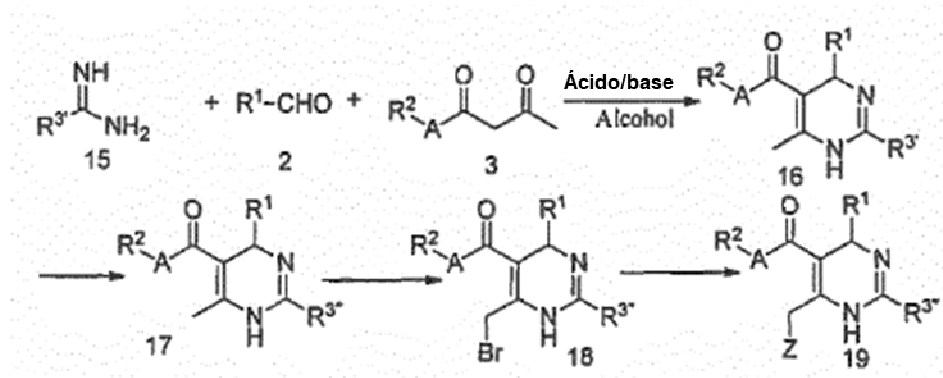
La pirimidina 12, en la que cada R^1 , R^2 , R^3 , A y Z es como se ha definido anteriormente, se puede preparar mediante el proceso ilustrado en el Esquema 3. El compuesto 4 reacciona con un agente metilante para proporcionar el compuesto 10 seguido de reacción con un agente bromante en uno o varios disolventes inertes para dar el compuesto 11. Posteriormente, el compuesto 11 reacciona con ZH en uno o varios disolventes inertes adecuados en condiciones alcalinas para producir la pirimidina 12.

Esquema 4



La pirimidina **14** se puede preparar mediante el proceso ilustrado en el Esquema 4, en la que cuando Z^1 es $-(CR^7R^{7a})_m-OH$, Z^2 es $-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)-R^8$; cuando Z^1 es $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$, Z^2 es $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^8)_2$, cada R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^{7a} , R^8 , m y A es como se ha definido en el presente documento. El compuesto **5** reacciona con Z^1H para proporcionar el compuesto **13** seguido de esterificación o amidación, e hidrólisis para dar la pirimidina **14**.

Esquema 5



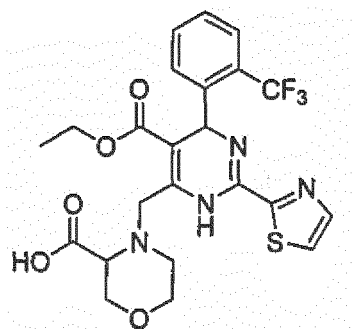
La pirimidina **19** se puede preparar mediante el proceso ilustrado en el Esquema 5, en el que R^{3a} es heteroarilo sustituido con $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a}$, R^{3b} es heteroarilo sustituido con $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})_2$, cada R^1 , R^2 , A , R^7 , R^{7a} , R^{8a} , m y Z es como se ha definido anteriormente. Las amidinas **15** o el clorhidrato de las mismas, los aldehídos **2** y el compuesto **3** se ciclan en uno o varios disolventes inertes adecuados (tales como reactivos de alcohol) para dar como resultado el compuesto **16**. El compuesto **17** se puede preparar mediante amidación del compuesto **16**. El compuesto **17** reacciona continuación con un agente bromante en uno o varios disolventes inertes para dar el compuesto **18** seguido de reacción con ZH en condiciones alcalinas en uno o varios disolventes inertes adecuados para producir pirimidina **19**.

Ejemplos

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1:

ácido 4-((5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



Etapa A: 6-Metil-2-(tiazol-2-il)-4-(2-(trifluorometil)fenil)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo

Una mezcla de 2-(trifluorometil)benzaldehído (8,7 g, 50 mmol), clorhidrato de tiazol-2-carboximidamida (8,2 g, 50 mmol), 3-oxobutanoato de etilo (7,8 g, 60 mmol) y acetato de sodio (5,33 g, 65 mmol) en etanol (90 ml) se calentó a reflujo a 80 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (ÉTER DE PETRÓLEO/EtOAc (V/V) = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (12,62 g, 64 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 396,1 $[M+1]^+$;

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,79 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,67-7,30 (m, 4H), 6,19 (s, 1H), 5,13 (s a, 1H), 3,99 (c, 2H), 2,6 (s, 3H), 1,01 (t, 3H).

Etapla B: 6-(Bromometil)-2-(tiazol-2-il)-4-(2-(trifluorometil) fenil)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

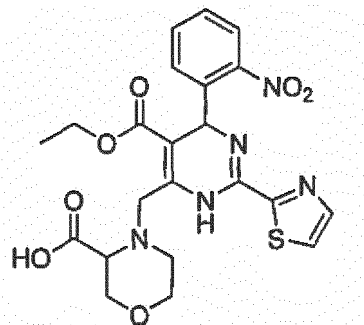
A una solución de 6-metil-2-(tiazol-2-il)-4-(2-(trifluorometil)fenil)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (7,9 g, 20 mmol) en tetracloruro de carbono (100 ml) se añadió NBS (3,74 g, 21 mmol) en atmósfera de N₂ a 60 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 10 minutos, y se enfrió a 25 °C. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (ÉTER DE PETRÓLEO/EtOAc (V/V) = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,64 g, 70 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 474,1 [M+1]⁺;
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,81 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,68-7,31 (m, 4H), 6,18 (s, 1H), 5,13 (s a, 1H), 4,53 (dd, 2H), 3,99 (c, 2H), 1,01 (t, 3H).

Etapla C: Ácido 4-((5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-6-(2-(trifluorometil) fenil)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

Una mezcla de 6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-4-(2-(trifluorometil)fenil)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (3,8 g, 8 mmol), clorhidrato del ácido morfolina-3-carboxílico (2,62 g, 16 mmol) y carbonato potásico (4,2 g, 30 mmol) en etanol (130 ml) se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (V/V) = 30/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,1 g, 50 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 525,2 [M+1]⁺;
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,50-7,41 (m, 3H), 7,35-7,29 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,50-4,35 (m, 1H), 4,25-4,02 (m, 3H), 3,99-3,77 (m, 4H), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,45-3,20 (m, 1H), 3,79-3,69 (m, 1H), 1,01 (t, 3H).

Ejemplo 2:**Ácido 4-((5-(etoxicarbonil)-6-(2-nitrofenil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico****Etapla A: 6-Metil-4-(2-nitrofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo**

Una mezcla de 2-nitrobenzaldehído (10 g, 66 mmol), clorhidrato de tiazol-2-carboximidamida (10,8 g, 66 mmol), 3-oxobutanoato de etilo (8,6 g, 66 mmol) y acetato de sodio (5,5 g, 66 mmol) en etanol (250 ml) se agitó a 88 °C durante 16 horas, después se enfrió a 25 °C. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (ÉTER DE PETRÓLEO/EtOAc (V/V) = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (12 g, 48 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 373,1 [M+1]⁺;
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,01-3,85 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,13 (t, 3H).

Etapla B: 6-(Bromometil)-4-(2-nitrofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

A una solución de 6-metil-4-(2-nitrofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (7,45 g, 20 mmol) en tetracloruro de carbono (100 ml) se añadió NBS (3,74 g, 21 mmol) en atmósfera de N₂ a 60 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 10 minutos, y se enfrió a 25 °C. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (ÉTER DE PETRÓLEO/EtOAc (V/V) = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,32 g, 70 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 451,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,73 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,66 (dd, 2H), 4,01-3,85 (m, 2H), 1,13 (t, 3H).

5 **Etapla C: Ácido 4-((5-(etoxicarbonil)-6-(2-nitrofenil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico**

10 Una mezcla de 6-(bromometil)-4-(2-nitrofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (2,4 g, 5,3 mmol), clorhidrato del ácido morfolina-3-carboxílico (0,9 g, 5,37 mmol) y carbonato potásico (1,48 g, 10,74 mmol) en etanol (60 ml) se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (V/V) = 25/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,1 g, 41 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

15 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 502,2 $[M+1]^+$;

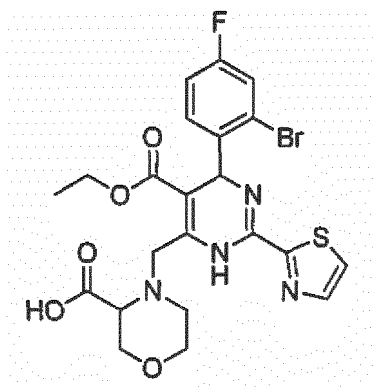
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,88 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 4,11 (s a, 1H), 3,97-3,89 (m, 2H), 3,81-3,79 (m, 2H), 3,70-3,56 (m, 4H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,49-2,31 (m, 1H), 1,04 (t, 3H)

20

Ejemplo 3:

25 **Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico**

25



30 Una mezcla de 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (3,02 g, 6 mmol) (El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO2010069147A), clorhidrato del ácido morfolina-3-carboxílico (1 g, 6 mmol) y trietilamina (1,21 g, 12 mmol) en etanol (40 ml) se agitó a 25 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2 . La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (V/V) = 25/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,5 g, 45 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

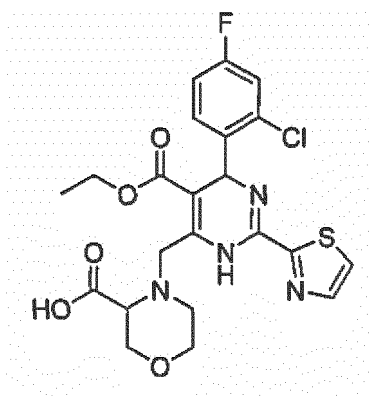
35

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 553,1 $[M+1]^+$;

40 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,69 (s a, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,13 (s a, 2H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,92-3,81 (m, 2H), 3,74-3,66 (m, 2H), 3,53-3,51 (m, 1H), 3,08-3,06 (m, 1H), 2,54-2,52 (m, 1H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 4:

45 **Ácido 4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico**



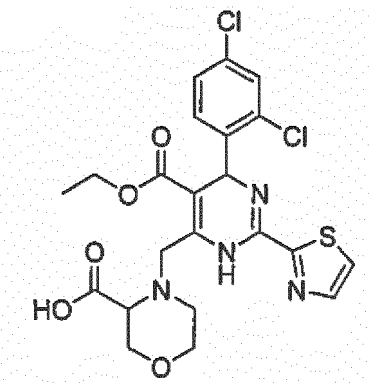
El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (2,92 g, 6,36 mmol) (El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO2010069147A) se hizo reaccionar con clorhidrato del ácido morfolina-3-carboxílico (1,07 g, 6,36 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,2 g, 37 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 509,2 $[M+1]^+$;

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,19-7,16 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,12 (s a, 2H), 3,97-3,95 (m, 2H), 3,93-3,84 (m, 2H), 3,71-3,61 (m, 2H), 3,53-3,51 (m, 1H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 1H), 1,07 (t, 3H).

Ejemplo 5:

Ácido 4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



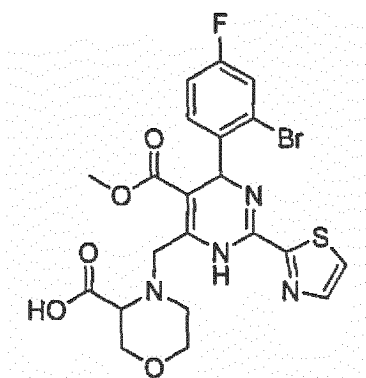
El 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (3,56 g, 7,5 mmol) (El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO2010069147A) se hizo reaccionar con clorhidrato del ácido morfolina-3-carboxílico (1,26 g, 7,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,7 g, 43 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 525,1 $[M+1]^+$;

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,86 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,60-7,59 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,22-4,00 (m, 2H), 3,98-3,95 (m, 2H), 3,94-3,80 (m, 2H), 3,71-3,61 (m, 2H), 3,60-3,59 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,43-2,38 (m, 1H), 1,07 (t, 3H).

Ejemplo 6:

Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(metoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



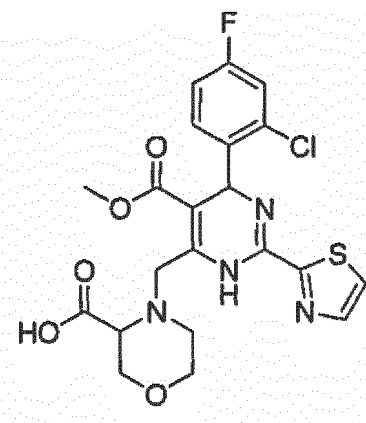
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de metilo (4,11 g, 8,4 mmol) (El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO2010069147A) se hizo reaccionar con clorhidrato del ácido morfolina-3-carboxílico (1,4 g, 8,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,1 g, 46 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 539,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,89 (s, 1H), 8,03-8,02 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,19-4,05 (m, 2H), 3,93-3,82 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,70-3,60 (m, 3H), 3,09-3,07 (m, 1H), 2,55-2,35 (m, 1H).

Ejemplo 7:

Ácido 4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(metoxycarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



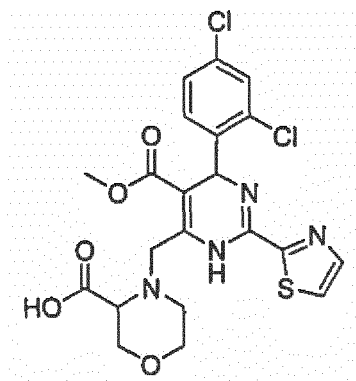
El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de metilo (2,94 g, 6,6 mmol) (El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO2010069147A) se hizo reaccionar con clorhidrato del ácido morfolina-3-carboxílico (1,1 g, 6,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,5 g, 46 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 495,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,89 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,11-4,05 (m, 2H), 3,89-3,81 (m, 2H), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,07-3,06 (m, 1H), 2,61-2,35 (m, 2H).

Ejemplo 8:

Ácido 4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(metoxycarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



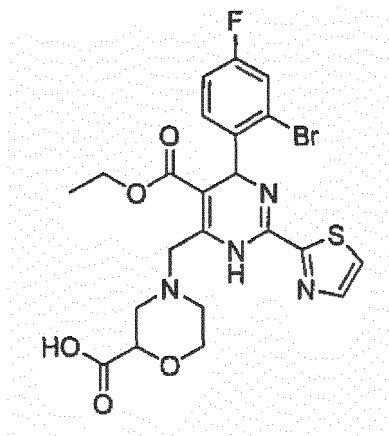
El 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de metilo (3,02 g, 6,54 mmol) (El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO2010069147A) se hizo reaccionar con clorhidrato del ácido morfolina-3-carboxílico (1,1 g, 6,54 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,5 g, 45 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 511,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,80 (s a, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,42-4,31 (m, 1H), 4,19-3,95 (m, 3H), 3,86-3,79 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,57-3,56 (m, 1H), 3,25-3,11 (m, 1H), 2,65-2,59 (m, 1H).

Ejemplo 9:

Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-2-carboxílico



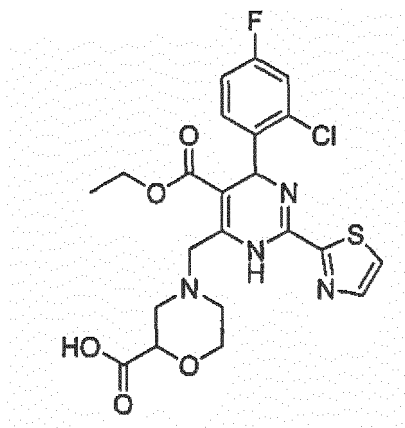
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,6 g, 1,2 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido morfolina-2-carboxílico (0,3 g, 1,8 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,2 g, 30 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 553,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,56 (s, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,17-4,15 (m, 1H), 4,04-3,87 (m, 4H), 3,64-3,56 (m, 2H), 3,06-2,85 (m, 2H), 2,69-2,39 (m, 2H), 1,06-1,02 (m, 3H).

Ejemplo 10:

Ácido 4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-2-carboxílico



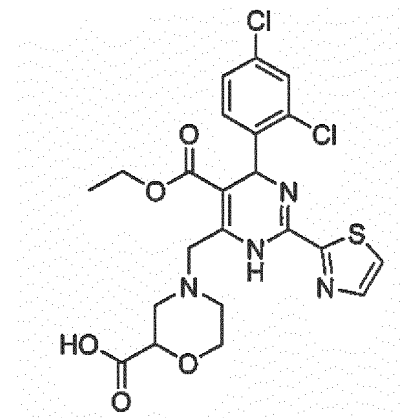
El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,69 g, 1,5 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido morfolina-2-carboxílico (0,3 g, 1,8 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,32 g, 42 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 509,1 $[M+1]^+$;

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,57 (s, 1H), 8,01-8,00 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,17-4,16 (m, 1H), 4,15-3,93 (m, 4H), 3,65-3,57 (m, 2H), 3,06-2,86 (m, 2H), 2,69-2,45 (m, 2H), 1,07-1,03 (m, 3H).

Ejemplo 11:

Ácido 4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-2-carboxílico



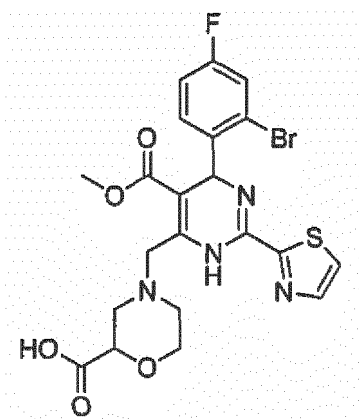
El 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1,43 g, 3 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido morfolina-2-carboxílico (0,5 g, 3 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,49 g, 31 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 525,1 $[M+1]^+$;

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,56 (s, 1H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,59-7,58 (m, 1H), 7,36-7,35 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,14-4,11 (m, 1H), 3,96-3,88 (m, 4H), 3,63-3,51 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,67-2,35 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 12:

Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(metoxycarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-2-carboxílico



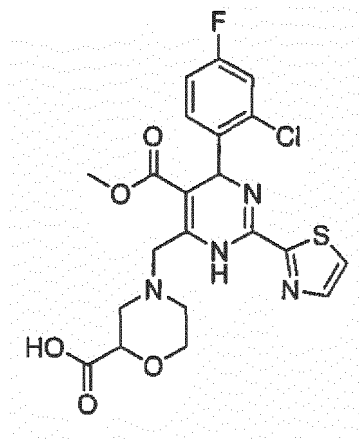
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de metilo (1,22 g, 2,5 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido morfolina-2-carboxílico (0,5 g, 3 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,54 g, 40 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 539,1 $[M+1]^+$;

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,60 (s, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 4,01-3,88 (m, 4H), 3,65-3,61 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,70-2,39 (m, 2H).

Ejemplo 13:

Ácido 4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(metoxycarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-2-carboxílico



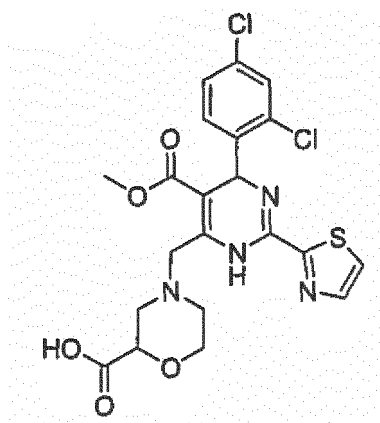
El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de metilo (1,11 g, 2,5 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido morfolina-2-carboxílico (0,5 g, 3 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,5 g, 40 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 495,1 $[M+1]^+$;

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,64 (s, 1H), 8,02-8,01 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,17-4,16 (m, 1H), 4,03-3,88 (m, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,08-2,86 (m, 2H), 2,72-2,40 (m, 2H).

Ejemplo 14:

Ácido 4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(metoxycarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-2-carboxílico



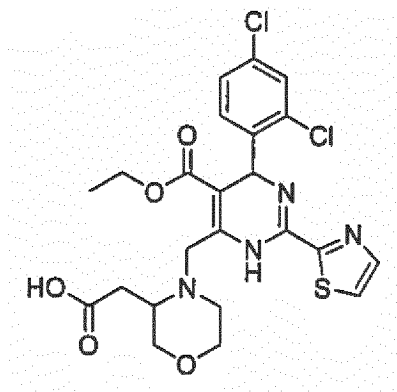
El 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (1,15 g, 2,5 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido morfolina-2-carboxílico (0,5 g, 3 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,47 g, 37 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 511,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,60 (s a, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,25-7,24 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 4,22-3,95 (m, 2H), 3,93-3,85 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,18-3,05 (m, 2H), 2,81-2,61 (m, 2H).

Ejemplo 15:

Ácido 2-(4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-3-il)acético



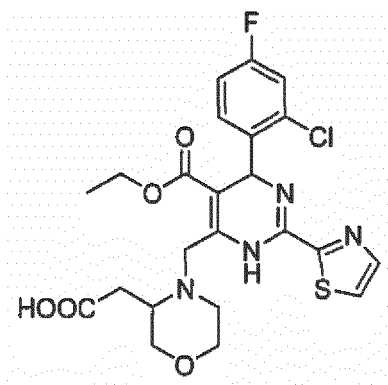
El 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,29 g, 0,61 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido 2-(morfolin-3-il)acético (0,11 g, 0,61 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,2 g, 60 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 539,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,12 (s a, 1H), 9,71 (s a, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,59 (s a, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,20-3,90 (m, 4H), 3,75-3,45 (m, 4H), 3,10-2,65 (m, 3H), 2,45 (s a, 2H), 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 16:

Ácido 2-(4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-3-il)acético



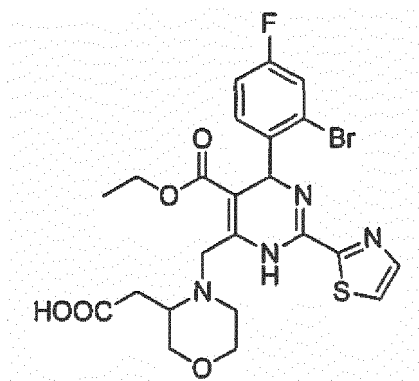
El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,18 g, 0,39 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido 2-(morfolin-3-il)acético (0,07 g, 0,39 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,14 g, 67 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 523,2 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,10 (s a, 1H), 9,71 (s a, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,15-3,89 (m, 4H), 3,74-3,50 (m, 4H), 3,08-2,65 (m, 3H), 2,40 (s a, 2H), 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 17:

Ácido 2-(4-((5-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-3-il)acético



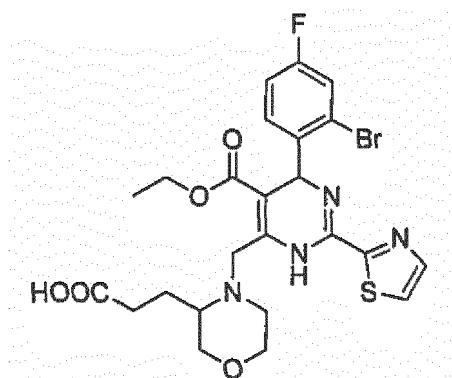
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,7 g, 1,4 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido 2-(morfolin-3-il)acético (0,25 g, 1,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,57 g, 72 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 567,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,13 (s a, 1 H), 9,74 (s a, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,18-3,91 (m, 4H), 3,76-3,52 (m, 4H), 3,09-2,66 (m, 3H), 2,41 (s a, 2H), 1,07 (t, 3H).

Ejemplo 18:

Ácido 3-(4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-3-il)propanoico



Etapla A: Ácido 3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)morfolin-3-il)propanoico

5 Una mezcla de ácido fórmico (2,26 ml, 58,9 mmol) y trietilamina (3,36 ml, 24,11 mmol) se agitó durante 5 minutos en un baño de hielo. A la mezcla se añadieron 3-formilmorfolina-4-carboxilato *terc*-butilo (0,47 g, 2,2 mmol) y ácido de Meldrum (0,32 g, 2,2 mmol) por turnos a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 horas, y se enfrió en un baño de hielo. A la mezcla resultante se añadió solución acuosa de NaOH (2 mol/l, 40 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3) y la capa orgánica se descartó. A la capa acuosa se añadió EtOAc (80 ml),
 10 y la mezcla se ajustó a pH 4-5 con HCl (1 mol/l) con agitación. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (80 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, a continuación se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,23 g, 40 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

15 EM-IEN: (IEN, pos.ion) *m/z*: 204,1 [M+1-56]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,13-4,10 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 2H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,71-3,41 (m, 2H), 3,12-3,10 (m, 1H), 2,38-2,35 (m, 2H), 2,25-2,21 (m, 1H), 1,90-1,85 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

20 Etapla B: Clorhidrato del ácido 3-(morfolin-3-il)propanoico

A una solución de ácido 3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)morfolin-3-il)propanoico (0,3 g, 1,2 mmol) en EtOAc (2 ml) se añadió la solución de HCl en EtOAc (6 mol/l, 6 ml). La mezcla se agitó intensamente a 25 °C durante 2 horas y se filtró. El residuo se lavó con EtOAc (4 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco
 25 (0,21 g, 90 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) *m/z*: 160,3 [M+1]⁺;

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,06-3,91 (m, 2H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,54-3,5 (m, 1H), 3,48-3,36 (m, 2H), 3,30-3,18 (m, 1H), 2,53-2,48 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H).

Etapla C: Ácido 3-(4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-3-il)propanoico

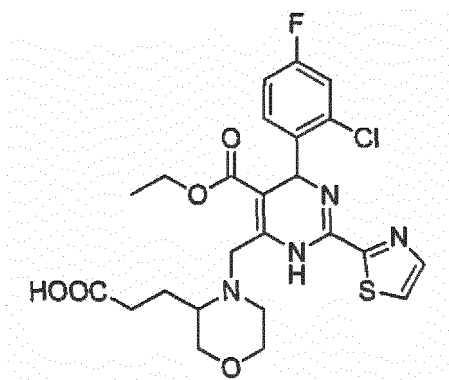
35 El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (1 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato del ácido 3-(morfolin-3-il)propanoico (0,39 g, 2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapla C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,55 g, 47 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

40 EM-IEN: (IEN, pos.ion) *m/z*: 581,1 [M+1]⁺;

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,68 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,26-4,07 (m, 1H), 4,04-4,00 (m, 3H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,64 (s a, 1H), 2,52-2,46 (m, 2H), 2,38-2,34 (m, 1H), 1,92-1,89 (m, 1H), 1,28-1,24 (m, 2H), 1,13 (t, 3H).

Ejemplo 19:

50 **Ácido 3-(4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-3-il)propanoico**



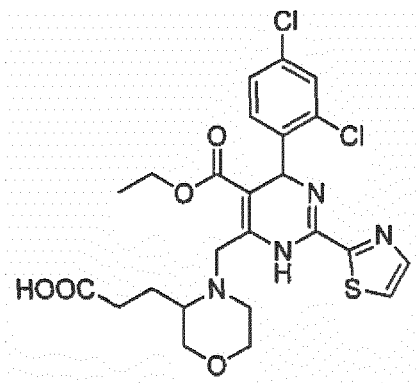
El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,92 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato del ácido 3-(morfolin-3-il)propanoico (0,39 g, 2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,45 g, 42 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 537,2 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 12,88 (s a, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,55 (s a, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 7,12-7,01 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,26-4,11 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 3H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,63 (s a, 1H), 2,53-2,46 (m, 2H), 2,38-2,32 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 1H), 1,28-1,23 (m, 2H), 1,13 (t, 3H).

Ejemplo 20:

Ácido 3-(4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-3-il)propanoico



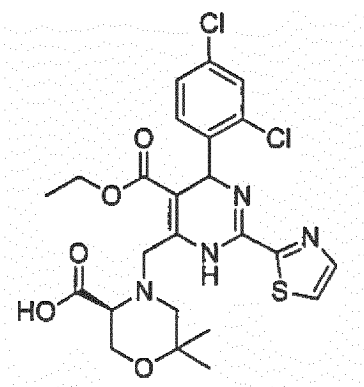
El 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,95 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato del ácido 3-(morfolin-3-il)propanoico (0,39 g, 2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,61 g, 55 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 553,2 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 12,75 (s a, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,41-7,28 (m, 2H), 7,09-7,01 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,20-4,07 (m, 1H), 4,05-3,94 (m, 3H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,58-3,52 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,63 (s a, 1H), 2,52-2,45 (m, 2H), 2,38-2,33 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,28-1,23 (m, 2H), 1,13 (t, 3H).

Ejemplo 21:

Ácido (3S)-4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)-6,6-dimetilmorfolina-3-carboxílico



Etapla A: Clorhidrato del ácido (S)-6,6-dimetilmorfolina-3-carboxílico

5 A una solución de (S)-6,6-dimetilmorfolina-3-carboxilato de metilo (0,2 g, 1,2 mmol) (El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se describe en el documento WO2008024692) en metanol anhidro (4 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico (0,1 g, 2,4 mmol) en agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas, y se enfrió a 0 °C. La mezcla de reacción se ajustó a pH 1-2 con HCl *con*. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,19 g, 100 %). El compuesto se

10 caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 160,3 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,76-3,72 (m, 1H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H), 2,66 (d, 1H), 2,45 (d, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,08 (s, 3H).

Etapla B: Ácido (3S)-4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il) -3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)-6,6-dimetilmorfolina-3-carboxílico

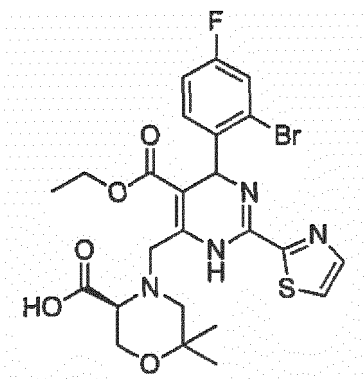
20 El 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,24 g, 0,51 mmol) se hizo reaccionar con ácido (S)-6,6-dimetil morfolina-3-carboxílico (0,1 g, 0,51 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,19 g, 68 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

25 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 553,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (s a, 1H), 7,44 (s a, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,38-4,21 (m, 2H), 4,12-3,85 (m, 4H), 3,45-3,43 (m, 1H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,11 (t, 3H).

Ejemplo 22:

Ácido (3S)-4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)-6,6-dimetilmorfolina-3-carboxílico



40 El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,26 g, 0,51 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato del ácido (S)-6,6-dimetilmorfolina-3-carboxílico (0,1 g, 0,51 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de

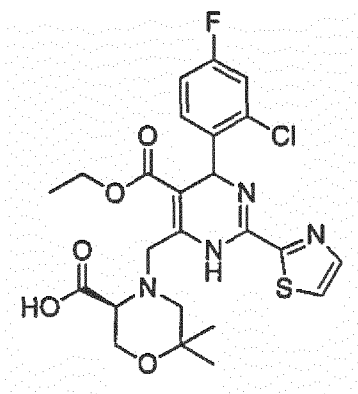
un sólido de color amarillo (0,18 g, 63 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 581,1 $[M+1]^+$;

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,72 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,39-4,21 (m, 2H), 4,13-3,85 (m, 4H), 3,46-3,43 (m, 1H), 2,91-2,79 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,10 (t, 3H).

Ejemplo 23:

Ácido (3S)-4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)-6,6-dimetilmorfolina-3-carboxílico



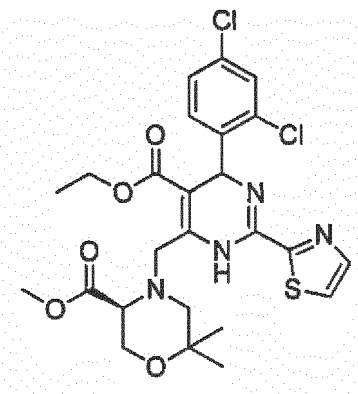
El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,26 g, 0,51 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato del ácido (S)-6,6-dimetilmorfolina-3-carboxílico (0,1 g, 0,51 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,16 g, 59 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 537,2 $[M+1]^+$;

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12,65 (s a, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,15-7,01 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,37-4,20 (m, 2H), 4,14-3,84 (m, 4H), 3,45-3,42 (m, 1H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,39-2,33 (m, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,11 (t, 3H).

Ejemplo 24:

(3S)-4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)-6,6-dimetilmorfolina-3-carboxilato de metilo



Una mezcla de 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,72 g, 1,52 mmol), (S)-6,6-dimetilmorfolina-3-carboxilato de metilo (0,26 g, 1,52 mmol) y carbonato potásico (0,42 g, 3,04 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (ÉTER DE PETRÓLEO/EtOAc (V/V) = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,55 g, 64 %).

%). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

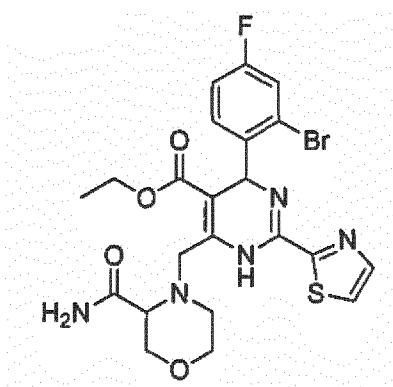
EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 567,2 $[M+1]^+$;

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,44 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,38-4,20 (m, 2H), 4,13-3,85 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,46-3,43 (m, 1H), 2,91-2,79 (m, 1H), 2,37-2,31 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,09 (t, 3H).

Ejemplo 25:

10

4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-((3-carbamoilmorfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



15

Etapa A: Morfolina-3-carboxamida

Una mezcla de clorhidrato de morfolina-3-carboxilato de metilo (0,55 g, 3,0 mmol) y una solución de NH_3 en metanol (7 mol/l, 20 ml) se agitó a 50 °C durante 24 horas en un tubo sellado. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un semisólido glutinoso (0,39 g, 99 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 131,1 $[M+1]^+$;

25 RMN ^1H (400 MHz, D_2O): δ 4,16-4,13 (m, 1H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 2H), 3,35-3,31 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H).

Etapa B: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-((3-carbamoilmorfolino) metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

30

Una mezcla de 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il) -1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (3,02 g, 6 mmol), morfolina-3-carboxamida (0,78 g, 6 mmol) y carbonato potásico (1,66 g, 12 mmol) en etanol anhidro (70 ml) se agitó a 25 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (V/V) = 100/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,66 g, 50 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

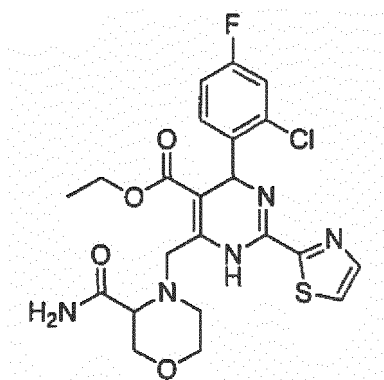
EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 552,1 $[M+1]^+$;

40 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,05 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,13-4,00 (m, 1H), 3,95-3,93 (m, 2H), 3,87-3,67 (m, 3H), 3,63-3,53 (m, 2H), 3,01-2,87 (m, 1H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,60-2,56 (m, 1H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 26:

45

6-((3-Carbamoilmorfolino)metil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



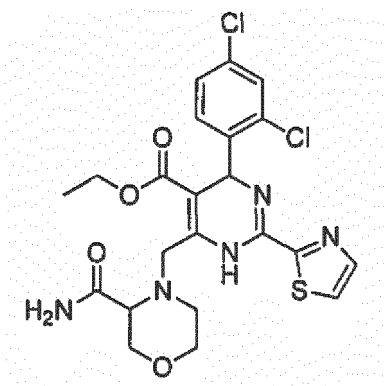
El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (2,75 g, 6 mmol) se hizo reaccionar con morfolina-3-carboxamida (0,78 g, 6 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 25, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,37 g, 45 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 508,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,04 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,13-4,05 (m, 1H), 3,96-3,93 (m, 2H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,67-3,41 (m, 4H), 3,00-2,86 (m, 1H), 2,79-2,67 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 1H), 1,03 (t, 3H).

Ejemplo 27:

6-((3-Carbamoilmorfolino)metil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



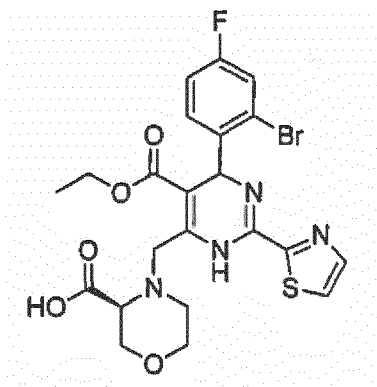
El 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (2,85 g, 6 mmol) se hizo reaccionar con morfolina-3-carboxamida (0,78 g, 6 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 25, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,54 g, 49 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 524,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,06 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,58-7,38 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,12-4,05 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 3H), 3,75-3,66 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,55-3,35 (m, 2H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,79-2,65 (m, 1H), 2,57-2,54 (m, 1H), 1,03 (t, 3H).

Ejemplo 28:

Ácido (3S)-4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



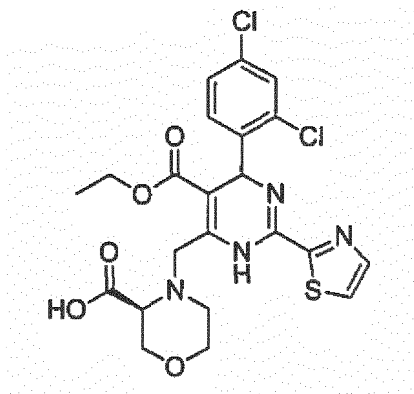
Una mezcla de 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (7,7 g, 15,3 mmol), ácido (S)-morfolina-3-carboxílico (2 g, 15,3 mmol) y carbonato potásico (4,23 g, 30,6 mmol) en etanol anhidro (154 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (V/V) = 25/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (7,26 g, 86 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 553,2 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,90 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,30-3,92 (m, 5H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,74-3,52 (m, 3H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,55-2,39 (m, 1H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 29:

Ácido (3S)-4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



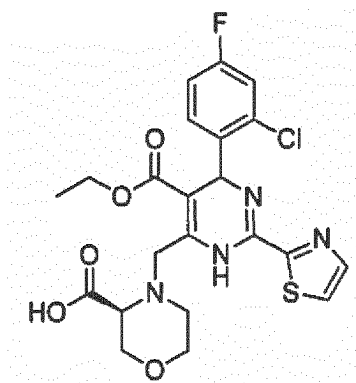
El 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1,6 g, 3,37 mmol) se hizo reaccionar con ácido (S)-morfolina-3-carboxílico (0,44 g, 3,37 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,42 g, 80 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 525,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 12,90 (s a, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,28-4,02 (m, 2H), 4,01-3,92 (m, 3H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,73-3,71 (m, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,54-2,40 (m, 1H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 30:

Ácido (3S)-4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



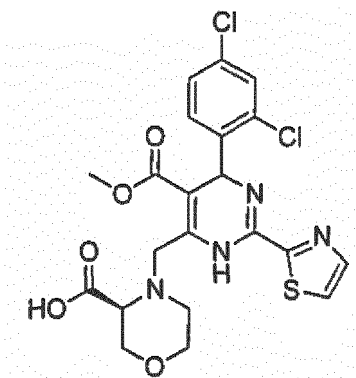
El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1,55 g, 3,37 mmol) se hizo reaccionar con ácido (S)-morfolina-3-carboxílico (0,44 g, 3,37 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,48 g, 86 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 509,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,91 (s a, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,27-4,05 (m, 2H), 4,00-3,92 (m, 3H), 3,84-3,83 (m, 1H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,09-3,07 (m, 1H), 2,54-2,39 (m, 1H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 31:

Ácido (3S)-4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(metoxycarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



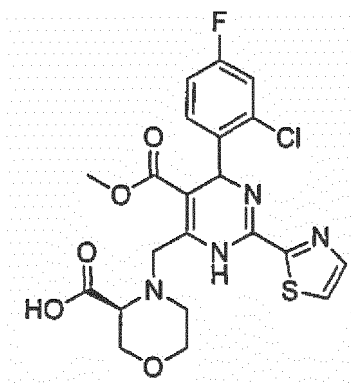
El 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de metilo (1,55 g, 3,37 mmol) se hizo reaccionar con ácido (S)-morfolina-3-carboxílico (0,44 g, 3,37 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,41 g, 82 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 511,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,89 (s a, 1H), 10,05 (s a, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,19-4,02 (m, 2H), 3,91-3,86 (m, 2H), 3,68 (s a, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,43 (s a, 1H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,52-2,44 (m, 1H).

Ejemplo 32:

Ácido (3S)-4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(metoxycarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



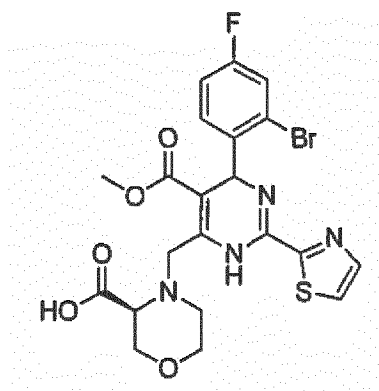
El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de metilo (1,5 g, 3,37 mmol) se hizo reaccionar con ácido (S)-morfolina-3-carboxílico (0,44 g, 3,37 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,33 g, 80 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 495,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 12,90 (s a, 1 H), 9,89 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,25-4,01 (m, 2H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,71-3,61 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,44-3,41 (m, 1H), 3,09-3,07 (m, 1H), 2,51-2,44 (m, 1H).

Ejemplo 33:

Ácido (3S)-4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(metoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



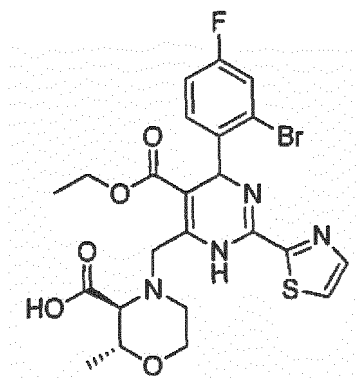
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de metilo (1,65 g, 3,37 mmol) se hizo reaccionar con ácido (S)-morfolina-3-carboxílico (0,44 g, 3,37 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,51 g, 83 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 539,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 12,88 (s a, 1H), 10,07 (s a, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,19-4,03 (m, 2H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,68-3,66 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,42-2,40 (m, 1H).

Ejemplo 34:

Ácido (2R,3S)-4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidro pirimidin-4-il)metil)-2-metilmorfolina-3-carboxílico



Etapla A: (2R,3S)-4-bencil-2-metil-5-oxomorfolina-3-carboxilato de bencilo

- 5 Una mezcla de ácido (2R,3S)-4-bencil-2-metil-5-oxomorfolina-3-carboxílico (1,07 g, 4,25 mmol) (El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se describe en Helvetica Chimica Acta, 87, **2004**), (bromometil)benceno (0,87 g, 5,1 mmol) y carbonato potásico (1,16 g, 8,5 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a 65 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (ÉTER DE PETRÓLEO/EtOAc (V/V) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,23 g, 85 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 340,3 $[M+1]^+$;

- 15 RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,42-7,18 (m, 10H), 5,52 (d, 1H), 5,22 (c, 2H), 4,33 (c, 2H), 4,23-4,21 (m, 1H), 3,76-3,74 (m, 2H), 1,23 (d, 3H).

Etapla B: (2R,3S)-4-bencil-2-metilmorfolina-3-carboxilato de bencilo

- 20 A una solución de (2R,3S)-4-bencil-2-metil-5-oxomorfolina-3-carboxilato de bencilo (15,7 g, 46,1 mmol) en THF (60 ml) se añadió una solución de borano en THF (1 mol/l, 69,2 ml) gota a gota durante un periodo de 1 hora a -10 °C en atmósfera de N_2 . Después de finalizar la adición, la mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 16 horas, después se enfrió a -10 °C. Y se añadió metanol lentamente a la mezcla hasta que cesó el desprendimiento de gases, a continuación se añadió (10 ml). La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaOH (2 mol/l, 50 ml x 2) y salmuera (50 ml x 2). La fase orgánica se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (13 g, 86,7 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 326,3 $[M+1]^+$;

- 30 RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,33-7,27 (m, 10H), 5,22 (s, 2H), 3,80-3,70 (m, 4H), 3,27 (d, 1H), 2,90 (d, 1H), 2,71 (d, 1H), 2,22-2,18 (m, 1H), 1,15 (d, 3H).

Etapla C: Ácido (2R,3S)-2-metilmorfolina-3-carboxílico

- 35 Una mezcla de (2R,3S)-4-bencil-2-metilmorfolina-3-carboxilato de bencilo (10 g, 30,76 mmol) y Pd/C (10 %, 1 g) en metanol anhidro (100 ml) se agitó a 25 °C durante 12 horas bajo atmósfera de H_2 . La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,8 g, 85 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 146,2 $[M+1]^+$;

- 40 RMN ^1H (600 MHz, D_2O): δ 4,01-3,98 (m, 1H), 3,82-3,77 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,27-3,24 (m, 1H), 3,19-3,14 (m, 1H), 1,26 (d, 3H).

Etapla D: Ácido (2R,3S)-4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)-2-metilmorfolina-3-carboxílico

- 50 Una mezcla de 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,96 g, 1,9 mmol), ácido (2R,3S)-2-metilmorfolina-3-carboxílico (0,28 g, 1,9 mmol) y carbonato potásico (0,53 g, 3,8 mmol) en etanol anhidro (35 ml) se agitó a 25 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (V/V) = 15/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,48 g, 45 %). El

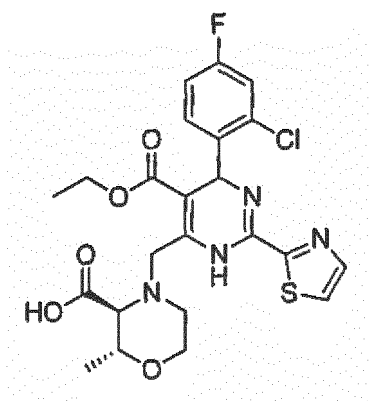
compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 567,1 $[M+1]^+$;

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,1 (s a, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,03-8,01 (m, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 1 H), 7,24-7,18 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,91-3,70 (m, 2H), 3,68-3,51 (m, 3H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,72-2,47 (m, 1H), 1,26 (s a, 3H), 1,04 (t, 3H).

Ejemplo 35:

10 **Ácido (2R,3S)-4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)-2-metilmorfolina-3-carboxílico**



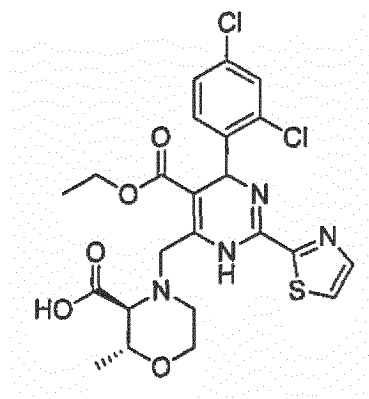
15 El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,87 g, 1,9 mmol) se hizo reaccionar con ácido (2R,3S)-2-metilmorfolina-3-carboxílico (0,28 g, 1,9 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 34, Etapa D para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,6 g, 60 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

20 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 523,2 $[M+1]^+$;

25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,93 (s a, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,19-4,09 (m, 1H), 4,03-3,93 (m, 2H), 3,90-3,71 (m, 2H), 3,69-3,50 (m, 3H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,73-2,47 (m, 1H), 1,25 (s a, 3H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 36:

30 **Ácido (2R,3S)-4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)-2-metilmorfolina-3-carboxílico**



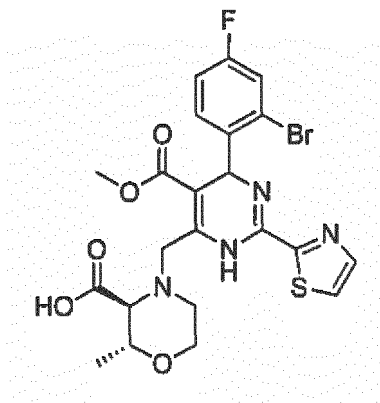
35 El 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,9 g, 1,9 mmol) se hizo reaccionar con ácido (2R,3S)-2-metilmorfolina-3-carboxílico (0,28 g, 1,9 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 34, Etapa D para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,43 g, 42 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 539,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 12,91 (s a, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,17-4,08 (m, 1H), 4,02-3,92 (m, 2H), 3,92-3,71 (m, 2H), 3,69-3,52 (m, 3H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,71-2,47 (m, 1H), 1,25 (s a, 3H), 1,06 (t, 3H).

5 Ejemplo 37:

Ácido (2R,3S)-4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(metoxycarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)-2-metilmorfolina-3-carboxílico



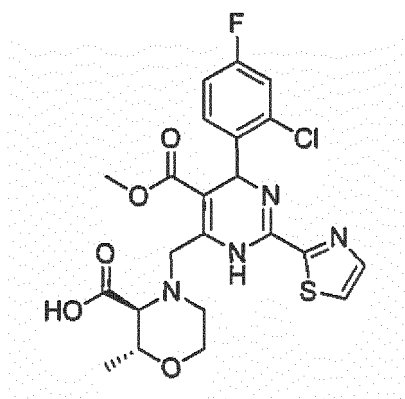
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de metilo (0,93 g, 1,9 mmol) se hizo reaccionar con ácido (2R,3S)-2-metilmorfolina-3-carboxílico (0,28 g, 1,9 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 34 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,52 g, 49 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 553,1 $[\text{M}+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,0 (s a, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,18-4,07 (m, 1H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,68-3,50 (m, 3H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,73-2,47 (m, 1H), 1,27 (s a, 3H).

Ejemplo 38:

Ácido (2R,3S)-4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(metoxycarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)-2-metilmorfolina-3-carboxílico



El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de metilo (0,85 g, 1,9 mmol) se hizo reaccionar con ácido (2R,3S)-2-metilmorfolina-3-carboxílico (0,28 g, 1,9 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 34 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,5 g, 52 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

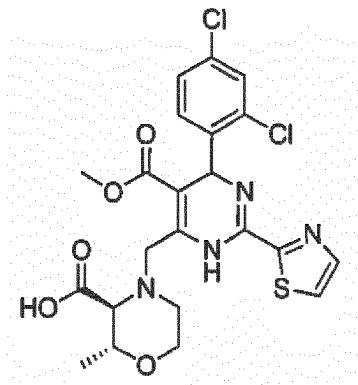
EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 509,2 $[\text{M}+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,94 (s a, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,19-4,08 (m, 1H), 4,03-3,94 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69-3,5 (m, 3H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,74-2,48 (m, 1H), 1,25 (s a, 3H).

Ejemplo 39:

Ácido (2R,3S)-4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(metoxycarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)-2-metilmorfolina-3-carboxílico

5



El 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de metilo (0,88 g, 1,9 mmol) se hizo reaccionar con ácido (2R,3S)-2-metilmorfolina-3-carboxílico (0,28 g, 1,9 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 34 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,51 g, 51 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

10

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 525,1 $[M+1]^+$;

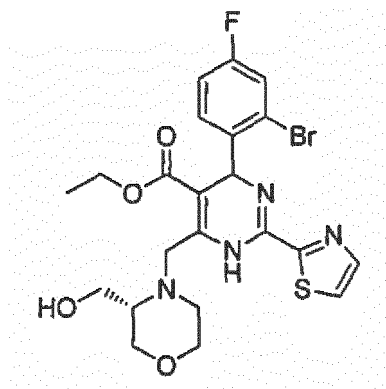
15

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,93 (s a, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,18-4,09 (m, 1H), 4,03-3,93 (m, 1H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,68-3,51 (m, 3H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,69-2,47 (m, 1H), 1,27 (s a, 3H).

Ejemplo 40:

20

4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(((S)-3-(hidroximetil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



25

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (1 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con (S)-morfolin-3-ilmetanol (0,24 g, 2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 25, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,6 g, 55 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

30

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 539,2 $[M+1]^+$;

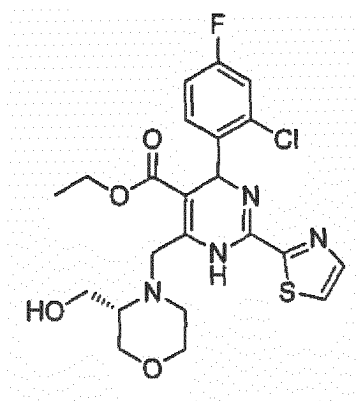
35

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,86 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,83-4,74 (m, 1H), 4,37-4,24 (m, 1H), 4,01-3,89 (m, 3H), 3,82-3,69 (m, 2H), 3,59-3,38 (m, 4H), 2,86-2,69 (m, 1H), 2,57-2,43 (m, 1H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 41:

40

4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-6-(((S)-3-(hidroximetil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



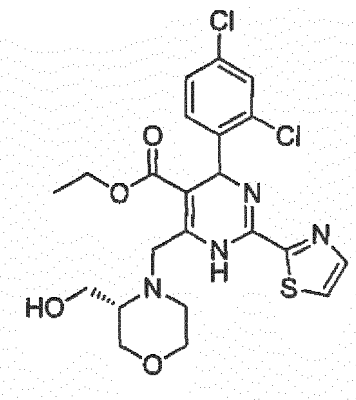
El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,92 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con (S)-morfolin-3-ilmetanol (0,24 g, 2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 25, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,6 g, 61 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 495,2 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,86 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,83-4,74 (m, 1H), 4,38-4,25 (m, 1H), 4,03-3,88 (m, 3H), 3,83-3,68 (m, 2H), 3,61-3,38 (m, 4H), 2,87-2,68 (m, 1H), 2,58-2,43 (m, 1H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 42:

4-(2,4-Diclorofenil)-6-(((S)-3-(hidroximetil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



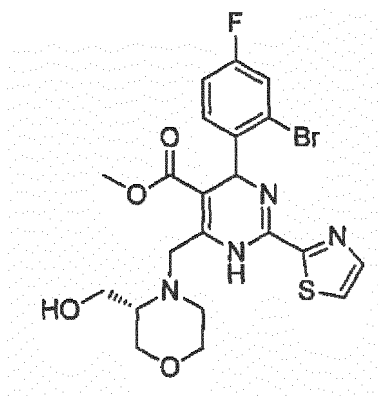
El 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,95 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con (S)-morfolin-3-ilmetanol (0,24 g, 2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 25, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,42 g, 41 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 511,2 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,85 (s a, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,81 (s a, 1H), 4,35-4,22 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 3H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,59-3,40 (m, 4H), 2,84-2,66 (m, 1H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 1H), 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 43:

4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(((S)-3-(hidroximetil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo



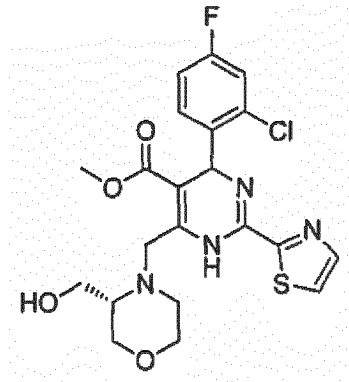
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de metilo (0,98 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con (S)-morfolin-3-ilmetanol (0,24 g, 2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 25, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,56 g, 53 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 525,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,87 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,83-4,73 (m, 1H), 4,37-4,25 (m, 1H), 4,03-3,89 (m, 1H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,59-3,37 (m, 4H), 2,87-2,69 (m, 1H), 2,57-2,42 (m, 1H).

Ejemplo 44:

4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-6-(((S)-3-(hidroximetil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo



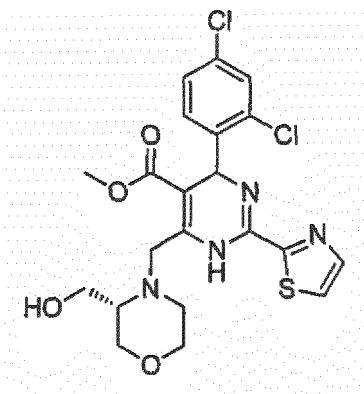
El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de metilo (0,89 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con (S)-morfolin-3-ilmetanol (0,24 g, 2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 25, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,38 g, 39 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 481,2 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,83 (s a, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,48-7,36 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,82-4,74 (m, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 4,05-3,88 (m, 2H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,62-3,35 (m, 4H), 2,88-2,67 (m, 1H), 2,58-2,44 (m, 1H).

Ejemplo 45:

4-(2,4-Diclorofenil)-6-(((S)-3-(hidroximetil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo



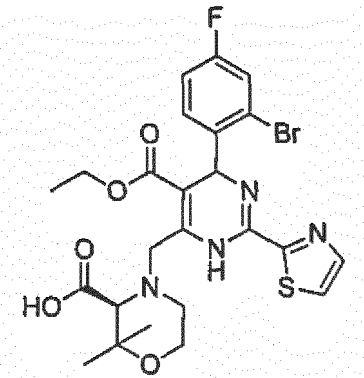
6-(Bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (0,92 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con (S)-morfolin-3-ilmetanol (0,24 g, 2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 25, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,44 g, 44 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 497,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,84 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,81 (s a, 1H), 4,35-4,24 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 2H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,58-3,39 (m, 4H), 2,85-2,66 (m, 1H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H).

Ejemplo 46:

Ácido (3S)-4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)-2,2-dimetilmorfolina-3-carboxílico



Etapa A: Ácido (S)-2-(bencilamino)-3-hidroxi-3-metilbutanoico

Una mezcla de ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoico (18,6 g, 140 mmol), solución acuosa de NaOH (2 mol/l, 70 ml) y benzaldehído (14,56 g, 137 mmol) se agitó a 25 °C durante 1 hora y se enfrió a 0 °C. Después, se añadió a la mezcla borohidruro sódico (3 g, 80 mmol) en porciones, manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Después, la mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 horas más. La capa acuosa se lavó con DCM (30 ml x 3) y la capa orgánica se descartó. La capa acuosa se enfrió a 5 °C, y se ajustó a pH 1-2 con HCl con. La mezcla se agitó a 5 °C durante 4 horas, y se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18,8 g, 60 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 224,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, D $_2$ O): δ 7,35 (s, 5H), 4,24 (c, 2H), 3,63-3,61 (m, 1H), 1,25-1,23 (m, 6H).

Etapa B: Ácido (S)-4-bencil-2,2-dimetil-5-oxomorfolina-3-carboxílico

A una mezcla de ácido (S)-2-(bencilamino)-3-hidroxi-3-metilbutanoico (22,86 g, 102,4 mmol), tetrahidrofurano (110 ml), carbonato de potasio (42,5 g, 307,2 mmol) y agua (70 ml) se añadió cloruro de cloroacetilo lentamente (17,8 g, 157,7 mmol) a 0 °C durante un periodo de 1 hora, a continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una solución de hidróxido sódico (16,4 g, 409,6 mmol) en agua (40 ml) durante un

periodo de 1 hora. Al finalizar la adición, la mezcla se enfrió a 3 °C-5 °C, y la mezcla se agitó a la temperatura durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, y se lavó con éter de petróleo (50 ml x 2). La capa acuosa se enfrió a menos de 3 °C y se ajustó a pH 2 con HCl *con.* La mezcla se agitó a menos de 6 °C durante 12 horas, a continuación se filtró. La torta de filtro se lavó con agua para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18,6 g, 69 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) *m/z*: 264,1 [M+1]⁺;

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,83 (s a, 1H), 7,36-7,26 (m, 5H), 5,29 (d, 1H), 4,32-4,10 (m, 3H), 3,73 (d, 1H), 1,21-1,17 (m, 6H).

Etapla C: (S)-4-Bencil-2,2-dimetil-5-oxomorfolina-3-carboxilato de bencilo

El ácido (S)-4-bencil-2,2-dimetil-5-oxomorfolina-3-carboxílico (11,2 g, 42,5 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de bencilo (8,72 g, 51 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 34, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (8,11 g, 54 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) *m/z*: 354,2 [M+1]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,36-7,31 (m, 5H), 7,30-7,20 (m, 5H), 5,60 (d, 1H), 1H), 5,26 (c, 2H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,33-4,08 (m, 3H), 1,24-1,19 (m, 6H).

Etapla D: (S)-4-bencil-2,2-dimetilmorfolina-3-carboxilato de bencilo

El (S)-4-bencil-2,2-dimetil-5-oxomorfolina-3-carboxilato de bencilo (163 g, 461 mmol) se hizo reaccionar con una solución de borano en THF (1 mol/l, 692 ml) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 34, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (133 g, 85 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) *m/z*: 340,2 [M+1]⁺;

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,33-7,27 (m, 10H), 5,25 (s, 2H), 3,89-3,70 (m, 4H), 3,24 (d, 1H), 2,72 (d, 1H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,25-1,17 (m, 6H).

Etapla E: Ácido (S)-2,2-dimetilmorfolina-3-carboxílico

El (S)-4-bencil-2,2-dimetilmorfolina-3-carboxilato de bencilo (10,4 g, 30,8 mmol) se hizo reaccionar con H₂ mediante catálisis con Pd/C (10 %, 1 g) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 34, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,4 g, 70 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) *m/z*: 160,1 [M+1]⁺;

RMN ¹H (600 MHz, D₂O): δ 4,06-3,98 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,76-3,75 (m, 1H), 3,27-3,26 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 1,26-1,19 (m, 6H).

Etapla F: Ácido (3S)-4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)-2,2-dimetilmorfolina-3-carboxílico

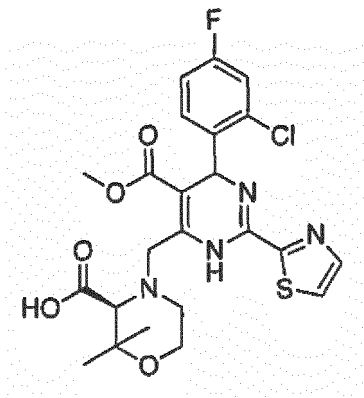
Una mezcla de 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (7,7 g, 15,3 mmol), ácido (S)-2,2-dimetilmorfolina-3-carboxílico (2,44 g, 15,3 mmol) y carbonato potásico (4,23 g, 30,6 mmol) en etanol anhidro (154 ml) se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (V/V) = 25/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (5,8 g, 65 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) *m/z*: 581,1 [M+1]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,90 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,20-4,07 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,90-3,70 (m, 2H), 3,68-3,49 (m, 3H), 2,69-2,47 (m, 1H), 1,27-1,21 (m, 6H).

Ejemplo 47:

Ácido (3S)-4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(metoxycarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,5-dihidropirimidin-4-il)metil)-2,2-dimetilmorfolina-3-carboxílico



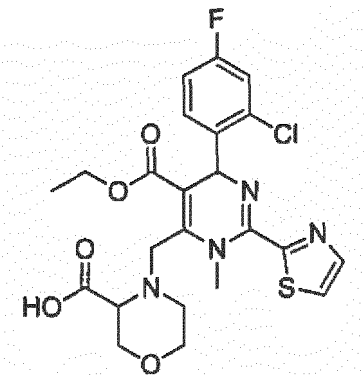
El 5-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de metilo (6,8 g, 15,3 mmol) se hizo reaccionar con ácido (S)-2,2-dimetilmorfolina-3-carboxílico (2,44 g, 15,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 46, Etapa F para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,4 g, 55 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 523,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,93 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 3,95-3,70 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,68-3,48 (m, 3H), 2,69-2,49 (m, 1H), 1,27-1,22 (m, 6H).

Ejemplo 48:

Ácido 4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxycarbonil)-3-metil-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

**Etapa A: 4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-1,6-dimetil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo**

Una mezcla de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (2 g, 5,3 mmol), yodometano (0,97 g, 6,84 mmol) y carbonato potásico (1,47 g, 10,6 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se agitó a 70 °C durante 12 horas, y se enfrió a 25 °C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (ÉTER DE PETRÓLEO/EtOAc (V/V) = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color rubio oscuro (1,0 g, 48 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 394,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,86 (d, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,09 (c, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,19 (t, 3H).

Etapa B: 6-(Bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de

etilo

El 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,6-dimetil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,4 g, 1,02 mmol) se hizo reaccionar con NBS (0,2 g, 1,12 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,19 g, 40 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 472,10 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,86 (d, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,09 (c, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,19 (t, 3H).

Etapa C: Ácido 4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-3-metil-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

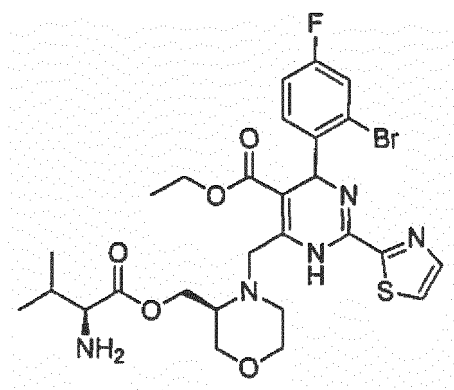
El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,48 g, 1,02 mmol) se hizo reaccionar con ácido morfolina-3-carboxílico (0,4 g, 3,06 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,1 g, 20 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 523,2 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, D_2O): δ 8,08 (d, 2H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,08-3,80 (m, 6H), 3,69-3,57 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,26-3,22 (m, 1H), 1,10 (t, 3H).

Ejemplo 49:

6-(((S)-3-(((S)-2-Amino-3-metilbutanoil)oxi)metil)morfolino)metil)-4-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



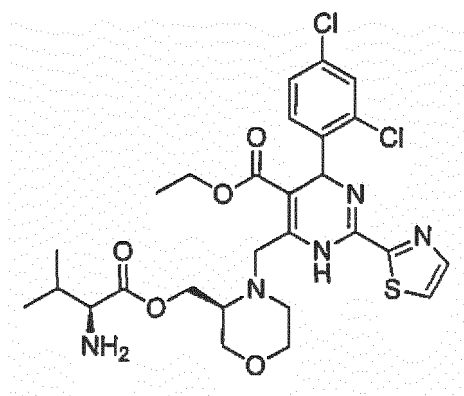
A una solución de 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(((S)-3-(hidroximetil) morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1 g, 1,9 mmol), ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (0,83 g, 3,8 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (23 mg, 0,19 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió una solución de DCC (0,59 g, 2,85 mmol) en DCM (10 ml) gota a gota durante un periodo de 15 minutos a ta, a continuación, la mezcla se agitó a ta durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una solución de HCl en EtOAc (6 mol/l, 40 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y agua (100 ml), y la mezcla se ajustó a pH 8-9 con una solución acuosa de amoníaco. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , y la mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (V/V) = 30/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,65 g, 54 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 638,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,22 (s a, 1H), 8,82 (s a, 2H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,30-4,21 (m, 3H), 4,06-3,94 (m, 3H), 3,88-3,72 (m, 4H), 3,68-3,52 (m, 2H), 2,89-2,74 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,08-1,04 (m, 3H), 0,82-0,74 (m, 6H).

Ejemplo 50:

6-(((S)-3-(((S)-2-Amino-3-metilbutanoil)oxi)metil)morfolino)metil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



El 4-(2,4-diclorofenil)-6-(((S)-3-(hidroximetil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1 g, 1,96 mmol) se hizo reaccionar con ácido (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (0,83 g, 3,8 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 49 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,43 g, 36 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

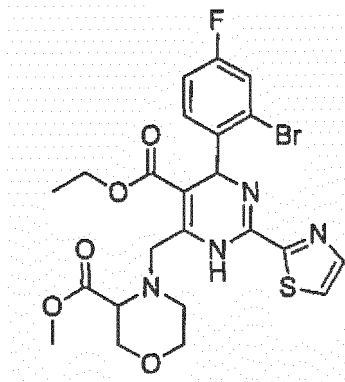
EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 610,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,85 (s a, 1H), 8,74 (s a, 2H), 8,05 (s a, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,29-4,20 (m, 3H), 4,07-3,94 (m, 3H), 3,89-3,72 (m, 4H), 3,68-3,52 (m, 2H), 2,89-2,75 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,08-1,04 (m, 3H), 0,82-0,74 (m, 6H).

Ejemplo 51:

4-((6-(2-Bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidro
carboxilato de metilo

pirimidin-4-il)metil)morfolina-3-



El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (1,1 g,

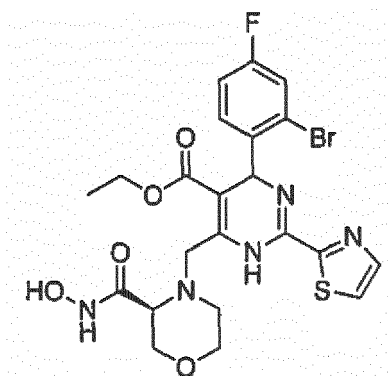
2,2 mmol) se hizo reaccionar con morfolina-3-carboxilato de metilo (0,4 g, 2,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 24 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,62 g, 50 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 567,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,74 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,32-4,09 (m, 2H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 2H), 3,83-3,73 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,65-3,52 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,58-2,42 (m, 1H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 52:

4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(((S)-3-(hidroxicarbamoil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro- pirimidina-5-carboxilato de etilo



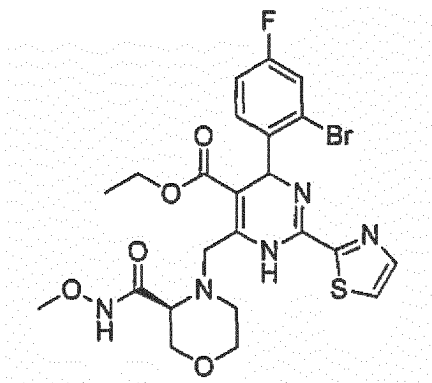
Una solución de ácido (3S)-4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico (0,74 g, 1,36 mmol), EDCHCl (0,31 g, 1,62 mmol), HOAt (185 mg, 1,36 mmol) y DIPEA (210 mg, 1,62 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a -10 °C durante 30 minutos. Después, a la mezcla se le añadió una solución de O-(*terc*-butildimetilsilil)hidroxilamina (0,2 g, 1,36 mmol) en DCM (2,0 ml) lentamente at -10 °C. Después, la mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en una solución de HCl en EtOAc (6 mol/l, 10 ml), a continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y agua (100 ml), y la mezcla se ajustó a pH 7 con una solución acuosa de amoníaco. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (V/V) = 30/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,05 g, 6,5 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) *m/z*: 568,2 [M+1]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,30 (s a, 1H), 9,86 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,32-4,15 (m, 3H), 4,10-3,91 (m, 2H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,74-3,52 (m, 3H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,55-2,39 (m, 1H), 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 53:

4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(((S)-3-(metboxicarbamoil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihi-dropirimidina-5-carboxilato de etilo



Una mezcla de ácido (3S)-4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico (0,5 g, 0,9 mmol), clorhidrato de O-metilhidroxilamina (0,2 g, 2,25 mmol), EDC·HCl (1 g, 5,2 mmol), HOAt (1 g, 7,3 mmol) y TEA (1,45 g, 14,3 mmol) en DCM (30 ml) se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después, la mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 10 horas más. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (V/V) = 30/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,4 g, 76 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

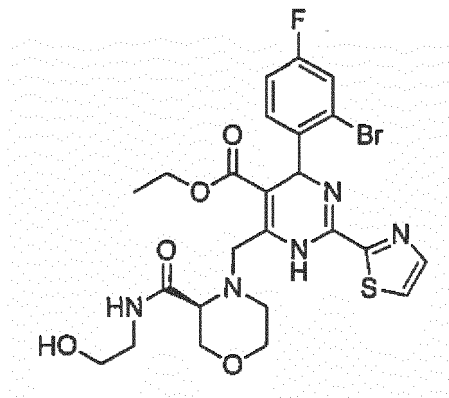
EM-IEN: (IEN, pos.ion) *m/z*: 582,0 [M+1]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,55-4,44 (m, 1H), 4,31-4,21 (m, 2H), 4,11-4,00 (m, 3H), 3,94-3,84 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,56-3,40 (m, 2H), 3,35-3,27 (m, 1H), 1,12 (t, 3H).

Ejemplo 54:

4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(((S)-3-((2-hidroxietyl)carbamoil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

5



El ácido (3S)-4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico (0,5 g, 0,9 mmol) se hizo reaccionar con 2-aminoetanol (72 mg, 1,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 53 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,3 g, 56 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 596,0 $[M+1]^+$;

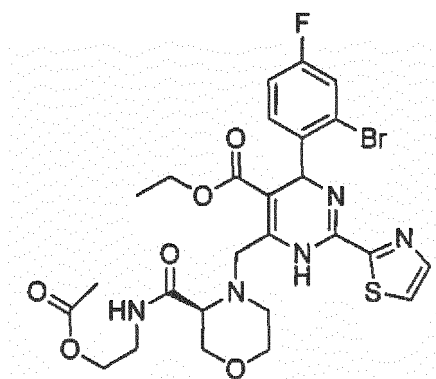
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,93 (s, 1H), 8,27 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (d, 1 H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,73-4,68 (m, 1H), 4,14-4,00 (m, 2H), 3,95-3,88 (m, 2H), 3,86-3,71 (m, 2H), 3,68-3,50 (m, 2H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 2H), 3,00-2,81 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 55:

6-(((S)-3-((2-Acetoxietil)carbamoil)morfolino)metil)-4-(2-bromo-4-fluoro

fenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-

dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



25

Etapa A: (S)-3-((2-Hidroxietyl)carbamoil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de (S)-4-3-metil morfolina-3,4-dicarboxilato de *terc*-butilo (0,93 g, 3,8 mmol) y 2-aminoetanol (5 g, 81,9 mmol) en metanol (2 ml) se agitó a 80 °C durante 7 horas en atmósfera de N_2 . La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc (100 ml) y ácido acético (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (80 ml x 6), se secó con Na_2SO_4 , y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,8 g, 77 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 175,1 $[M+1-100]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,01 (s a, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,69 (s a, 1H), 4,28-4,12 (m, 2H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 3H), 3,25-3,14 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

40

Etapla B: Clorhidrato de (S)-2-(morfolina-3-carboxamido)acetato de etilo

A una solución de (S)-3-((2-hidroxiethyl)carbamoil)morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo (0,33 g, 1,2 mmol) en ácido acético glacial (0,5 ml) se añadió una solución de HCl en EtOAc (6 mol/l, 15 ml), a continuación, la mezcla se agitó intensamente a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un semisólido glutinoso (0,21 g, 70 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 217,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, D_2O): δ 4,65 (s a, 1H), 4,31-4,18 (m, 2H), 3,82-3,71 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,46-3,35 (m, 3H), 3,23-3,11 (m, 2H), 1,98 (s, 3H).

Etapla C: 6-(((S)-3-((2-Acetoxietil)carbamoil)morfolino)metil)-4-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

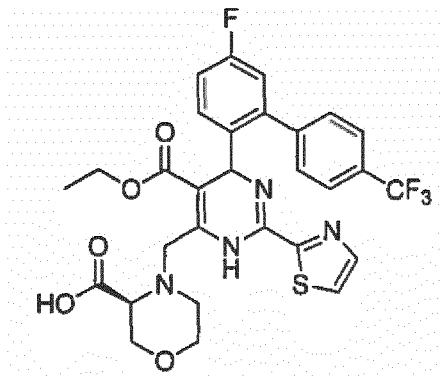
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,6 g, 1,2 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato de (S)-2-(morfolina-3-carboxamido)acetato de etilo (0,3 g, 1,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 24 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,2 g, 26 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 638,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,96 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,13-4,03 (m, 2H), 4,02-3,90 (m, 2H), 3,86-3,77 (m, 2H), 3,74-3,56 (m, 2H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 2H), 3,00-2,80 (m, 1H), 2,48-2,31 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,03 (t, 3H).

Ejemplo 56:

Ácido (3S)-4-((5-(etoxicarbonil)-6-(5-fluoro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

**Etapla A: 5-fluoro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído**

Una mezcla de 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (2 g, 9,85 mmol), ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico (2,25 g, 11,82 mmol), acetato de potasio (2,42 g, 24,63 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,14 g, 0,98 mmol) en DMF (40 ml) y agua (13 ml) se agitó a 100 °C durante 3 horas en atmósfera de N_2 , después se enfrió a 25 °C. A la mezcla se añadió EtOAc (250 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml x 3), se secó con Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (ÉTER DE PETRÓLEO/EtOAc (V/V) = 70/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,11 g, 79 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 269,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,81 (s, 1H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,88 (dd, 4H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H).

Etapla B: 4-(5-Fluoro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-6-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 5-fluoro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (2,11 g, 7,87 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato de tiazol-2-carboximidamida (1,29 g, 7,87 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (1,23 g, 9,44 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,22 g, 32 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 490,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,90 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,89 (s, 4H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,84 (c, 2H), 2,45 (s, 3H), 0,87 (t, 3H).

Etapa C: 6-(Bromometil)-4-(5-fluoro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bi fenil]-2-il)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro- pirimidina-5-carboxilato de etilo

El 4-(5-fluoro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-6-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (5 g, 10,2 mmol) se hizo reaccionar con NBS (2,2 g, 12,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,48 g, 60 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 568,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,98 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (s, 4H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,66 (dd, 2H), 3,94 (c, 2H), 0,93 (t, 3H).

Etapa D: Ácido (3S)-4-((5-(etoxicarbonil)-6-(5-fluoro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bi fenil]-2-il)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

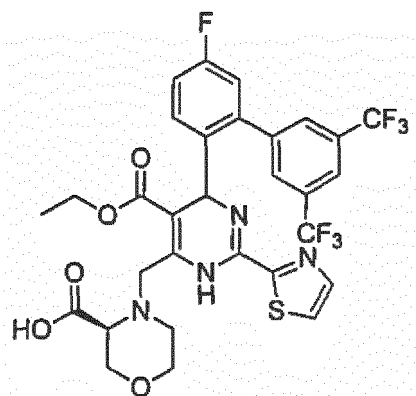
El 6-(bromometil)-4-(5-fluoro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (3 g, 5,3 mmol) se hizo reaccionar con ácido (S)-morfolina-3-carboxílico (0,69 g, 5,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,64 g, 50 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 619,3 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,96 (s a, 1H), 9,87 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,89 (s, 4H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,23-4,10 (m, 1H), 4,08-4,04 (m, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 3H), 3,75-3,63 (m, 2H), 3,57-3,45 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,38-2,36 (m, 1H), 0,90 (t, 3H).

Ejemplo 57:

Ácido (3S)-4-((5-(etoxicarbonil)-6-(5-fluoro-3',5'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



Etapa A: 5-fluoro-3',5'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído

El 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (1,53 g, 7,5 mmol) se hizo reaccionar con ácido (3,5-bis(trifluorometil)fenil)borónico (2,3 g, 9 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,34 g, 92 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 337,0 $[M+1]^+$;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,82 (s, 1H), 8,23 (s, 3H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H).

Etapla B: 4-(5-Fluoro-3',5'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-6-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

5 El 5-fluoro-3',5'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (2,34 g, 6,96 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato de tiazol-2-carboximidamida (1,14 g, 6,96 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (1,1 g, 8,35 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1 g, 26 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

10 EM-IEN: (IEN, pos.ion) *m/z*: 558,1 [M+1]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,97 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 5,34 (s, 1H), 3,80 (c, 2H), 2,46 (s, 3H), 0,87 (t, 3H).

15 **Etapla C: 6-(Bromometil)-4-(5-fluoro-3',5'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo**

20 El 4-(5-fluoro-3',5'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-6-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (5,69 g, 10,2 mmol) se hizo reaccionar con NBS (2,2 g, 12,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,57 g, 55 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) *m/z*: 636,0 [M+1]⁺;

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,98 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 4,62 (dd, 2H), 3,88 (c, 2H), 0,89 (t, 3H).

Etapla D: Ácido (3S)-4-((5-(etoxicarbonil)-6-(5-fluoro-3',5'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

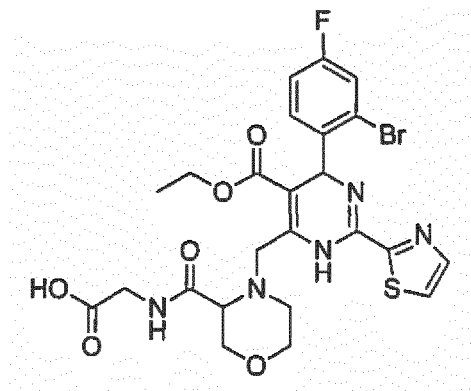
30 El 6-(bromometil)-4-(5-fluoro-3',5'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (3,37 g, 5,3 mmol) se hizo reaccionar con ácido (S)-morfolina-3-carboxílico (0,69 g, 5,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,11 g, 58 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

35 EM-IEN: (IEN, pos.ion) *m/z*: 687,1 [M+1]⁺;

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,94 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 4,26-4,12 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,85-3,76 (m, 3H), 3,67-3,57 (m, 2H), 3,50-3,42 (m, 2H), 3,07-3,03 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 1H), 0,89 (t, 3H).

Ejemplo 58:

45 **Ácido 2-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxamido)acético**



50 **Etapla A: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-((3-((2-etoxi-2-oxoetil) carbamoil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo**

El ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico (0,5 g, 0,9 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato de 2-aminoacetato de etilo (0,15 g, 1,1 mmol) de

acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 53 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,27 g, 47 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 638,2 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,89-7,84 (m, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,07-6,92 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,45-4,18 (m, 2H), 4,16-4,03 (m, 6H), 4,01-3,81 (m, 3H), 3,78-3,50 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,08-2,85 (m, 1H), 2,75-2,51 (m, 1H), 1,31-1,23 (m, 3H), 1,17-1,13 (m, 3H).

Etapa B: Ácido 2-(4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxamido)acético

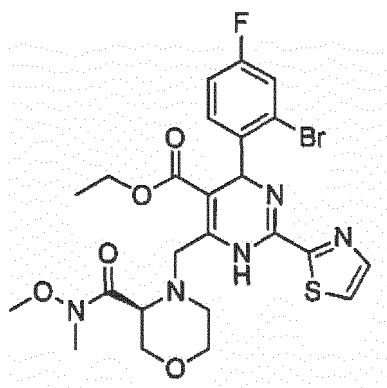
Una mezcla de 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-((3-((2-etoxi-2-oxoetil)carbamoil) morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,2 g, 0,31 mmol) e hidróxido sódico (0,13 g, 3,1 mmol) en etanol (6 ml) y agua (1 ml) se agitó a 25 °C durante 20 minutos. La solución de reacción se ajustó a pH 6-7 con HCl *con.*, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (V/V) = 25/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,14 g, 74 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 610,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,41 (s a, 1H), 9,94 (s a, 1H), 8,60 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,16-3,96 (m, 2H), 3,94-3,84 (m, 2H), 3,82-3,71 (m, 3H), 3,60-3,51 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 2,99-2,77 (m, 1H), 2,46-2,40 (m, 1H), 1,07-1,02 (m, 3H).

Ejemplo 60:

4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(((S)-3-(metoxi(metil)carbamoil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



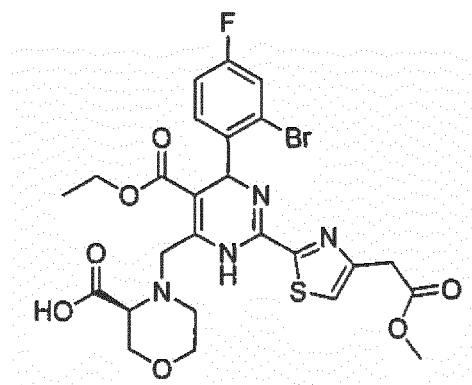
El ácido (3S)-4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico (4 g, 7,2 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0,84 g, 8,64 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 53 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,5 g, 35 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 596,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,93 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,20-4,05 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 4H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70-3,56 (m, 3H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,65-2,58 (m, 1H), 1,07 (t, 3H).

Ejemplo 61:

Ácido (3S)-4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(4-(2-metoxi-2-oxoetil)tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



EtapA A: 2-(2-Cianotiazol-4-il)acetato de etilo

- 5 A una mezcla de nitrato de *tert*-butilo (10 ml, 80 mmol) y CuCN (7,28 g, 80 mmol) en acetonitrilo anhidro (30 ml) se añadió una solución de 2-(2-aminotiazol-4-il)acetato de etilo (7,5 g, 40 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) gota a gota durante un periodo de 1 hora a 50 °C, a continuación la mezcla se agitó a la temperatura durante 2,5 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (ÉTER DE PETRÓLEO/EtOAc (V/V) = 25/1) para dar el compuesto del título en forma de un líquido amarillento (2 g, 25 %).
- 10 El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,01 (c, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,16 (t, 3H).

EtapA B: Clorhidrato de 2-(2-carbamimidotiazol-4-il)acetato de metilo

- 15 Una mezcla de 2-(2-cianotiazol-4-il)acetato de etilo (2,17 g, 11 mmol), metilato de sodio (0,84 g, 15,5 mmol) y cloruro de amonio (0,88 g, 16,5 mmol) en metanol anhidro (50 ml) se agitó a 25 °C durante 24 horas en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. A continuación se añadió acetona (12 ml) al residuo. La mezcla se agitó durante 3 horas y se filtró. La torta de filtro se lavó con un poco de acetona para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (1,63 g, 63 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:
- 20

EM-IEN: (IEN, pos.ion) *m/z*: 200,1 [M+1]⁺;

- 25 RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 6,76 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (s, 2H).

EtapA C: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-2-(4-(2-metoxi-2-oxoetil) tiazol-2-il)-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

- 30 El clorhidrato de 2-(2-carbamimidotiazol-4-il)acetato de metilo (2,35 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (2,03 g, 10 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (1,56 g, 12 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,48 g, 50 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

- 35 EM-IEN: (IEN, pos.ion) *m/z*: 496,2 [M+1]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,84 (s a, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,55-7,20 (m, 3H), 5,89 (s, 1H), 3,92 (c, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,03 (t, 3H).

- 40 **EtapA D: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(4-(2-metoxi-2-oxoetil)tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo**

- El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(4-(2-metoxi-2-oxoetil)tiazol-2-il)-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con NBS (0,39 g, 2,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,81 g, 70 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:
- 45

EM-IEN: (IEN, pos.ion) *m/z*: 574,1 [M+1]⁺;

- 50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,88 (s a, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56-7,23 (m, 3H), 6,01 (s, 1H), 4,68 (dd, 2H), 3,98 (c, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).

EtapA E: Ácido (3S)-4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(4-(2-metoxi-2-oxoetil)tiazol-2-il)-3,6-

dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

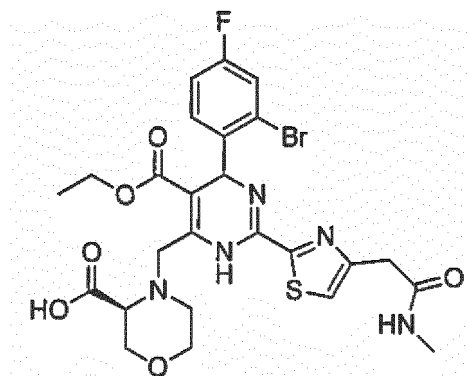
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(4-(2-metoxi-2-oxoetil)tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1,15 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con ácido (S)-morfolina-3-carboxílico (0,39 g, 3 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,75 g, 60 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 625,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,93 (s a, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,02 (s a, 1H), 4,37-4,09 (m, 2H), 4,06-3,94 (m, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,83-3,74 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,50-2,34 (m, 1H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 62:

Ácido (3S)-4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(4-(2-(metilamino)-2-oxoetil)tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



Etapa A: Ácido 2-(2-(4-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-6-metil-1,4-dihidropirimidin-2-il)tiazol-4-il)acético

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(4-(2-metoxi-2-oxoetil)tiazol-2-il)-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con hidróxido sódico (0,24 g, 6 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 58, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,87 g, 90 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 482,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,87 (s a, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53-7,21 (m, 3H), 5,99 (s, 1H), 4,01 (c, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,08 (t, 3H).

Etapa B: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-metil-2-(4-(2-(metilamino)-2-oxoetil)tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

Una solución de ácido 2-(2-(4-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-6-metil-1,4-dihidropirimidin-2-il)tiazol-4-il)acético (3 g, 6,2 mmol), EDC·HCl (1,55 g, 8,06 mmol), HOAt (0,84 g, 6,2 mmol) y DIPEA (1,6 g, 12,4 mmol) en DMF (60 ml) se enfrió a 10 °C y después se agitó at -10 °C durante 30 minutos. A continuación se añadió clorhidrato de metanamina (0,63 g, 9,3 mmol) y la mezcla se agitó durante otra hora más. La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml), y se lavó con salmuera (100 ml x 6). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (ÉTER DE PETRÓLEO/EtOAc (V/V) = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,2 g, 39 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 496,2 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,84 (s a, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,55-7,20 (m, 3H), 5,89 (s, 1H), 3,92 (c, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,08 (t, 3H).

Etapa C: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(4-(2-(metilamino)-2-oxoetil)tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-metil-2-(4-(2-(metilamino)-2-oxoetil)tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con NBS (0,39 g, 2,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,63 g, 55 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 573,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,83 (s a, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56-7,21 (m, 3H), 6,04 (s, 1H), 4,65 (dd, 2H), 3,99 (c, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 1,07 (t, 3H).

Etapa D: Ácido (3S)-4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5(etoxicarbonil)-2-(4-(2-(metilamino)-2-oxoetil)tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

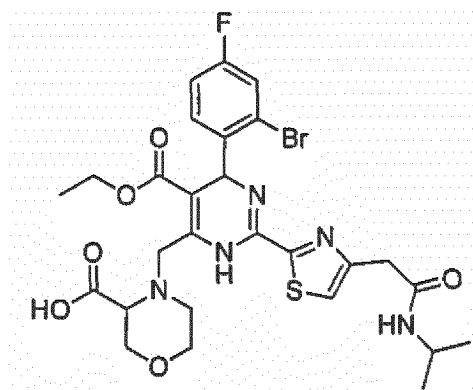
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(4-(2-(metilamino)-2-oxoetil)tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1,15 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con ácido (S)-morfolina-3-carboxílico (0,39 g, 3 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,66 g, 53 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 624,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,86 (s a, 1H), 9,93 (s a, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,56-7,47 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,37-4,11 (m, 2H), 4,06-3,96 (m, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,85-3,74 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,54-3,45 (m, 2H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,50-2,38 (m, 1H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 63:

Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5(etoxicarbonil)-2-(4-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



Etapa A: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-2-(4-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)tiazol-2-il)-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El ácido 2-(2-(4-(2-bromo-4-fluorofenil)-5(etoxicarbonil)-6-metil-1,4-dihidropirimidin-2-il)tiazol-4-il)acético (3 g, 6,2 mmol) se hizo reaccionar con isopropilamina (0,55 g, 9,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 62, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,46 g, 45 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 523,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,88 (s a, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,51-7,20 (m, 3H), 5,92 (s, 1H), 4,01 (c, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,86-3,82 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,08 (t, 3H), 0,97-0,89 (m, 6H).

Etapa B: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(4-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(4-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)tiazol-2-il)-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1,05 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con NBS (0,39 g, 2,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,6 g, 50 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 601,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,88 (s a, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,51-7,24 (m, 3H), 6,01 (s, 1H), 4,68-4,57 (m, 2H), 4,06 (c, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,85-3,80 (m, 1H), 1,05 (t, 3H), 0,97-0,84 (m, 6H).

5 **Etapla C: Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(4-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico**

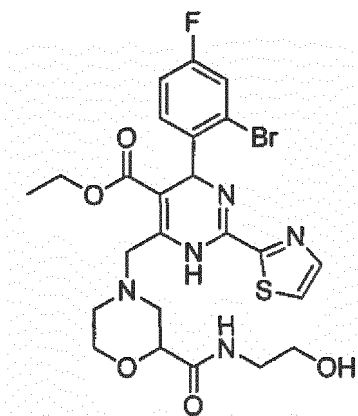
10 El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(4-(2-(isopropilamino)-2-oxo etil)tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1,2 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con ácido morfolina-3-carboxílico (0,39 g, 3 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,64 g, 49 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 652,2 $[M+1]^+$;

15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,83 (s a, 1H), 9,96 (s a, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,38-4,12 (m, 2H), 4,09-3,94 (m, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,89-3,75 (m, 3H), 3,50-3,45 (m, 2H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,53-2,38 (m, 1H), 1,06 (t, 3H), 0,95-0,83 (m, 6H).

20 **Ejemplo 64:**

4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-((2-((2-hidroxietil)carbamoil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



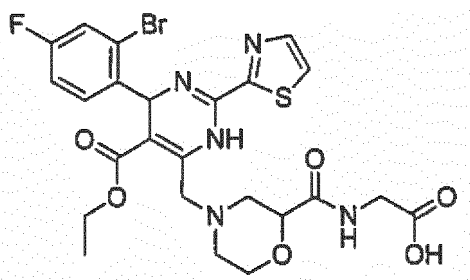
25 El ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-2-carboxílico (0,5 g, 0,9 mmol) se hizo reaccionar con 2-aminoetanol (72 mg, 1,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 53 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,32 g, 60 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

30 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 596,1 $[M+1]^+$;

35 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,63 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,03-3,92 (m, 5H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,43-3,39 (m, 2H), 3,17-3,14 (m, 2H), 2,99-2,81 (m, 1H), 2,67-2,39 (m, 1H), 2,34-2,21 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 65:

40 **Ácido 2-(4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-2-carboxamido)acético**



Etapla A: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-((2-((2-etoxi-2-oxoetil) carbamoil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-2-carboxílico (0,8 g, 1,45 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato de 2-aminoacetato de etilo (0,31 g, 2,17 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 53 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,76 g, 82 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 638,2 $[M+1]^+$;

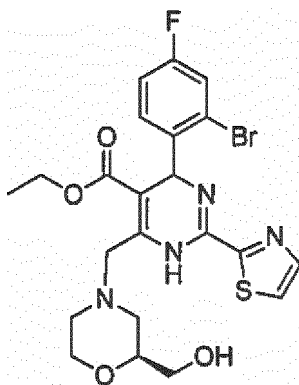
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,62 (s a, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,12-4,07 (m, 2H), 4,06-4,03 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,98-3,89 (m, 3H), 3,83 (t, 2H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,17-2,97 (m, 1H), 2,86-2,69 (m, 1H), 2,46-2,22 (m, 2H), 1,21-1,16 (m, 3H), 1,06 (t, 3H).

Etapla B: Ácido 2-(4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-2-carboxamido)acético

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-((2-((2-etoxi-2-oxoetil)carbamoil)morfolino) metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,5 g, 0,8 mmol) se hizo reaccionar con hidróxido sódico (0,32 g, 8 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 58, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,43 g, 88 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 610,2 $[M+1]^+$;

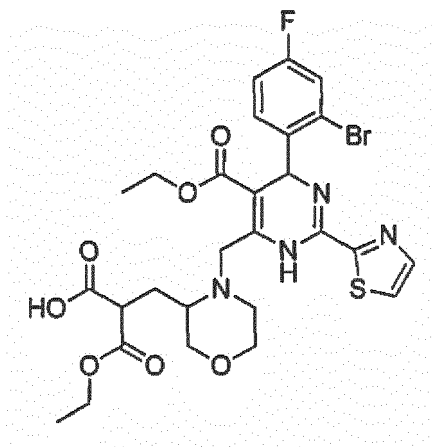
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,27 (s a, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,06-3,89 (m, 6H), 3,77-3,64 (m, 3H), 3,17-2,98 (m, 1 H), 2,86-2,69 (m, 1 H), 2,46-2,22 (m, 2H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 66:**4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(((S)-2-(hidroximetil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo**

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (1 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato de (S)-morfolin-2-ilmetanol (0,34 g, 2,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 25, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,25 g, 23 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 539,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl $_3$): δ 9,66 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,56-7,48 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,98-3,34 (m, 7H), 2,95-2,62 (m, 4H), 2,45-2,00 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 67:**5 Etapa A: 2-((4-Bencilmorfolin-3-il)metil)malonato de dietilo**

Malonato de dietilo (1,78 g, 11,1 mmol), DMF (25 ml), hidróxido sódico (0,22 g, 5,55 mmol) y 4-bencil-3-(bromometil)morfolina (1 g, 3,7 mmol) (El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se describe en Helvetica Chimica Acta, 87, 2004) se añadieron a un matraz seco de forma ordenada. La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas en atmósfera de N₂, y se enfrió a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml x 6), se secó con Na₂SO₄ anhidro. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (ÉTER DE PETRÓLEO/EtOAc (V/V) = 15/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,15 g, 89 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) *m/z*: 350,3 [M+1]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,35-7,24 (m, 5H), 4,20-4,15 (m, 4H), 4,04 (d, 1H), 3,81-3,79 (m, 1H), 3,70-3,68 (m, 1H), 3,60-3,54 (m, 2H), 3,46-3,43 (m, 1H), 3,35 (d, 1H), 2,74-2,71 (m, 1H), 2,51 (s a, 1H), 2,39-2,35 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,20-2,15 (m, 1H), 1,29-1,25 (m, 6H).

Etapa B: 2-(Morfolin-3-ilmetil)malonato de dietilo

El 2-((4-bencilmorfolin-3-il)metil)malonato de dietilo (1 g, 2,86 mmol) se hizo reaccionar con Pd/C (10 %, 0,1 g) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 34, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,66 g, 89 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) *m/z*: 260,2 [M+1]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,17-4,06 (m, 4H), 4,01-3,66 (m, 2H), 3,55-3,42 (m, 2H), 3,31-3,15 (m, 1H), 3,08-2,87 (m, 2H), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,47-2,23 (m, 1H), 1,86-1,69 (m, 1H), 1,23-1,16 (m, 6H).

Etapa C: 2-((4-((6-(2-Bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-3-il)metil)malonato de dietilo

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,77 g, 1,53 mmol) se hizo reaccionar con 2-(morfolin-3-ilmetil) malonato de dietilo (0,4 g, 1,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 24 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,32 g, 47 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) *m/z*: 681,1 [M+1]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,67 (s a, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 6,04 (m, 1H), 4,25-4,04 (m, 5H), 4,02-3,89 (m, 4H), 3,72-3,60 (m, 4H), 2,96-2,62 (m, 5H), 1,17-1,04 (m, 9H).

Etapa D: Ácido 2-((4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-3-il)metil)-3-etoxi-3-oxopropanoico

El 2-((4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-3-il)metil)malonato de dietilo (0,3 g, 0,44 mmol), etanol anhidro (6 ml) y una solución de hidróxido sódico (17,6 mg,

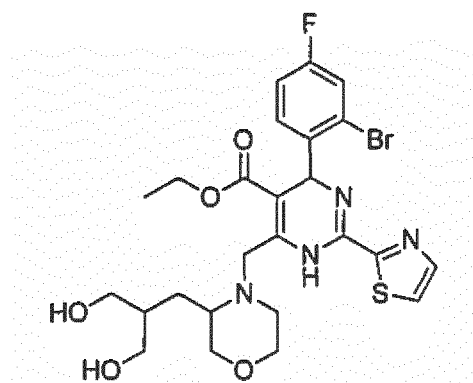
0,44 mmol) en agua (1 ml) se añadieron a un matraz seco de forma ordenada, a continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (V/V) = 25/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,22 g, 75 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 653,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,03 (s a, 1H), 9,72 (s a, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,23-4,10 (m, 2H), 4,04-3,87 (m, 5H), 3,75-3,59 (m, 3H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,81-2,66 (m, 3H), 2,60 (s a, 1H), 1,18-1,04 (m, 6H).

Ejemplo 68:

4-(2-Bromo-4-fluoropbenil)-6-((3-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



EtapA A: 2-((4-bencilmorfolin-3-il)metil)propano-1,3-diol

LiAlH₄ (0,35 g, 9,32 mmol) en un matraz seco se enfrió a 0 °C, y a continuación se añadió THF anhidro (15 ml). La mezcla se agitó completamente y se añadió una solución de 2-((4-bencilmorfolin-3-il)metil)malonato de dietilo (0,93 g, 2,66 mmol) en THF anhidro (5 ml), a continuación, la mezcla se agitó a 70 °C durante 6 horas y se enfrió a 30 °C. A la mezcla de reacción se añadieron agua (0,5 ml), una solución acuosa de hidróxido sódico (10 %, 0,5 ml) y agua (3 ml) de forma ordenada, a continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 minutos y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (ÉTER DE PETRÓLEO/EtOAc (V/V) = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,38 g, 54 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 266,3 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,33-7,29 (m, 5H), 4,25 (d, 1H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,76-3,59 (m, 7H), 3,33 (d, 1H), 2,77-2,74 (m, 1H), 2,66 (s a, 1H), 2,31-2,27 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,74-1,69 (m, 2H).

EtapA B: 2-(morfolin-3-ilmetil)propano-1,3-diol

2-((4-bencilmorfolin-3-il)metil)propano-1,3-diol (0,18 g, 0,68 mmol) se hizo reaccionar con Pd/C (10 %, 25 mg) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 34, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,1 g, 83 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 176,3 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CH₃OH- d_4): δ 4,38-4,18 (m, 1H), 4,14-3,91 (m, 2H), 3,74-3,57 (m, 5H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,25 (s a, 1H), 3,13-3,07 (m, 1H), 2,99-2,83 (m, 1H), 2,17-2,14 (m, 1H), 1,77-1,61 (m, 2H).

EtapA C: 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-((3-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

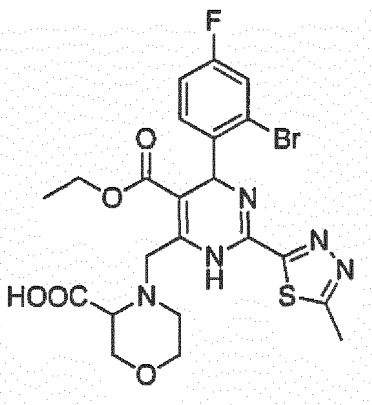
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,34 g, 0,68 mmol) se hizo reaccionar con 2-(morfolin-3-ilmetil)propano-1,3-diol (0,12 g, 0,68 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 25, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,18 g, 44 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 597,2 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,86 (s a, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,45-4,36 (m, 2H), 4,20-4,13 (m, 1H), 3,99 (c, 2H), 3,89-3,79 (m, 2H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,46-3,35 (m, 3H), 3,26-3,21 (m, 1H), 2,82-2,62 (m, 2H), 1,54-1,30 (m, 3H), 1,07 (t, 3H).

Ejemplo 69:

Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



Etapas A: 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carbonitrilo

La 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (11,5 g, 100 mmol) se hizo reaccionar con CuCN (10,75 g, 120 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 61, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,6 g, 13 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 126,2 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,94 (s, 3H).

Etapas B: Clorhidrato de 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboximidamida

El 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carbonitrilo (1,25 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con metóxido sódico (0,54 g, 10 mmol) y cloruro de amonio (0,64 g, 12 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 61, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (1,25 g, 70 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 143,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, D_2O): δ 2,99 (s, 3H).

Etapas C: El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-metil-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El clorhidrato de 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboximidamida (1,8 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (2,03 g, 10 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (1,56 g, 12 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,0 g, 25 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 440,9 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,24 (s a, 1H), 7,56-7,21 (m, 3H), 5,98 (s, 1H), 3,93 (c, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,10 (t, 3H).

Etapas D: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-metil-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,88 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con NBS (0,36 g, 2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,73 g, 70 %). El compuesto se

caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 517,2 $[M+1]^+$;

5 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,25 (s a, 1H), 7,57-7,20 (m, 3H), 6,01 (s, 1H), 4,65-4,43 (m, 2H), 3,92 (c, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,08 (t, 3H).

Etapla E: Ácido 4-((5-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(5-metil-1,3, 4-tiadiazol-2-il)-3,6-
dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

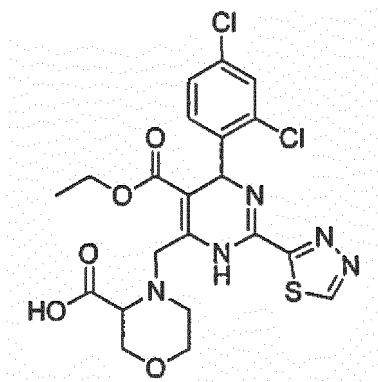
10 El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1,04 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con ácido morfolina-3-carboxílico (0,26 g, 2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,63 g, 55 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

15 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 568,1 $[M+1]^+$;

20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,85 (s a, 1H), 7,33-6,98 (m, 3H), 6,18 (s, 1H), 4,11-4,09 (m, 1H), 4,06 (c, 2H), 4,02-4,01 (m, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,83-3,65 (m, 3H), 3,58-3,45 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,63-2,57 (m, 1H), 1,13 (t, 3H).

Ejemplo 70:

Ácido 4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-
carboxílico



Etapla A: 1,3,4-tiadiazol-2-carbonitrilo

30 La 1,3,4-tiadiazol-2-amina (4,05 g, 40 mmol) se hizo reaccionar con CuCN (7,2 g, 80 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 61, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color rojo (1,78 g, 40 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

35 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 112,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,56 (s, 1H).

Etapla B: clorhidrato de 1,3,4-tiadiazol-2-carboximidamida

40 El 1,3,4-tiadiazol-2-carbonitrilo (1,11 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con metóxido sódico (0,81 g, 15 mmol) y cloruro de amonio (0,96 g, 18 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 61, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (1,15 g, 70 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

45 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 129,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,52 (s, 1H).

Etapla C: 4-(2,4-Diclorofenil)-6-metil-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo

50 El clorhidrato de 1,3,4-tiadiazol-2-carboximidamida (1,43 g, 8,69 mmol) se hizo reaccionar con 2,4-diclorobenzaldehído (1,52 g, 8,69 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (1,36 g, 10,5 mmol) de acuerdo con el

procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,83 g, 53 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 397,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,36 (s a, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,62-7,40 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 3,99 (c, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).

Etapa D: 6-(Bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

E 4-(2,4-diclorofenil)-6-metil-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1 g, 2,5 mmol) se hizo reaccionar con NBS (0,5 g, 2,8 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,71 g, 60 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 475,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,38 (s a, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,61-7,38 (m, 3H), 6,05 (s, 1H), 4,65-4,48 (m, 2H), 4,01 (c, 2H), 1,06 (t, 3H).

Etapa E: Ácido 4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

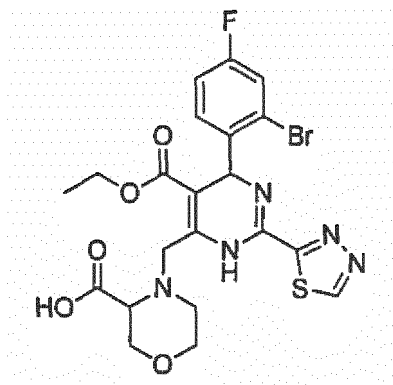
El 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,7 g, 1,5 mmol) se hizo reaccionar con ácido morfolina-3-carboxílico (0,2 g, 1,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,44 g, 56 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 526,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,17 (s, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,35-4,15 (m, 2H), 4,10-3,92 (m, 4H), 3,85-3,78 (m, 2H), 3,62-3,51 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H), 2,65-2,59 (m, 1H), 1,10 (t, 3H).

Ejemplo 71:

Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-3,6-dihidro pirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



Etapa A: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-metil-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El clorhidrato de 1,3,4-tiadiazol-2-carboximidamida (1,43 g, 8,69 mmol) se hizo reaccionar con 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (1,76 g, 8,69 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (1,36 g, 10,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,74 g, 47 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 425,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,37 (s a, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,57-7,23 (m, 3H), 6,01 (s, 1H), 4,03 (c, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).

Etapla B: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-metil-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1,06 g, 2,5 mmol) se hizo reaccionar con NBS (0,5 g, 2,8 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,89 g, 71 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 503,1 $[M+1]^+$;

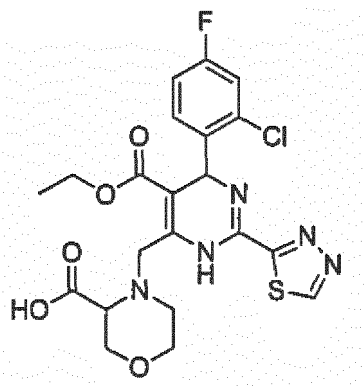
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,38 (s a, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,56-7,22 (m, 3H), 6,00 (s, 1H), 4,65-4,47 (m, 2H), 4,03 (c, 2H), 1,08 (t, 3H).

Etapla C: Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,76 g, 1,5 mmol) se hizo reaccionar con ácido morfolina-3-carboxílico (0,2 g, 1,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,6 g, 72 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 554,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,17 (s, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,32-4,13 (m, 2H), 4,11-3,91 (m, 4H), 3,86-3,76 (m, 2H), 3,61-3,49 (m, 1H), 3,26-3,14 (m, 1 H), 2,66-2,58 (m, 1H), 1,13 (t, 3H).

Ejemplo 72:**Ácido 4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico****Etapla A: 4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-6-metil-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo**

El clorhidrato de 1,3,4-tiadiazol-2-carboximidamida (1,43 g, 8,69 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (1,38 g, 8,69 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (1,36 g, 10,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,82 g, 55 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 381,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,36 (s a, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,62-7,40 (m, 3H), 6,03 (s, 1H), 3,99 (c, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,10 (t, 3H).

Etapla B: 6-(Bromometil)4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,76 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con NBS (0,36 g, 2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,46 g, 50 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 459,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,96 (s a, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,60-7,39 (m, 3H), 6,01 (s, 1H), 4,59-4,41 (m, 2H), 4,01 (c, 2H), 1,03 (t, 3H).

Etapa C: Ácido 4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

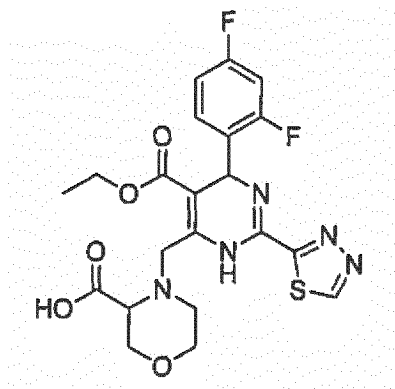
El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,69 g, 1,5 mmol) se hizo reaccionar con ácido morfolina-3-carboxílico (0,2 g, 1,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,47 g, 61 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 510,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,18 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,35-4,11 (m, 2H), 4,09-3,98 (m, 4H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,26-3,13 (m, 1H), 2,61 (s a, 1H), 1,12 (t, 3H).

Ejemplo 73:

Ácido 4-((6-(2,4-difluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



Etapa A: 4-(2,4-Difluorofenil)-6-metil-2-(1,3,4-tindiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El clorhidrato de 1,3,4-tiadiazol-2-carboximidamida (1,43 g, 8,69 mmol) se hizo reaccionar con 2,4-difluorobenzaldehído (1,23 g, 8,69 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (1,36 g, 10,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,3 g, 41 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 365,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,15 (s, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,83-6,78 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,08 (c, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,17 (t, 3H).

Etapa B: 6-(Bromometil)-4-(2,4-difluorofenil)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 4-(2,4-difluorofenil)-6-metil-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,73 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con NBS (0,36 g, 2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,53 g, 60 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 443,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,17 (s, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,83-6,78 (m, 2H), 6,05 (s, 1 H), 4,61-4,49 (m, 2H), 4,06 (c, 2H), 1,17 (t, 3H).

Etapa C: Ácido 4-((6-(2,4-difluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

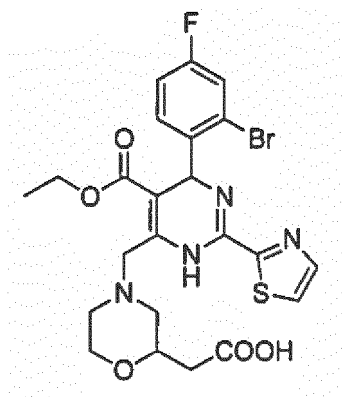
El 6-(bromometil)-4-(2,4-difluorofenil)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,66 g, 1,5 mmol) se hizo reaccionar con ácido morfolina-3-carboxílico (0,2 g, 1,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,3 g, 41 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 494,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,17 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,82-6,79 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,21-4,11 (m, 1H), 4,09-3,92 (m, 5H), 3,85-3,78 (m, 2H), 3,56-3,45 (m, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 1H), 1,12 (t, 3H).

Ejemplo 74:

Ácido 2-(4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-2-il)acético



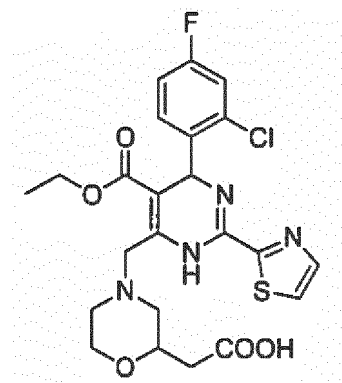
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,69 g, 1,37 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido 2-(morfolin-2-il)acético (0,3 g, 1,65 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,46 g, 60 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 567,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,57 (s a, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,14-3,84 (m, 7H), 2,78-2,35 (m, 6H), 1,13 (t, 3H).

Ejemplo 75:

Ácido 2-(4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-2-il)acético



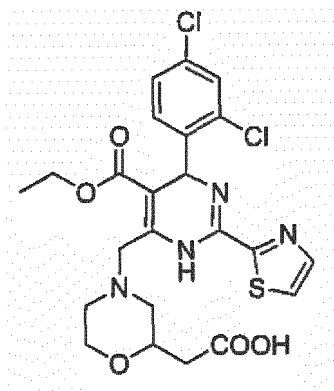
El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,63 g, 1,37 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido 2-(morfolin-2-il)acético (0,3 g, 1,65 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,38 g, 53 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 523,2 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,57 (s a, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,08-3,82 (m, 7H), 2,90-2,24 (m, 6H), 1,13 (t, 3H).

Ejemplo 76:

Ácido 2-(4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-2-il)acético



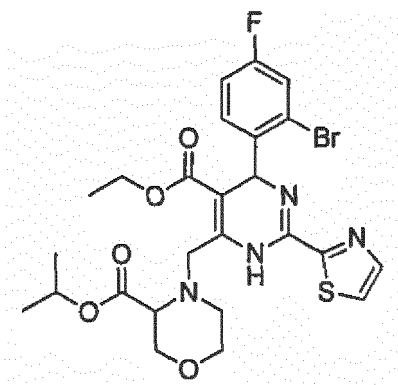
El 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,65 g, 1,37 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido 2-(morfolin-2-il)acético (0,3 g, 1,65 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,36 g, 49 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 539,2 $[\text{M}+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,60 (s a, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,08-3,93 (m, 3H), 3,91-3,85 (m, 2H), 3,84-3,79 (m, 2H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,73-2,56 (m, 2H), 2,43-2,24 (m, 2H), 1,08 (t, 3H).

Ejemplo 77:

4-((6-(2-Bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxilato de isopropilo



EtapA: Clorhidrato de morfolina-3-carboxilato de isopropilo

A una suspensión de clorhidrato del ácido morfolina-3-carboxílico (2 g, 12 mmol) en isopropanol (30 ml) se añadió SOCl_2 (1,9 g, 15,6 mmol) a 5 °C; a continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo pálido (2,39 g, 95 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 174,1 $[\text{M}+1]^+$.

EtapA: 4-((6-(2-Bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxilato de isopropilo

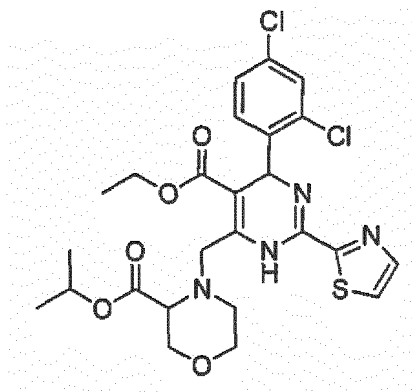
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (2,52 g, 5 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato de morfolina-3-carboxilato de isopropilo (1,05 g, 5 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 24 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,79 g, 60 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 595,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,78 (s a, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 6,96-6,94 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,14-5,08 (m, 1H), 4,29-4,19 (m, 1H), 4,08-3,99 (m, 4H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,17-3,07 (m, 1H), 2,54-2,48 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 6H), 1,13 (t, 3H).

Ejemplo 78:

4-((6-(2,4-Diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidro pirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxilato de isopropilo



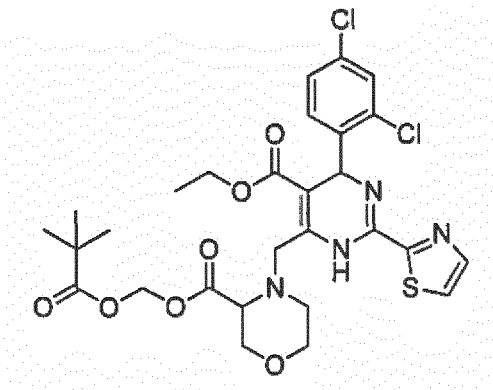
El 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (2,38 g, 5 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato de morfolina-3-carboxilato de isopropilo (1,05 g, 5 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 24 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,79 g, 63 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 567,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,79 (s a, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,15-5,07 (m, 1H), 4,28-4,18 (m, 1H), 4,10-3,99 (m, 4H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,46-3,41 (m, 1H), 3,19-3,08 (m, 1H), 2,53-2,49 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 6H), 1,15 (t, 3H).

Ejemplo 79:

4-((6-(2,4-Diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxilato de (pivaloiloxi)metilo



A una solución de ácido 4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico (0,12 g, 0,23 mmol) y TEA (0,06 g, 0,6 mmol) en DMF (6 ml) se añadió pivalato de clorometilo (0,12 g, 0,8 mmol). Y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas, y se enfrió a to 25° C. A la mezcla de reacción se añadió DCM (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (80 ml x 6) y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El producto en

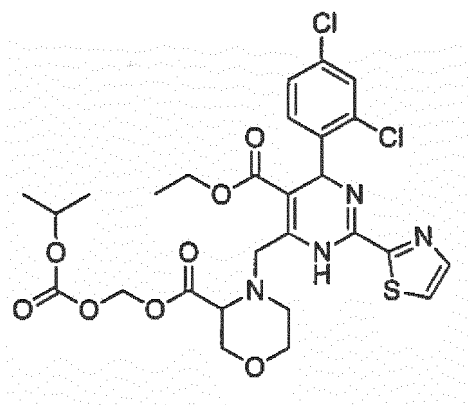
bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (ÉTER DE PETRÓLEO/EtOAc (V/V) = 8/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,09 g, 62 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

5 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 539,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,71 (s a, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,87-5,79 (m, 2H), 4,30-4,21 (m, 1H), 4,09-3,98 (m, 5H), 3,83-3,81 (m, 2H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H), 2,57-2,48 (m, 1H), 1,25 (s, 9H), 1,18 (t, 3H).

10 Ejemplo 80:

15 **4-((6-(2,4-Diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxilato de ((isopropoxycarbonil)oxi)metilo**



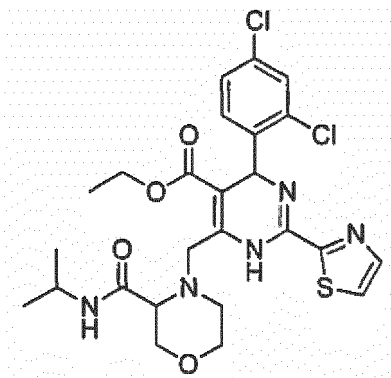
20 El ácido 4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico (0,22 g, 0,4 mmol) se hizo reaccionar con carbonato de clorometilisopropilo (0,25 g, 1,64 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 79 para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,12 g, 47 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 641,1 $[M+1]^+$;

25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,67 (s a, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,92-4,88 (m, 1H), 4,33-4,18 (m, 2H), 4,15-4,03 (m, 3H), 3,82 (s a, 2H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,56-2,46 (m, 1H), 1,42-1,25 (m, 6H), 1,13 (t, 3H).

30 Ejemplo 81:

4-(2,4-Diclorofenil)-6-((3-(isopropilcarbamoil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



35 Etapa A: N-isopropilmorfolina-3-carboxamida

Una mezcla de clorhidrato de morfolina-3-carboxilato de metilo (0,22 g, 1,2 mmol) y propan-2-amina (2,78 g, 47 mmol) se agitó a 60 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2 . La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite pegajoso de color parduzco (0,2 g, 95 %). El compuesto se caracterizó mediante los

siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 173,2 $[M+1]^+$.

5 Etapa B: 4-(2,4-Diclorofenil)-6-((3-(isopropilcarbamoil)morfolino) metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

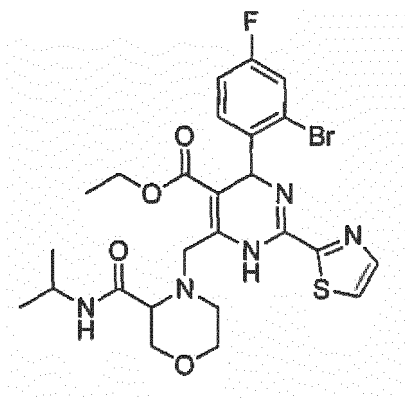
El 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,57 g, 1,2 mmol) se hizo reaccionar con *N*-isopropilmorfolina-3-carboxamida (0,21 g, 1,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 24 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,2 g, 30 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 566,1 $[M+1]^+$;

15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,59 (s, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,31-4,18 (m, 1H), 4,15-3,99 (m, 4H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,30-3,27 (m, 1H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,65-2,49 (m, 1H), 1,26-1,11 (m, 6H), 1,07 (t, 3H).

Ejemplo 82:

20 **4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-((3-(isopropilcarbamoil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo**



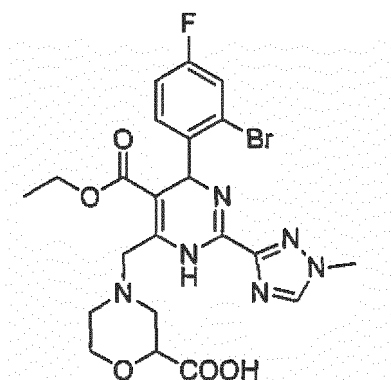
25 El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,6 g, 1,2 mmol) se hizo reaccionar con *N*-isopropilmorfolina-3-carboxamida (0,21 g, 1,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 24 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,25 g, 35 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

30 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 594,1 $[M+1]^+$;

35 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,58 (s, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 4,33-4,15 (m, 1H), 4,12-3,99 (m, 4H), 3,93-3,82 (m, 2H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,66-2,62 (m, 1H), 1,20-1,12 (m, 3H), 1,08 (d, 3H), 0,98 (d, 3H).

Ejemplo 83:

40 **Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-2-carboxílico**



Etapla A: 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

- 5 El 1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (2,35 g, 25 mmol) se hizo reaccionar con yodometano (3,53 g, 25 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 48, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,3 g, 85 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 109,0 $[M+1]^+$.

10

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,29 (s, 1H), 3,19 (s, 3H).

Etapla B: clorhidrato de 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboximidamida

- 15 El 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (20 g, 185 mmol) se hizo reaccionar con metóxido sódico (14 g, 295 mmol) y cloruro de amonio (14,8 g, 277,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 61, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (23,44 g, 78,8 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

20 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 126,1 $[M+1]^+$;

RMN 1H (400 MHz, D_2O): δ 8,40 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

Etapla C: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-metil-2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

25

El clorhidrato de 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboximidamida (3,3 g, 20 mmol) se hizo reaccionar con 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (4 g, 20 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (2,6 g, 20 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,3 g, 63 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

30

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 422,1 $[M+1]^+$;

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,03 (s, 1H), 7,39-6,93 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 4,07-4,02 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,14 (t, 3H).

35

Etapla D: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

- 40 El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-metil-2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (5 g, 12 mmol) se hizo reaccionar con NBS (2,1 g, 12 mmol) en cloroformo (150 ml) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,4 g, 40 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

45 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 501,0 $[M+1]^+$;

RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,81 (s a, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,35-6,90 (m, 3H), 6,11 (s, 1H), 4,23 (c, 2H), 4,01 (c, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,15 (t, 3H).

50

Etapla E: Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-2-carboxílico

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

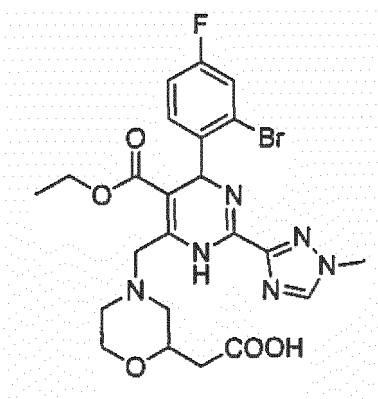
(1 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido morfolina-2-carboxílico (0,34 g, 2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,42 g, 38 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

5 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 551,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (s, 1H), 7,36-6,93 (m, 3H), 6,20 (s, 1H), 4,20-3,99 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,93-3,80 (m, 3H), 2,73-2,36 (m, 4H), 1,09 (t, 3H).

10 Ejemplo 84:

ácido 2-(4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il) -3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-2-il)acético



15

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato del ácido 2-(morfolin-2-il) ácido acético (0,36 g, 2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,47 g, 42 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

20

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 565,1 $[M+1]^+$;

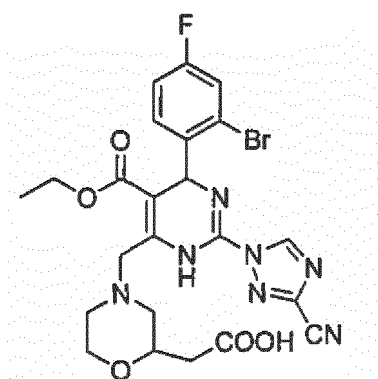
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (s, 1H), 7,34-6,94 (m, 3H), 6,22 (s, 1H), 4,13-3,84 (m, 7H), 3,95 (s, 3H), 2,94-2,18 (m, 6H), 1,14-1,11 (m, 3H).

25

Ejemplo 85:

ácido 2-(4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(3-ciano-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-5-(etoxicarbonil)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-2-il)acético

30



Etapa A: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetra hidropirimidina-5-carboxilato de etilo

35

Una mezcla de urea (2,90 g, 48 mmol), 3-oxobutanoato de etilo (5,22 g, 40 mmol), El 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (8,12 g, 40 mmol), clorotrimetilsilano (3,75 g, 35 mmol) y yoduro sódico (4,85 g, 35 mmol) en acetonitrilo anhidro (50 ml) se agitó a 25 °C durante 12 horas en la oscuridad. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con un poco de acetonitrilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,72 g, 40 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

40

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 357,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,80 (s a, 1H), 9,22 (s a, 1H), 6,97-6,85 (m, 3H), 6,10 (s, 1H), 4,06 (c, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,12 (t, 3H).

Etapa B: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-2-cloro-6-metil-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (3,56 g, 10 mmol) y POCl₃ (15 ml) se agitó a 110 °C durante 4 horas en atmósfera de N₂, después se enfrió a 25 °C. El POCl₃ se retiró al vacío y el residuo se disolvió en cloroformo (100 ml). Después, la mezcla se ajustó a pH 6-8 con una solución de amonio concentrada. La fase orgánica se lavó con salmuera (80 ml x 3), se secó con Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (ÉTER DE PETRÓLEO/EtOAc (V/V) = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,73 g, 46 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 375,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,82 (s a, 1H), 6,92-6,83 (m, 3H), 6,12 (s, 1H), 4,08 (c, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,08 (t, 3H).

Etapa C: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-2-(3-ciano-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-2-cloro-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (3,77 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con 1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (2,82 g, 30 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 48, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,16 g, 50 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 433,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,68 (s a, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,53-7,19 (m, 3H), 6,12 (s, 1H), 4,06 (c, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,12 (t, 3H).

Etapa D: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(3-ciano-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(3-ciano-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,35 g, 0,8 mmol) se hizo reaccionar con NBS (0,14 g, 0,81 mmol) en cloroformo (15 ml) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,33 g, 80 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 511,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,67 (s a, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,52-7,18 (m, 3H), 6,10 (s, ^1H), 4,59-4,40 (m, 2H), 4,09 (c, 2H), 1,10 (t, 3H).

Etapa E: ácido 2-(4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(3-ciano-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(etoxicarbonil)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-2-il)acético

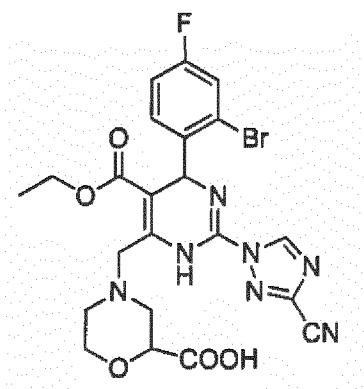
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(3-ciano-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,32 g, 0,62 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido 2-(morfolin-2-il)acético (0,2 g, 1,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,14 g, 40 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 576,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,3 (s a, 1H), 9,46 (s a, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,50-7,39 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,14-4,02 (m, 1H), 4,07-3,88 (m, 4H), 3,83-3,52 (m, 2H), 2,92-2,62 (m, 2H), 2,48-2,35 (m, 2H), 2,32-2,05 (m, 2H), 1,04 (t, 3H).

Ejemplo 86:

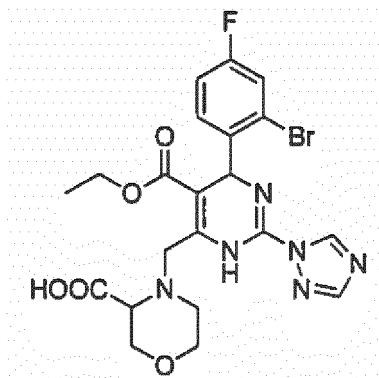
Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(3-ciano-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(etoxicarbonil)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-2-carboxílico



El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(3-ciano-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,32 g, 0,63 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido morfolina-2-carboxílico (0,13 g, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,15 g, 42 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 562,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,17 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58-7,22 (m, 3H), 6,07 (s, 1H), 4,11-3,97 (m, 2H), 3,86-3,71 (m, 2H), 3,67-3,41 (m, 4H), 3,25-2,91 (m, 3H), 1,05 (t, 3H).



Ejemplo 87

Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(3- etoxicarbonil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-2-carboxílico

Etapla A: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-2-cloro-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (15,04 g, 40 mmol) se hizo reaccionar con 1H-1,2,4-triazol (8,28 g, 120 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 48, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (9,8 g, 60 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 408,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3): δ 9,80 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,29-6,97 (m, 3H), 6,12 (s, 1H), 4,06 (c, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,08 (t, 3H).

Etapla B: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1,23 g, 3 mmol) se hizo reaccionar con NBS (0,54 g, 3 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,02 g, 70 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 486,0 $[M+1]^+$;

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃): δ 9,82 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,27-6,95 (m, 3H), 6,10 (s, 1H), 4,56-4,41 (m, 2H), 4,05 (c, 2H), 1,07 (t, 3H).

Etapla C: Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

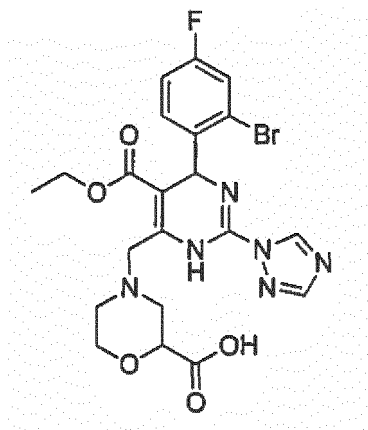
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1,75 g, 3,6 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido morfolina-3-carboxílico (0,6 g, 3,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,6 g, 31 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) *m/z*: 537,1 [M+1]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,80 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,36-6,97 (m, 3H), 6,17 (s, 1H), 4,20-4,00 (m, 4H), 3,85-3,62 (m, 4H), 3,58-3,45 (m, 1H), 3,22-3,11 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 1H), 1,12 (t, 3H).

Ejemplo 88:

Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-2-carboxílico



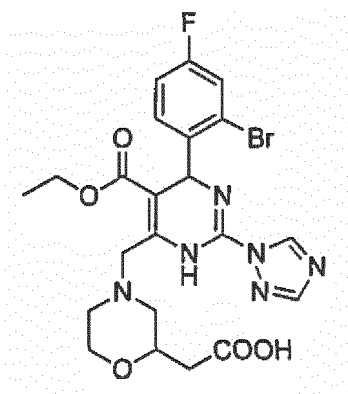
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,5 g, 1,03 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido morfolina-2-carboxílico (0,21 g, 1,23 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,18 g, 33 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) *m/z*: 537,1 [M+1]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,60 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,58-7,23 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 4,16-3,88 (m, 7H), 2,68-2,32 (m, 4H), 1,19 (t, 3H).

Ejemplo 89:

Ácido 2-(4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-2-il)acético



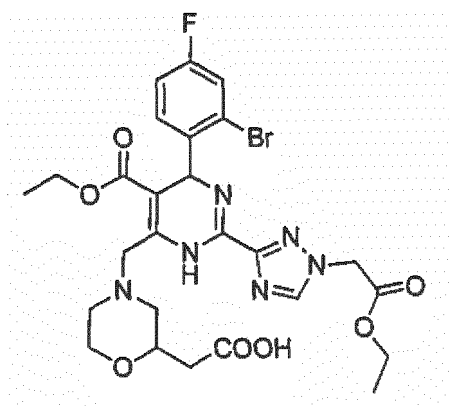
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,5 g, 1,03 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido 2-(morfolin-2-il)acético (0,19 g, 1,03 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,22 g, 39 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 551,1 $[M+1]^+$;

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,55 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,35-6,98 (m, 3H), 6,17 (s, 1H), 4,15-3,82 (m, 7H), 2,67-2,37 (m, 6H), 1,12 (t, 3 H).

Ejemplo 90:

Ácido 2-(4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-5-(etoxicarbonil)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-2-il)acético



Etapa A: 2-(3-Ciano-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)acetato de etilo

El 2-bromoacetato de etilo (8,88 g, 53,15 mmol) se hizo reaccionar con 1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (5 g, 53,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 48, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (8 g, 84 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 181,2 $[M+1]^+$;

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,31 (c, 2H), 1,32 (t, 3H).

Etapa B: Clorhidrato de 2-(3-carbamimidoil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)acetato de metilo

El 2-(3-ciano-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)acetato de etilo (2 g, 11,2 mmol) se hizo reaccionar con metóxido sódico (0,85 g, 15,68 mmol) y cloruro de amonio (0,89 g, 16,8 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 61, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,35 g, 55 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 184,2 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, D_2O): δ 8,60 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

Etapla C: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-2-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El clorhidrato de 2-(3-carbamimidoil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetato de metilo (0,6 g, 2,73 mmol) se hizo reaccionar con 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (0,55 g, 2,73 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (0,35 g, 2,73 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,6 g, 45 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 494,1 $[\text{M}+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,21 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,25 (c, 2H), 4,05 (c, 2H), 2,52 (burs, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,12 (t, 3H).

Etapla D: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,45 g, 0,91 mmol) se hizo reaccionar con NBS (0,16 g, 0,91 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,36 g, 69 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 572,0 $[\text{M}+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,23 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,99 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,26 (c, 2H), 4,13 (c, 2H), 1,29 (t, 3H), 1,17 (t, 3H).

Etapla E: ácido 2-(4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-5-(etoxicarbonil)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-2-il)acético

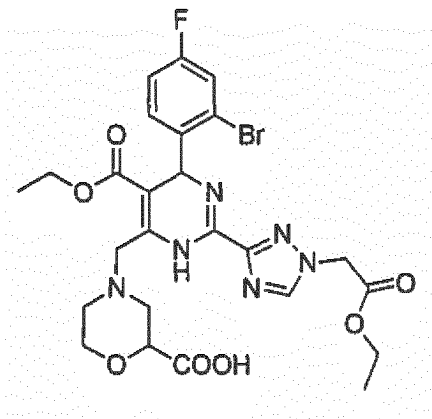
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,57 g, 1 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido 2-(morfolin-2-il)acético (0,3 g, 1,65 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,34 g, 53 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 637,2 $[\text{M}+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,23 (s, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,3 (s, 2H), 4,24 (c, 2H), 4,13-3,82 (m, 7H), 2,80-2,15 (m, 6H), 1,28 (t, 3H), 1,14 (t, 3H).

Ejemplo 91:

Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-5-(etoxicarbonil)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-2-carboxílico



El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,57 g, 1 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido morfolina-2-carboxílico (0,2 g, 1,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,13 g, 20 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos

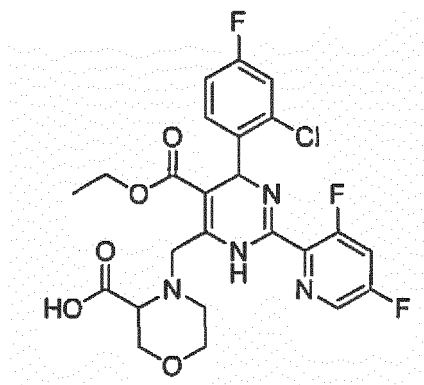
espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 623,1 $[M+1]^+$;

(m, 1H), 4,30-4,22 (m, 4H), 4,04-3,99 (m, 2H), 3,97-3,72 (m, 2H), 2,92-2,69 (m, 4H), 1,30 (t, 3H), 1,12 (t, 3H).

Ejemplo 95:

Ácido 4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-5-(etoxicarbonil)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



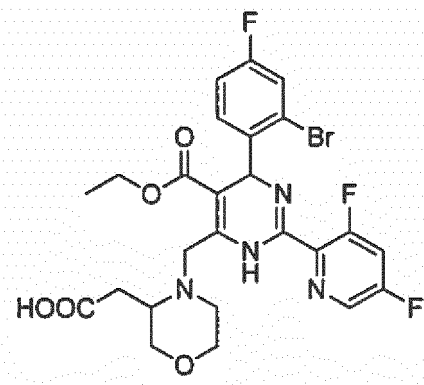
El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,75 g, 1,53 mmol) (El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se describe en US7074784) se hizo reaccionar con ácido morfolina-3-carboxílico (0,2 g, 1,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,54 g, 65 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 539,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,75 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,05-7,95 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 1H), 6,0 (s, 1H), 4,30-4,04 (m, 2H), 4,02-3,92 (m, 3H), 3,84-3,72 (m, 2H), 3,68-3,52 (m, 2H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,55-2,39 (m, 1H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 96:

Ácido 2-(4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-5-(etoxicarbonil)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-3-il)acético



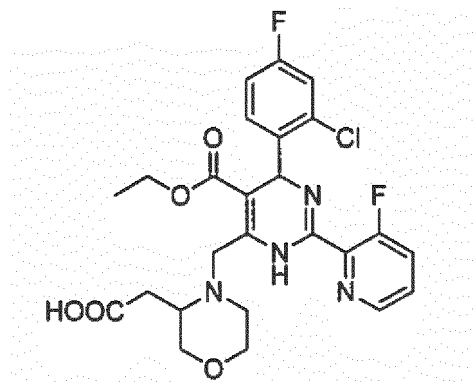
El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(3,5-difluoropiridin-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,82 g, 1,53 mmol) (El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se describe en US7074784) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido 2-(morfolin-3-il)acético (0,28 g, 1,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,38 g, 42 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 597,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,75 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,05-7,95 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 4,19-3,90 (m, 4H), 3,77-3,53 (m, 4H), 3,11-2,69 (m, 3H), 2,51-2,41 (m, 2H), 1,07 (t, 3H).

Ejemplo 97:

Ácido 2-(4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(3-fluoropiridin-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-3-il)acético



Etapa A: 4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-2-(3-fluoropiridin-2-il)-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El clorhidrato de 3-fluoropicolinimidamida (5,53 g, 31,5 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (5 g, 31,5 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (4,1 g, 31,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (5,56 g, 45 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 392,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,03 (s, 1 H), 8,80-8,16 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,67-7,44 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,04-6,92 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,08 (c, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,10 (t, 3H).

Etapa B: 6-(Bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(3-fluoropiridin-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(3-fluoropiridin-2-il)-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (3 g, 7,7 mmol) se hizo reaccionar con NBS (1,51 g, 8,47 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,2 g, 62 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 470,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 10,75 (s, 1H), 8,50-8,32 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,65-7,43 (m, 2H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,04-6,91 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,89-4,67 (m, 2H), 4,18 (c, 2H), 1,10 (t, 3H).

Etapa C: Ácido 2-(4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(3-fluoropiridin-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-3-il)acético

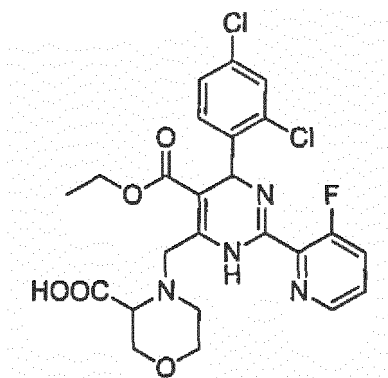
El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(3-fluoropiridin-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,72 g, 1,53 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido 2-(morfolin-3-il)acético (0,28 g, 1,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,39 g, 48 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 535,2 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,80 (s, 1H), 8,59-8,51 (m, 1H), 7,62-7,51 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,20-3,91 (m, 4H), 3,81-3,52 (m, 4H), 3,11-2,65 (m, 3H), 2,56-2,45 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 98:

Ácido 4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(3-fluoropiridin-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



Etapa A: 4-(2,4-Diclorofenil)-2-(3-fluoropiridin-2-il)-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

5 El clorhidrato de 3-fluoropicolinimidamida (5,53 g, 31,5 mmol) se hizo reaccionar con 2,4-diclorobenzaldehído (5,51 g, 31,5 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (4,1 g, 31,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,94 g, 54 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

10 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 408,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,02 (s, 1H), 8,78-8,25 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65-7,42 (m, 2H), 7,25-7,11 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,08 (c, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,16 (t, 3H).

15 **Etapa B: 6-(Bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(3-fluoropiridin-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo**

El 4-(2,4-diclorofenil)-2-(3-fluoropiridin-2-il)-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (3,14 g, 7,7 mmol) se hizo reaccionar con NBS (1,51 g, 8,47 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,44 g, 65 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

20 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 486,0 $[M+1]^+$;

25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,08 (s, 1H), 8,71-8,49 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65-7,42 (m, 2H), 7,25-7,11 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 4,65-4,56 (m, 2H), 4,10 (c, 2H), 1,10 (t, 3H).

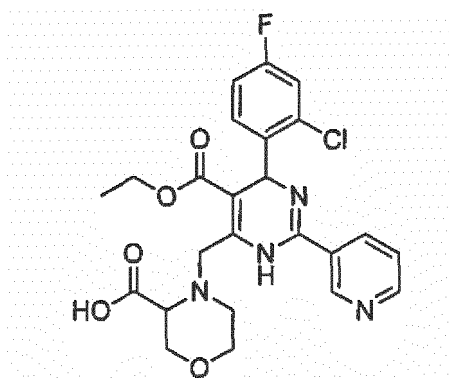
6-(Bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(3-fluoropiridin-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etil (0,75 g, 1,53 mmol) se hizo reaccionar con ácido morfolina-3-carboxílico (0,2 g, 1,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,34 g, 41 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

30 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 537,1 $[M+1]^+$;

35 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,83 (s, 1H), 8,59-8,50 (m, 1H), 7,62-7,50 (m, 3H), 7,42-7,37 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,29-4,04 (m, 2H), 4,01-3,91 (m, 3H), 3,85-3,82 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,54-2,41 (m, 1H), 1,07 (t, 3H).

Ejemplo 99:

40 **Ácido 4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(piridin-3-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico**



Etapa A: 4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-6-metil-2-(piridin-3-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

5 Clorhidrato de nicotinimidamida (4,97 g, 31,5 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (5 g, 31,5 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (4,1 g, 31,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (5,89 g, 50 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

10 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 374,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,88 (s, 1H), 9,08 (d, 1H), 8,75-8,65 (m, 1H), 8,30-8,20 (m, 1H), 7,78-7,68 (m, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,04-6,92 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,08 (c, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,16 (t, 3H).

15 **Etapa B: 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo**

4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-6-metil-2-(piridin-3-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (5 g, 13,4 mmol) se hizo reaccionar con NBS (2,87 g, 16,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,25 g, 70 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

20 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 452,0 $[M+1]^+$;

25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,03 (s, 1H), 9,08 (d, 1H), 8,75-8,65 (m, 1H), 8,30-8,19 (m, 1H), 7,78-7,68 (m, 1H), 7,58-7,47 (m, 1H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,04-6,94 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,85-4,65 (m, 2H), 4,06 (c, 2H), 1,12 (t, 3H).

Etapa C: Ácido 4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(piridin-3-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

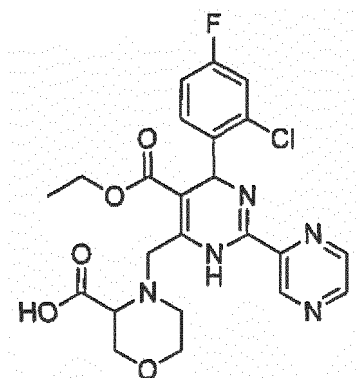
30 6-(Bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1 g, 2,2 mmol) se hizo reaccionar con ácido morfolina-3-carboxílico (0,29 g, 2,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,39 g, 35 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

35 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 503,2 $[M+1]^+$;

40 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,39 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 9,30-8,94 (m, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,30-8,21 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,58-7,45 (m, 1H), 7,36-7,24 (m, 1H), 7,04-6,93 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,41-3,87 (m, 4H), 3,82-3,16 (m, 3H), 2,91-2,34 (m, 4H), 1,10 (t, 3H).

Ejemplo 100:

Ácido 4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(pirazin-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



Etapla A: 4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-6-metil-2-(pirazin-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

- 5 Clorhidrato de pirazina-2-carboximidamida (5 g, 31,5 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (5 g, 31,5 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (4,1 g, 31,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,84 g, 41 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

10 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 375,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,88 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,94-8,66 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,03 (c, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,12 (t, 3H).

15 **Etapla B: 6-(Bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(pirazin-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo**

El 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-2-(pirazin-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (5,02 g, 13,4 mmol) se hizo reaccionar con NBS (2,87 g, 16,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,95 g, 65 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

20 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 453,0 $[M+1]^+$;

25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,52 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,00-8,48 (m, 2H), 7,78-7,60 (m, 1H), 7,36-7,21 (m, 1H), 7,04-6,92 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,61-4,50 (m, 2H), 4,09 (c, 2H), 1,16 (t, 3H).

Etapla C: Ácido 4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(pirazin-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

- 30 El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(pirazin-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (1 g, 2,2 mmol) se hizo reaccionar con ácido morfolina-3-carboxílico (0,29 g, 2,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,32 g, 29 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

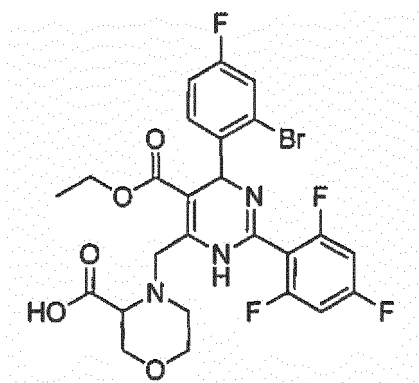
35 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 504,2 $[M+1]^+$;

40 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,65 (s a, 1H), 10,41 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,98-8,41 (m, 2H), 7,70-7,58 (m, 1H), 7,36-7,19 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,28-4,15 (m, 1H), 4,04 (c, 2H), 3,91-3,75 (m, 2H), 3,70-3,43 (m, 3H), 3,37 (s, 1H), 3,02-2,21 (m, 2H), 1,15 (t, 3H).

Ejemplo 101:

Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(2,4,6-trifluorofenil)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

45



Etap A: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (6,31 g, 13,4 mmol) (El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se describe en CN200610098646.3) se hizo reaccionar con NBS (2,87 g, 16,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,1 g, 55 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 549,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,23 (s, 1H), 7,35-7,10 (m, 2H), 7,09-6,98 (m, 1H), 6,63-6,49 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 4,89-4,59 (m, 2H), 4,12 (c, 2H), 1,09 (t, 3H).

Etap B: Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5(etoxicarbonil)-2-(2,4,6-trifluorofenil)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

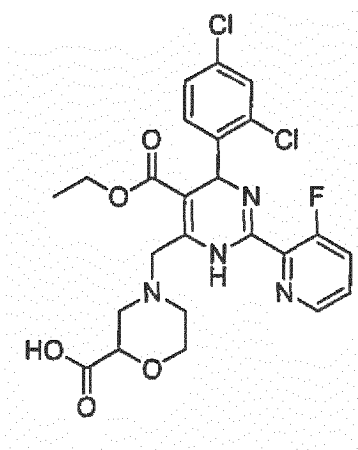
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1,21 g, 2,2 mmol) se hizo reaccionar con ácido morfolina-3-carboxílico (0,29 g, 2,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,44 g, 33 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 600,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,98 (s a, 1H), 10,26 (s, 1H), 7,34-7,24 (m, 2H), 7,19-6,99 (m, 1H), 6,64-6,44 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,02-3,89 (m, 3H), 3,82-3,40 (m, 4H), 3,02-2,27 (m, 4H), 1,19 (t, 3H).

Ejemplo 102:

Ácido 4-((6-(2,4-diclorofenil)-5(etoxicarbonil)-2-(3-fluoropiridin-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-2-carboxílico



6-(Bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(3-fluoropiridin-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etil (0,75 g, 1,53 mmol) se hizo reaccionar con ácido morfolina-2-carboxílico (0,26 g, 1,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento que

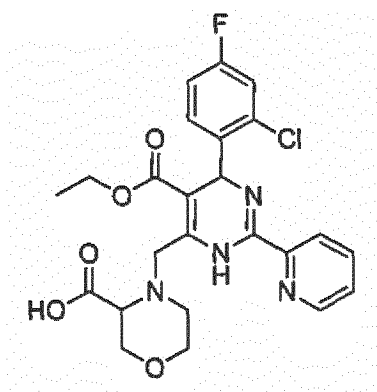
se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,35 g, 43 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 537,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,83 (s, 1H), 8,59-8,50 (m, 1H), 7,62-7,50 (m, 3H), 7,42-7,37 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,97-3,88 (m, 4H), 3,64-3,51 (m, 2H), 3,06-2,85 (m, 2H), 2,63-2,35 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 103:

Ácido 4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(piridin-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



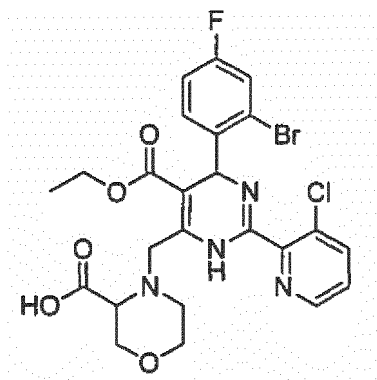
6-(Bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(piridin-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,69 g, 1,53 mmol) (El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se describe en el documento WO2010069147) se hizo reaccionar con ácido morfolina-3-carboxílico (0,2 g, 1,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,42 g, 55 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 503,2 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,69 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,13-7,99 (m, 1H), 7,78-7,67 (m, 1H), 7,57-7,28 (m, 2H), 7,04-6,89 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,41-3,87 (m, 4H), 3,77-3,32 (m, 3H), 2,98-2,25 (m, 4H), 1,10 (t, 3H).

Ejemplo 104:

Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(3-cloropiridin-2-il)-5-(etoxicarbonil)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



Etapa A: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(3-cloro piridin-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(3-cloropiridin-2-il)-6-metil-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (6,07 g, 13,4 mmol) (El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se describe en el documento WO0058302) se hizo reaccionar con NBS (2,87 g, 16,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1,

Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,5 g, 49 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 530,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,04 (s, 1H), 8,80 (dd, 1H), 8,16 (dd, 1H), 7,78-7,65 (m, 1H), 7,35-7,23 (m, 2H), 7,19-6,97 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,97-4,79 (m, 2H), 4,02 (c, 2H), 1,12 (t, 3H).

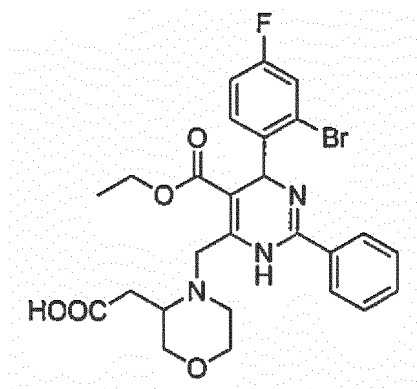
Etapa B: Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(3-cloropiridin-2-il)-5-(etoxi carbonil)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(3-cloropiridin-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,81 g, 1,53 mmol) se hizo reaccionar con ácido morfolina-3-carboxílico (0,2 g, 1,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,36 g, 40 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 581,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,48 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,80 (dd, 1H), 8,43-7,98 (m, 1H), 7,68-7,57 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,19-6,97 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,66-3,87 (m, 4H), 3,85-3,23 (m, 3H), 2,91-2,21 (m, 4H), 1,13 (t, 3H).

Ejemplo 105:



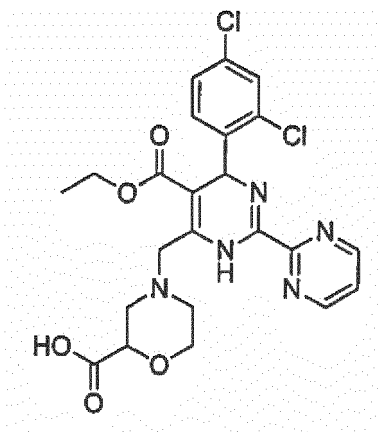
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-fenil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,76 g, 1,53 mmol) (El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se describe en el documento WO2010069147) se hizo reaccionar con clorhidrato del ácido 2-(morfolin-3-il)acético (0,28 g, 1,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,42 g, 49 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 560,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,31 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 7,85-7,67 (m, 2H), 7,56-7,44 (m, 3H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,10-6,99 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,21-3,94 (m, 3H), 3,76-3,43 (m, 2H), 3,27-3,06 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,52-2,47 (m, 1H), 2,33-2,11 (m, 1H), 1,08 (t, 3H).

Ejemplo 106:

Ácido 4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-3,6-dihidro-[2,2'-bipirimidin]-4-il) metil)morfolina-2-carboxílico



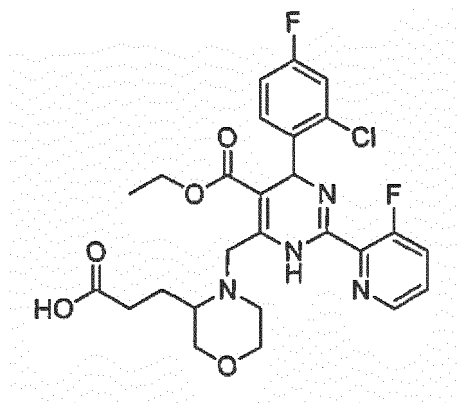
El 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-1,4-dihidro-[2,2'-bipirimidina]-5-carboxilato de etilo (0,72 g, 1,53 mmol) (El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se describe en el documento WO2010069147) se hizo reaccionar con clorhidrato del ácido morfolina-2-carboxílico (0,26 g, 1,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,45 g, 56 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 520,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,86 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,09 (d, 2H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,25-7,09 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 4,01 (c, 2H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,72-3,39 (m, 3H), 3,05-2,88 (m, 1H), 2,79-2,57 (m, 3H), 2,50-2,45 (m, 1H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 107:

Ácido 3-(4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5(etoxicarbonil)-2-(3-fluoropiridin-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-3-il)propanoico



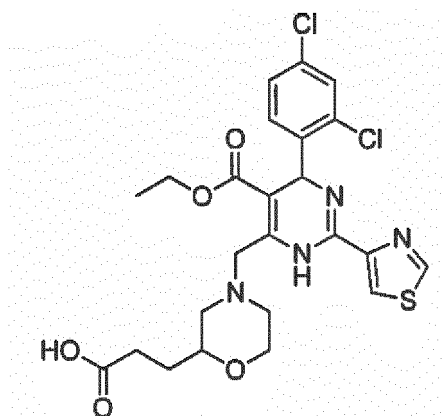
El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(3-fluoropiridin-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,72 g, 1,53 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato del ácido 3-(morfolin-3-il) propanoico (0,3 g, 1,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,3 g, 36 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 549,3 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,80 (s, 1H), 8,59-8,51 (m, 1H), 7,62-7,51 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,26-4,10 (m, 1H), 4,09-4,02 (m, 3H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,59-3,53 (m, 1H), 2,89-2,82 (m, 1H), 2,63 (s a, 1H), 2,54-2,45 (m, 2H), 2,38-2,33 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,13 (t, 3H).

Ejemplo 108:

Ácido 3-(4-((6-(2,4-diclorofenil)-5(etoxicarbonil)-2-(tiazol-4-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-2-il)propanoico



Etapla A: 6-(Bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-4-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 4-(2,4-diclorofenil)-6-metil-2-(tiazol-4-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (5,31 g, 13,4 mmol) (El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se describe en CN200610098646.3) se hizo reaccionar con NBS (2,87 g, 16,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,63 g, 57 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 474,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,06 (s, 1H), 9,11 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,96-7,60 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,56-4,43 (m, 2H), 4,08 (c, 2H), 1,11 (t, 3H).

Etapla B: Ácido 3-(4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-4-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-2-il)propanoico

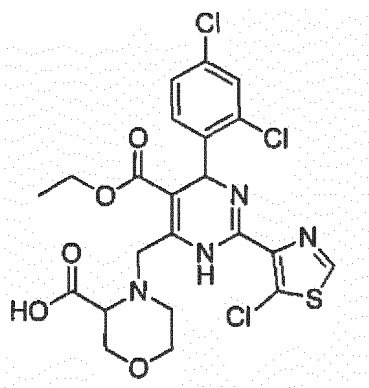
El 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-4-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,73 g, 1,53 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato del ácido 3-(morfolin-2-il)propanoico (0,3 g, 1,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,38 g, 45 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 553,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,71 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,11 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,94-7,48 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 3,98 (c, 2H), 3,78-3,44 (m, 3H), 3,37-3,22 (m, 2H), 2,83-2,54 (m, 3H), 2,33-2,13 (m, 2H), 2,12-2,09 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 2H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 109:

Ácido 4-((2-(5-clorotiazol-4-il)-6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



Etapla A: 6-(Bromometil)-2-(5-clorotiazol-4-il)-4-(2,4-dicloro fenil)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 2-(5-clorotiazol-4-il)-4-(2,4-diclorofenil)-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (5,77 g, 13,4 mmol) (El

compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se describe en CN200610098646.3) se hizo reaccionar con NBS (2,87 g, 16,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,3 g, 48 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 508,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,03 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,94-7,48 (m, 1H), 7,29-7,12 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,03-4,87 (m, 2H), 4,08 (c, 2H), 1,16 (t, 3H).

Etapa B: Ácido 4-((2-(5-clorotiazol-4-il)-6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxi carbonil)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

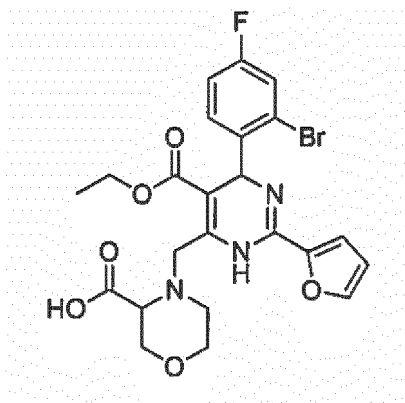
El 6-(bromometil)-2-(5-clorotiazol-4-il)-4-(2,4-diclorofenil)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,78 g, 1,53 mmol) se hizo reaccionar con ácido morfolina-3-carboxílico (0,2 g, 1,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,29 g, 34 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 559,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,69 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,00-7,50 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,39-3,96 (m, 4H), 3,91-3,30 (m, 3H), 3,02-2,32 (m, 4H), 1,03 (t, 3H).

Ejemplo 110:

Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(furan-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



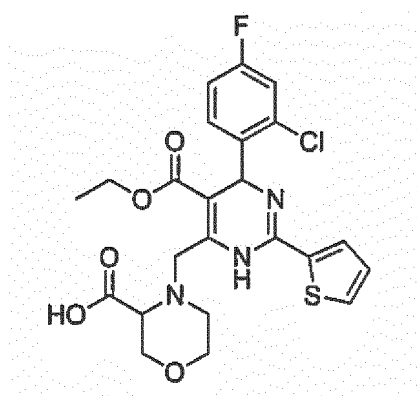
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(furan-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,74 g, 1,53 mmol) (El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se describe en el documento WO2010069147) se hizo reaccionar con ácido morfolina-3-carboxílico (0,2 g, 1,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,31 g, 38 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 536,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,39 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,48-7,19 (m, 3H), 7,17-7,00 (m, 1H), 6,75-6,63 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,09 (c, 2H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,90-3,41 (m, 4H), 2,85-2,35 (m, 4H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 111:

Ácido 4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiofen-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

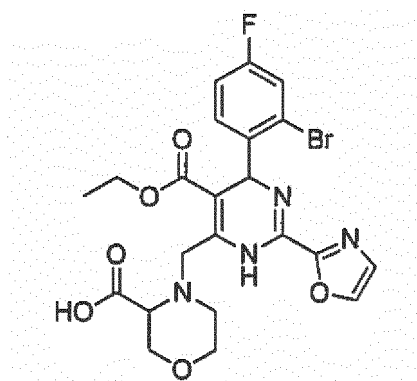


El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(tiofen-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,7 g, 1,53 mmol) (El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se describe en el documento WO2010069147) se hizo reaccionar con ácido morfolina-3-carboxílico (0,2 g, 1,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,33 g, 43 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 508,1 $[M+1]^+$;

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,59 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,21-6,95 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,09-3,83 (m, 3H), 3,75-3,40 (m, 3H), 2,88-2,44 (m, 4H), 1,18 (t, 3H).

Ejemplo 112:



EtapA A: Clorhidrato de oxazol-2-carboximidamida

El oxazol-2-carbonitrilo (0,94 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con metóxido sódico (0,81 g, 15 mmol) y cloruro de amonio (0,96 g, 18 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 61, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (1,25 g, 70 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 112,0 $[M+1]^+$;

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,67 (s, 1 H), 7,59 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,89 (s, 2H).

EtapA B: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-metil-2-(oxazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El clorhidrato de oxazol-2-carboximidamida (1,28 g, 8,69 mmol) se hizo reaccionar con 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (1,76 g, 8,69 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (1,36 g, 10,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,35 g, 38 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 408,0 $[M+1]^+$;

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,82 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,19-7,00 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,07 (c, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,19 (t, 3H).

Etapla C: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(oxazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-metil-2-(oxazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (5,47 g, 13,4 mmol) se hizo reaccionar con NBS (2,87 g, 16,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,3 g, 51 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 486,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,10 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,20-7,03 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,95-4,69 (m, 2H), 4,02 (c, 2H), 1,04 (t, 3H).

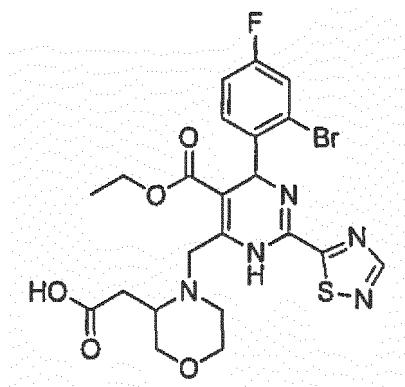
Etapla D: Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(oxazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(oxazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (0.75

g, 1,53 mmol) se hizo reaccionar con ácido morfolina-3-carboxílico (0,2 g, 1,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,29 g, 35 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 537,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,79 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,32-7,23 (m, 2H), 7,21-7,07 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,24-4,13 (m, 1H), 4,08-3,85 (m, 3H), 3,79-3,39 (m, 3H), 2,96-2,41 (m, 4H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 113:**Ácido 2-(4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-3-il)acético****Etapla A: 1,2,4-tiadiazol-5-carbonitrilo**

La 1,2,4-tiadiazol-5-amina (4,05 g, 40 mmol) se hizo reaccionar con CuCN (7,2 g, 80 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 61, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color rosa (2,04 g, 46 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 112,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6,46 (s, 1H).

Etapla B: clorhidrato de 1,2,4-tiadiazol-5-carboximidamida

El 1,2,4-tiadiazol-5-carbonitrilo (1,11 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con metóxido sódico (0,81 g, 15 mmol) y cloruro de amonio (0,96 g, 18 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 61, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (1,32 g, 80 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 129,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,12 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,32 (s, 1H).

Etapla C: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-metil-2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El clorhidrato de 1,2,4-tiadiazol-5-carboximidamida (1,43 g, 8,69 mmol) se hizo reaccionar con 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (1,76 g, 8,69 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (1,36 g, 10,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,3 g, 35 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 425,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,70 (s, 1 H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,20-7,12 (m, 1 H), 6,25 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,08 (c, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,12 (t, 3H).

Etapa D: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(1,2,4-tia diazol-5-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-metil-2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (5,7 g, 13,4 mmol) se hizo reaccionar con NBS (2,87 g, 16,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,7 g, 40 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 503,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,04 (s, 1H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,17-7,02 (m, 1H), 6,26 (s, 1 H), 6,13 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,08 (c, 2H), 1,16 (t, 3H).

Etapa E: Ácido 2-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(1,2,4-tia diazol-5-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-3-il)acético

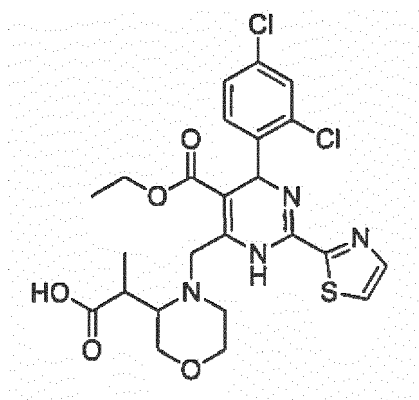
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,77 g, 1,53 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido 2-(morfolin-3-il)acético (0,28 g, 1,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,29 g, 33 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 568,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,41 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,10-6,99 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,04 (c, 2H), 3,76-3,48 (m, 2H), 3,43-3,26 (m, 2H), 3,21-3,03 (m, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,82-2,53 (m, 4H), 2,29-2,04 (m, 1H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 114:

Ácido 2-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-3-il)propanoico



El 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,73 g, 1,53 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato del ácido 2-(morfolin-3-il)propanoico (0,3 g, 1,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,34 g, 40 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 553,1 $[M+1]^+$;

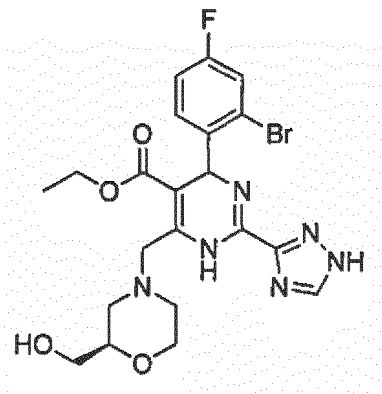
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,63 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,25-7,09 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,19-3,98 (m, 3H), 3,73-3,47 (m, 2H), 3,40-3,25 (m, 1H), 3,15-3,08 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 1H),

2,84-2,48 (m, 3H), 2,37-2,28 (m, 1H), 1,46-0,82 (m, 6H).

Ejemplo 115:

5 Ejemplo 117:

4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(((R)-2-(hidroximetil)morfolino)metil)-2-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



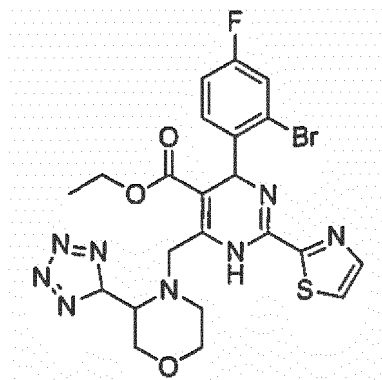
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,75 g, 1,53 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato de (R)-morfolin-2-ilmetanol (0,24 g, 1,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 25, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,41 g, 51 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 523,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,64 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,41-7,17 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 4,23-4,03 (m, 3H), 3,98-3,34 (m, 6H), 2,95-2,62 (m, 2H), 2,45-2,23 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 118:

6-((3-(5H-Tetrazol-5-il)morfolino)metil)-4-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



Etapa A: 3-(5H-Tetrazol-5-il)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 3-cianomorfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo (5 g, 23,6 mmol, el compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se describe en J.Med.Chem. 2007, 50(20), 4953-4975), azida sódica (1,53 g, 23,6 mmol) y cloruro de amonio (0,63 g, 11,8 mmol) en DMF anhidra (30 ml) se agitó a 100 °C durante 72 horas y se enfrió a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml), a continuación se lavó con salmuera (150 ml x 6). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (ÉTER DE PETRÓLEO/EtOAc (V/V) = 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color parduzco (2,5 g, 41 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 200,1 $[M+1-56]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,93-3,86 (m, 1H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,58-3,46 (m, 2H), 3,45-3,34 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

Etapa B: Clorhidrato de 3-(5H-tetrazol-5-il)morfolina

El 3-(5H-tetrazol-5-il)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (2 g, 7,8 mmol) se hizo reaccionar con una solución de HCl en EtOAc (6 mol/l, 30 ml) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 18, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (1,05 g, 70 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 156,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,68-3,50 (m, 2H), 3,28-3,15 (m, 1H), 3,14-2,99 (m, 2H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,87-2,78 (m, 1H), 1,92 (s a, 1H).

Etapa C: 6-((3-(5H-Tetrazol-5-il)morfolino)metil)-4-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

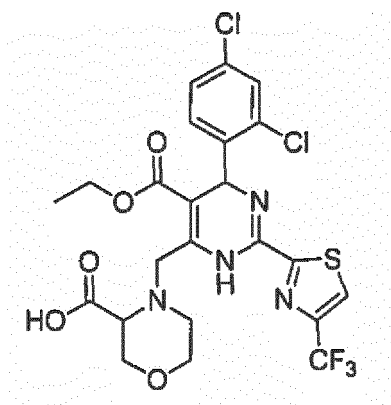
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,5 g, 1 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato de 3-(5H-tetrazol-5-il)morfolina (0,19 g, 1 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,24 g, 42 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 577,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,01 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,34-7,23 (m, 2H), 7,19-6,93 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,18-3,86 (m, 3H), 3,72-3,41 (m, 3H), 3,17-3,08 (m, 1H), 2,86-2,46 (m, 3H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 119:

Ácido 4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



Etapa A: 4-(trifluorometil)tiazol-2-carbonitrilo

4-(trifluorometil)tiazol-2-amina (2,52 g, 15 mmol) se hizo reaccionar con CuCN (2,95 g, 33 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 61, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (0,90 g, 34 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 179,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl $_3$): δ 8,15 (s, 1H).

Etapa B: acetato de 4-(trifluorometil)tiazol-2-carboximidamida

A una solución de 4-(trifluorometil)tiazol-2-carbonitrilo (0,9 g, 5 mmol) y TEA (1,1 ml, 7,5 mmol) en DCM (20 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,35 g, 5 mmol), a continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (ÉTER DE PETRÓLEO/EtOAc (V/V) = 10/1) para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco. Al sólido

de color blanco en ácido acético (25 ml) se añadieron Ac_2O (0,32 ml, 3,33 mmol) y Pd-C (10 %, 0,2 g), a continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. A continuación, el residuo se cristalizó en EtOAc (2 ml) y éter (10 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,74 g, 58 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 196,0 $[\text{M}+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,44 (s, 1 H), 3,12 (s a, 2H), 1,99 (s, 3H).

Etapla C: 4-(2,4-Diclorofenil)-6-metil-2-(4-(trifluorometil) tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El acetato de 4-(trifluorometil)tiazol-2-carboximidamida (0,38 g, 1,49 mmol) se hizo reaccionar con 2,4-diclorobenzaldehído (0,26 g, 1,49 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (0,2 g, 1,49 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,44 g, 64 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 464,0 $[\text{M}+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,33 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,99 (s a, 1H), 4,16 (c, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,25 (t, 3H).

Etapla D: 6-(Bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(4-(trifluorometil) tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 4-(2,4-diclorofenil)-6-metil-2-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,44 g, 0,94 mmol) se hizo reaccionar con NBS (0,21 g, 0,94 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,36 g, 70 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 541,9 $[\text{M}+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,33 (s, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,99 (d, 1H), 4,76 (dd, 2H), 4,21 (c, 2H), 1,07 (t, 3H).

Etapla E: Ácido 4-((6-(2,4-diclorofenil)-5(etoxicarbonil)-2-(4-(trifluorometil) tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

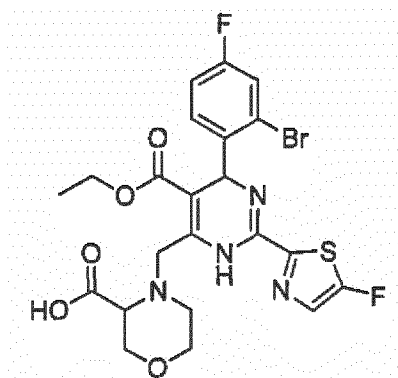
El 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,1 g, 0,18 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido morfolina-3-carboxílico (0,03 g, 0,18 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,09 g, 80 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 593,1 $[\text{M}+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,67 (s a, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,69-7,59 (m, 1H), 7,23-7,07 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,30-3,92 (m, 5H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,74-3,52 (m, 3H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,55-2,39 (m, 1H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 120:

Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5(etoxicarbonil)-2-(5-fluorotiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



Etapa A: 5-fluorotiazol-2-carbonitrilo

La 5-fluorotiazol-2-amina (2,36 g, 20 mmol) (El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se describe en Chinese Journal of Synthetic Chemistry, 2011, 19(1), 139-141) se hizo reaccionar con CuCN (3,94 g, 44 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 61, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color parduzco (0,51 g, 20 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 129,0 $[M+1]^+$.

Etapa B: acetato de 5-fluorotiazol-2-carboximidamida

El 5-fluorotiazol-2-carbonitrilo (0,52 g, 4 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina (0,56 g, 8 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 119, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,5 g, 63 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 146,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,72 (d, 1H), 3,23 (s a, 2H), 1,89 (s, 3H).

Etapa C: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-2-(5-fluorotiazol-2-il)-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El acetato de 5-fluorotiazol-2-carboximidamida (0,22 g, 1,07 mmol) se hizo reaccionar con 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (0,22 g, 1,07 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (0,14 g, 1,07 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,21 g, 45 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 442,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,86 (d, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,40-7,29 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 5,98 (s a, 1H), 4,16 (c, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,25 (t, 3H).

Etapa D: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(5-fluoro tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(5 -fluorotiazol-2-il)-6-metil-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,51 g, 1,16 mmol) se hizo reaccionar con NBS (0,21 g, 1,16 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,52 g, 86 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 519,9 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,86 (d, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,40-7,25 (m, 1H), 7,19-7,08 (m, 1H), 5,98 (s a, 1H), 5,74 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,21 (c, 2H), 1,27 (t, 3H).

Etapa E: Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(5-fluoro tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(5-fluorotiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,63 g, 1,2 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido morfolina-3-carboxílico (0,23 g, 1,4 mmol) de acuerdo con

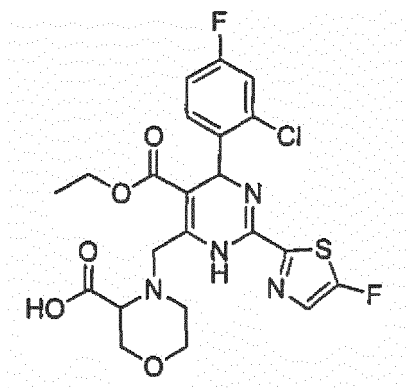
el procedimiento que se describe en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (0,41 g, 60 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 571,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,82 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,41-7,22 (m, 1H), 7,19-7,07 (m, 1H), 5,98 (s a, 1H), 4,33-3,91 (m, 5H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,75-3,51 (m, 3H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,58-2,37 (m, 1H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 121:

Ácido 4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(5-fluorotiazol-2-il)-3,6-dihidro pirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



Etapa A: 4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-2-(5-fluorotiazol-2-il)-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El acetato de 5-fluorotiazol-2-carboximidamida (0,22 g, 1,07 mmol) se hizo reaccionar con 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (0,17 g, 1,07 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (0,14 g, 1,07 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,17 g, 39 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 398,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (d, 1H), 7,40-7,28 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,16 (c, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,20 (t, 3H).

Etapa B: 6-(Bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(5-fluoro tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(5-fluorotiazol-2-il)-6-metil-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,17 g, 0,41 mmol) se hizo reaccionar con NBS (0,07 g, 0,41 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,13 g, 65 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 476,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (d, 1H), 7,40-7,22 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 1H), 6,03 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,21 (c, 2H), 1,17 (t, 3H).

Etapa C: Ácido 4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(5-fluoro tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(5-fluorotiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,2 g, 0,41 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido morfolina-3-carboxílico (0,07 g, 0,41 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,2 g, 90 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

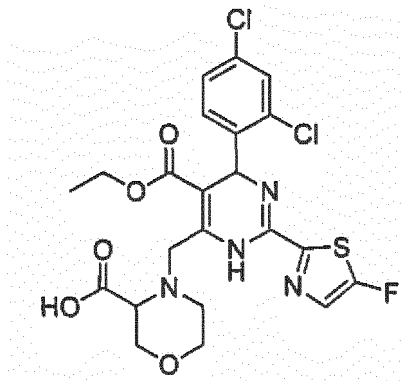
EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 527,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (d, 1H), 7,40-7,24 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,33-3,92 (m, 5H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,72-3,52 (m, 3H), 3,13-3,07 (m, 1H), 2,52-2,39 (m, 1 H), 1,03 (t, 3H).

Ejemplo 122:

Ácido 4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(5-fluorotiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

5

**Etapla A: 4-(2,4-Diclorofenil)-2-(5-fluorotiazol-2-il)-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo**

10 El acetato de 5-fluorotiazol-2-carboximidamida (0,25 g, 1,22 mmol) se hizo reaccionar con 2,4-diclorobenzaldehído (0,21 g, 1,22 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (0,16 g, 1,22 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,41 g, 80 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

15 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 414,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,87 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,00 (s, 1H), 4,16 (c, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,05 (t, 3H).

20 Etapla B: 6-(Bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(5-fluorotiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 4-(2,4-diclorofenil)-2-(5-fluorotiazol-2-il)-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,44 g, 1,06 mmol) se hizo reaccionar con NBS (0,19 g, 1,06 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,36 g, 70 %). El compuesto se

25 caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 491,9 $[M+1]^+$;

30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,87 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,68 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,11 (c, 2H), 1,07 (t, 3H).

Etapla C: Ácido 4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(5-fluorotiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

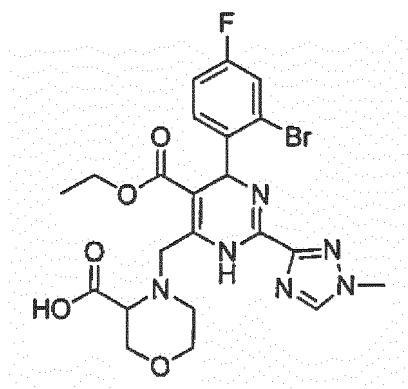
35 El 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(5-fluorotiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,52 g, 1,06 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido morfolina-3-carboxílico (0,21 g, 1,28 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (0,35 g, 60 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

40 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 543,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,89 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,00 (s, 1H), 4,28-3,92 (m, 5H), 3,85-3,82 (m, 1H), 3,71-3,52 (m, 3H), 3,09-3,07 (m, 1H), 2,52-2,37 (m, 1H), 1,09 (t, 3H).

45 Ejemplo 123:

Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



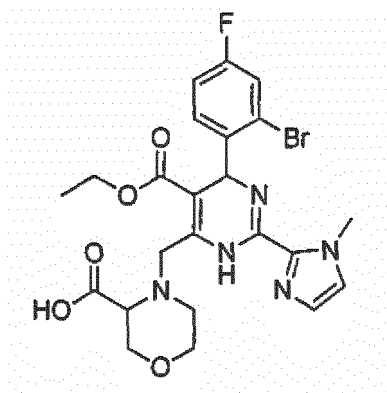
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,5 g, 1 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido morfolina-3-carboxílico (0,17 g, 1 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,25 g, 45 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 551,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,03 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,26-7,13 (m, 1H), 6,95-6,84 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,33-3,99 (m, 5H), 3,96 (s, 3H), 3,81-3,78 (m, 1H), 3,71-3,52 (m, 3H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,52-2,39 (m, 1H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 125:

Ácido 4-(((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



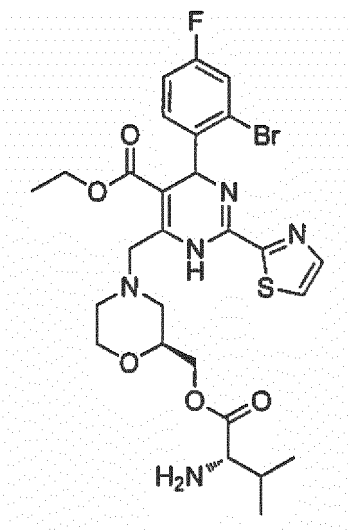
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1 g, 2 mmol) (El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se describe en el documento WO2010069147) se hizo reaccionar con ácido morfolina-3-carboxílico (0,26 g, 2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (0,49 g, 45 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 550,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,83 (s, 1H), 7,69-7,48 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,23-7,12 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,30-3,88 (m, 5H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,74-3,50 (m, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,11-3,03 (m, 1H), 2,55-2,34 (m, 1H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 126:

6-(((S)-2-(((S)-2-Amino-3-metilbutanoil)oxi)metil)morfolino)metil)-4-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



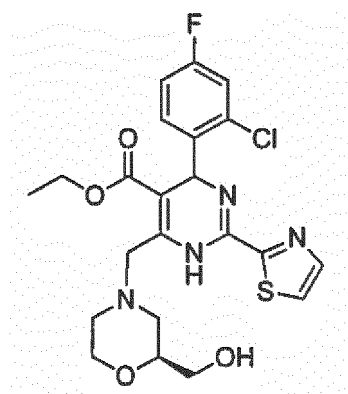
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(((S)-2-(hidroximetil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1 g, 1,9 mmol) se hizo reaccionar con ácido (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (0,63 g, 2,9 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 49 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,57 g, 47 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 638,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, D_2O): δ 7,92-7,87 (m, 2H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,15 (s a, 1H), 4,51-4,35 (m, 4H), 4,34-4,19 (m, 2H), 4,11-3,98 (m, 4H), 3,79-3,66 (m, 2H), 3,44-3,28 (m, 2H), 2,31-2,25 (m, 1H), 1,07-1,03 (m, 3H), 0,98-0,91 (m, 6H).

Ejemplo 127:

4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-6-(((S)-2-(hidroximetil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



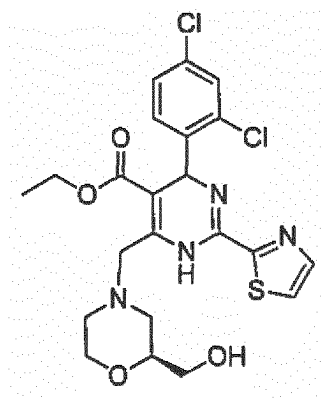
El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,92 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con (S)-morfolin-2-ilmetanol (0,34 g, 2,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 25, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,30 g, 30 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 495,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,68 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,98-3,30 (m, 7H), 2,97-2,61 (m, 4H), 2,45-2,05 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 128:

4-(2,4-Diclorofenil)-6-(((S)-2-(hidroximetil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



El 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,95 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con (S)-morfolin-2-ilmetanol (0,34 g, 2,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el

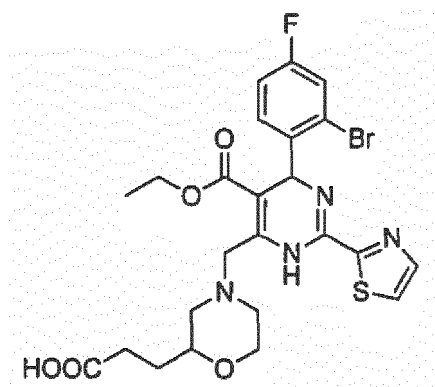
5 Ejemplo 25, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,34 g, 33 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 511,1 $[M+1]^+$;

10 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,64 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,56-7,46 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,98-3,29 (m, 7H), 2,99-2,62 (m, 4H), 2,45-2,01 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 129:

15 **Ácido 3-(4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,b-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-2-il)propanoico**



20 **Etapa A: 2-(3-Metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)morfolina-4-carboxilato de bencilo**

Una mezcla de 2-formilmorfolina-4-carboxilato de bencilo (1,5 g, 6 mmol) y 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (2,01 g, 6 mmol) en DCM (30 ml) se agitó a 25 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2 . La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (ÉTER DE PETRÓLEO/EtOAc

25 (V/V) = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,88 g, 48 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 306,1 $[M+1]^+$;

30 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,35-7,29 (m, 5H), 6,82-6,78 (m, 1H), 6,09-6,01 (m, 1H), 5,15-5,10 (m, 2H), 4,20-4,11 (c, 2H), 3,94-3,88 (m, 2H), 3,77-3,65 (m, 3H), 3,60-3,58 (m, 1H), 3,02 (s a, 1H), 2,74 (s a, 1H).

Etapa B: Ácido 3-(4-((benciloxi)carbonil)morfolin-2-il)acrílico

35 El 2-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)morfolina-4-carboxilato de bencilo (0,86 g, 2,82 mmol) se hizo reaccionar con NaOH (1,12 g, 28,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 21, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,79 g, 96 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

40 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 292,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,37-7,19 (m, 5H), 6,82-6,79 (m, 1H), 6,09-6,02 (m, 1H), 5,15-5,08 (m, 2H), 4,10-4,01 (m, 2H), 3,94-3,80 (m, 2H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,02 (s a, 1H), 2,74 (s a, 1H).

Etapa C: Ácido 3-(morfolin-2-il)propanoico

El ácido 3-(4-((benciloxi)carbonil)morfolin-2-il)acrilico (0,52 g, 1,8 mmol) se hizo reaccionar con Pd-C (10 %, 0,05 g) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 34, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,2 g, 70 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 160,1 $[\text{M}+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,66-3,52 (m, 3H), 2,96-2,69 (m, 4H), 2,33-2,21 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 2H).

Etapa D: Ácido 3-(4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-2-il)propanoico

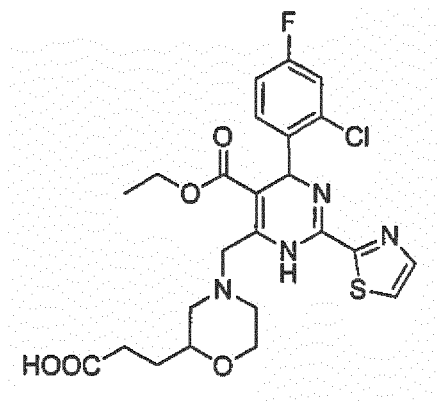
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,7 g, 1,4 mmol) se hizo reaccionar con ácido 3-(morfolin-2-il)propanoico (0,22 g, 1,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,40 g, 50 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 581,1 $[\text{M}+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,81 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,95-6,87 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,30-3,92 (m, 5H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,74-3,52 (m, 3H), 2,82-2,69 (m, 3H), 2,55-2,14 (m, 3H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 130:

Ácido 3-(4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidro pirimidin-4-il)metil)morfolin-2-il)propanoico



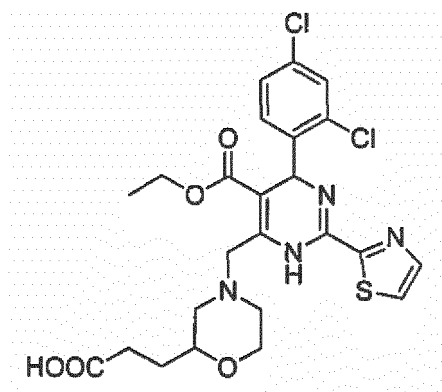
El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,64 g, 1,4 mmol) se hizo reaccionar con ácido 3-(morfolin-2-il)propanoico (0,22 g, 1,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,45 g, 60 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 537,1 $[\text{M}+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,91 (s a, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,99-6,89 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,33-3,92 (m, 5H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,71-3,52 (m, 3H), 2,82-2,65 (m, 3H), 2,55-2,19 (m, 3H), 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 131:

Ácido 3-(4-((6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-2-il)propanoico



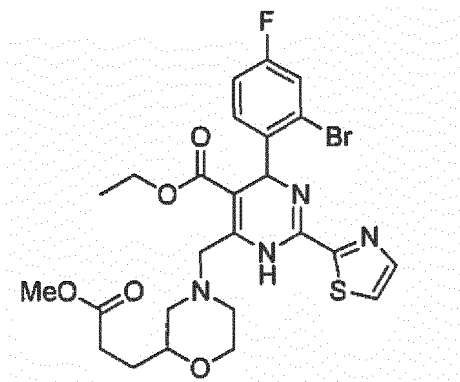
El 6-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,67 g, 1,4 mmol) se hizo reaccionar con ácido 3-(morfolin-2-il)propanoico (0,22 g, 1,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,35 g, 45 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 553,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,90 (s a, 1H), 9,86 (s a, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,00-6,89 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,30-3,92 (m, 5H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,78-3,52 (m, 3H), 2,89-2,69 (m, 3H), 2,57-2,14 (m, 3H), 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 132:

4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-((2-(3-metoxi-3-oxopropil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



Etapa A: 3-(Morfolin-2-il)propanoato de metilo

El 2-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)morfolina-4-carboxilato de bencilo (6,47 g, 21,2 mmol) se hizo reaccionar con Pd-C (10 %, 0,65 g) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 34, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,21 g, 87 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 174,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,66-3,49 (m, 3H), 2,96-2,78 (m, 4H), 2,33-2,21 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 2H), 1,29-1,21 (m, 3H).

Etapa B: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-((2-(3-metoxi-3-oxopropil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

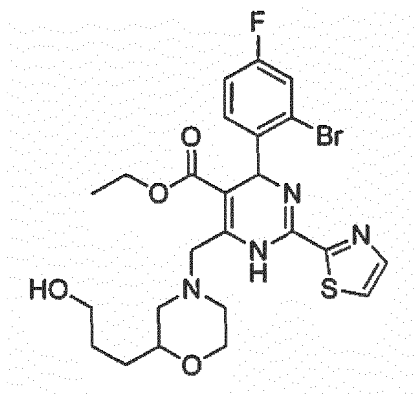
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con 3-(morfolin-2-il)propanoato de metilo (0,38 g, 2,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 25, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,53 g, 45 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, pos.ion) m/z : 595,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): 9,63 (s, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,96-6,83 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,00-3,85 (m, 5H), 3,65 (s, 1H), 3,63-3,51 (m, 2H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,79-2,65 (m, 3H), 2,39-2,14 (m, 4H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,09 (t, 3H).

Ejemplo 133:

4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-((2-(3-hidroxipropil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



Etapa A: 3-(morfolin-2-il)propan-1-ol

El 3-(morfolin-2-il)propanoato de metilo (0,69 g, 4 mmol) se hizo reaccionar con LiAlH_4 (0,23 g, 6 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 68, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,43 g, 75 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 146,1 $[M+1]^+$.

Etapa B: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-((2-(3-hidroxipropil) morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

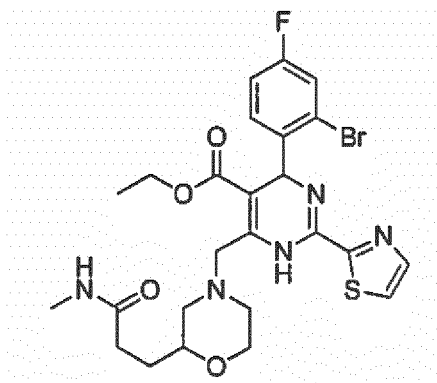
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (1,26 g, 2,5 mmol) se hizo reaccionar con 3-(morfolin-2-il)propan-1-ol (0,43 g, 3 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 25, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,0 g, 70 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, pos.ion) m/z : 567,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 9,68 (s, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,03-3,73 (m, 5H), 3,62-3,59 (m, 4H), 2,78-2,65 (m, 2H), 2,46-2,33 (m, 3H), 2,23-2,07 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,23 (t, 3H).

Ejemplo 134:

4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-((2-(3-(metilamino)-3-oxopropil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



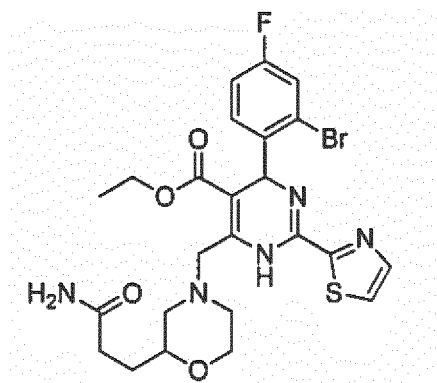
El ácido 3-(4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-2-il)propanoico (0,69 g, 1,19 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato de metanamina (0,12 g, 1,8 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 62, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,27 g, 38 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, pos.ion) m/z : 594,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 9,65 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,00-3,85 (m, 3H), 3,63-3,51 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,79-2,65 (m, 3H), 2,39-2,14 (m, 4H), 1,65-1,48 (m, 2H), 1,09 (t, 3H).

Ejemplo 135:

6-((2-(3-Amino-3-oxopropil)morfolino)metil)-4-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



Etapa A: 3-(morfolin-2-il)propanamida

El 3-(morfolin-2-il)propanoato de metilo (0,58 g, 3,35 mmol) se hizo reaccionar con una solución de NH_3 en metanol (7 mol/l, 10 ml) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 25, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color parduzco (0,41 g, 78 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 159,1 $[M+1]^+$.

Etapa B: 6-((2-(3-Amino-3-oxopropil)morfolino)metil)-4-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1,51 g, 3 mmol) se hizo reaccionar con 3-(morfolin-2-il)propanamida (0,47 g, 3 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 25, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,5 g, 86 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

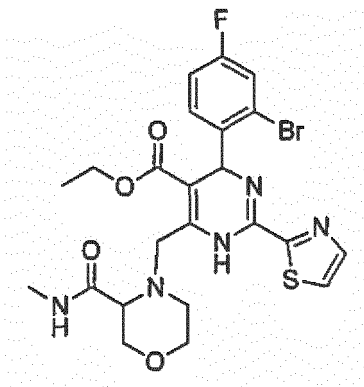
EM (IEN, pos.ion) m/z : 580,1 $(M+1)^+$;

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 9,69 (d, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,42-7,39 (m,

1 H), 7,27-7,16 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,00-3,85 (m, 5H), 3,63-3,51 (m, 2H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,79-2,65 (m, 1H), 2,39-2,14 (m, 4H), 1,65-1,60 (m, 2H), 1,09 (t, 3H).

Ejemplo 136:

4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-((3-(metilcarbamoil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



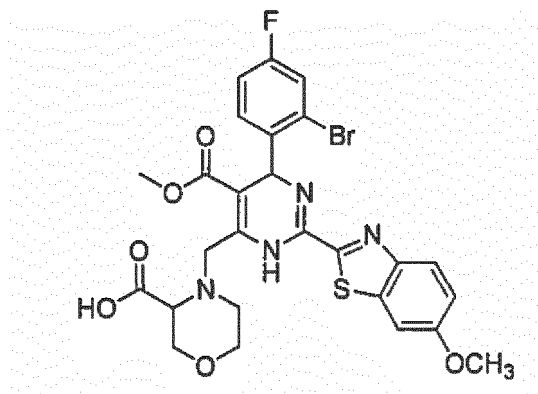
El ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico (2 g, 3,6 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato de metanamina (0,49 g, 7,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 62, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,69 g, 34 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 566,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,95 (d, 1H), 8,15-8,08 (m, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,28-3,92 (m, 5H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,74-3,50 (m, 3H), 3,11-3,07 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,55-2,39 (m, 1H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 137:

Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-5-(metoxicarbonil)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



Etapa A: 6-metoxibenzo[d]tiazol-2-carbonitrilo

La 6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (9 g, 50 mmol) se hizo reaccionar con CuCN (8,96 g, 100 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 61, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,1 g, 22 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 191,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,08 (d, 1H), 7,36 (c, 1H), 7,24 (dd, 1H), 3,65 (s, 3H).

Etapla B: clorhidrato de 6-metoxibenzo[d]tiazol-2-carboximidamida

El 6-metoxibenzo[d]tiazol-2-carbonitrilo (1 g, 5,26 mmol) se hizo reaccionar con metóxido sódico (0,28 g, 5,26 mmol) y cloruro de amonio (0,6 g, 11 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 61, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,96 g, 75 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 208,0 $[M+1]^+$.

Etapla C: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-2-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo

El clorhidrato de 6-metoxibenzo[d]tiazol-2-carboximidamida (2,4 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (2,03 g, 10 mmol) y metil 3-oxobutanoato (1,16 g, 10 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,7 g, 55 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 490,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,06-7,85 (m, 2H), 7,59-7,29 (m, 2H), 7,17-6,93 (m, 2H), 6,19-6,05 (m, 1H), 3,88-3,87 (m, 3H), 3,63-3,60 (m, 3H), 2,59-2,55 (m, 3H).

Etapla D: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(6-metoxi benzo[d]tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (1,29 g, 2,63 mmol) se hizo reaccionar con NBS (0,47 g, 2,63 mmol) en DCM (50 ml) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,82 g, 55 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 567,9 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,97 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H), 5,99 (m, 1H), 4,86 (s a, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,57 (s, 3H).

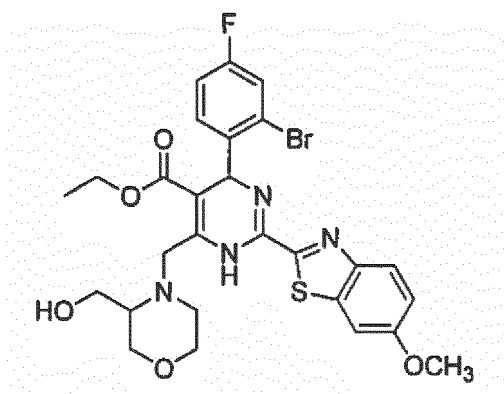
Etapla E: Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-5-(metoxicarbonil)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (0,46 g, 0,8 mmol) se hizo reaccionar con ácido morfolina-3-carboxílico (0,21 g, 1,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (0,3 g, 60 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 619,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,9 (s a, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,27-3,92 (m, 4H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74-3,65 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,55-2,39 (m, 1H).

Ejemplo 138:**4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-((3-(hidroximetil)morfolino)metil)-2-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo**



Etapla A: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-2-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El clorhidrato de 6-metoxibenzo[d]tiazol-2-carboximidamida (2,4 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (2,03 g, 10 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (1,3 g, 10 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,1 g, 62 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 504,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,06-7,85 (m, 2H), 7,59-7,29 (m, 2H), 7,17-6,93 (m, 2H), 6,19-6,05 (m, 1H), 3,88-3,87 (m, 2H), 3,63-3,60 (m, 3H), 2,59-2,55 (m, 3H), 1,05 (t, 3H).

Etapla B: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1,26 g, 2,5 mmol) se hizo reaccionar con NBS (0,47 g, 2,63 mmol) en DCM (50 ml) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,82 g, 55 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 581,9 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,02-7,82 (m, 2H), 7,56-7,29 (m, 2H), 7,18-6,93 (m, 2H), 6,09-6,05 (m, 1H), 4,99 (dd, 2H), 3,88-3,83 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 3H), 2,59-2,55 (m, 3H), 1,05 (t, 3H).

Etapla C: 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-((3-(hidroximetil)morfolino) metil)-2-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato

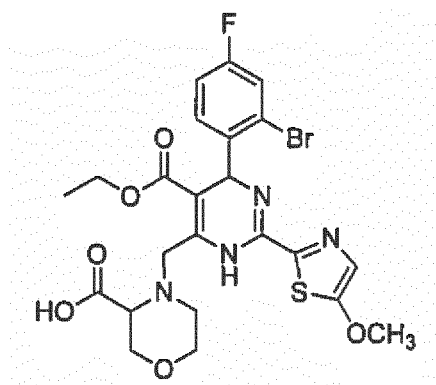
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,58 g, 1 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato de morfolin-3-ilmetanol (0,18 g, 1,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 25, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (0,50 g, 80 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 619,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,99 (d, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,31-3,99 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,79-3,53 (m, 4H), 3,11-3,07 (m, 3H), 2,55-2,39 (m, 1H), 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 139:

Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(5-metoxitiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



Etapla A: 5-metoxitiazol-2-carbonitrilo

- 5 La 5-metoxitiazol-2-amina (2,6 g, 20 mmol) se hizo reaccionar con CuCN (4 g, 44 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 61, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color parduzco (0,84 g, 30 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 141,0 $[M+1]^+$;

10

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,04 (s, 1H), 3,83 (s, 3H).

Etapla B: Clorhidrato de 5-metoxitiazol-2-carboximidamida

- 15 El 5-metoxitiazol-2-carbonitrilo (0,74 g, 5,26 mmol) se hizo reaccionar con metóxido sódico (0,28 g, 5,26 mmol) y cloruro de amonio (0,6 g, 11 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 61, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,51 g, 50 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

20

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 158,2 $[M+1]^+$.

Etapla C: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-2-(5-metoxitiazol-2-il)-6-metil-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

- 25 El clorhidrato de 5-metoxitiazol-2-carboximidamida (3,3 g, 17 mmol) se hizo reaccionar con 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (3,46 g, 17 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (2,2 g, 17 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,56 g, 59 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

30

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 454,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,37-7,35 (m, 1H), 7,32-7,17 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,03 (s, 1 H), 4,12 (c, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,14 (t, 3H).

Etapla D: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(5-metoxi tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

- 35 El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(5-metoxitiazol-2-il)-6-metil-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (2 g, 4,4 mmol) se hizo reaccionar con NBS (0,78 g, 4,4 mmol) en DCM (50 ml) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,80 g, 34 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

40

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 532,0 $[M+1]^+$;

45

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,39-7,36 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 4,12 (c, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,14 (t, 3H).

Etapla E: Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(5-metoxi tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

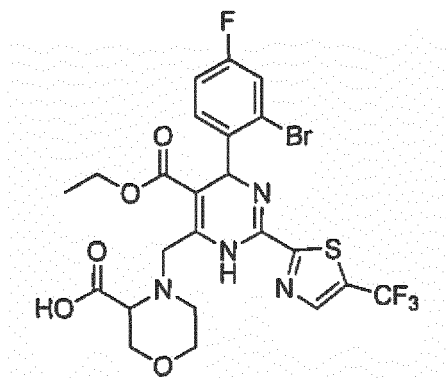
- 50 El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(5-metoxitiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,53 g, 1 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido morfolina-3-carboxílico (0,2 g, 1,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (0,30 g, 52 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 583,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,23 (s a, 1H), 9,79 (s a, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,24-3,92 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,85-3,81 (m, 4H), 3,72-3,52 (m, 2H), 3,11-3,07 (m, 1H), 1,14 (t, 3H).

Ejemplo 140:

Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



Etapla A: 5-(trifluorometil)tiazol-2-carbonitrilo

5-(trifluorometil)tiazol-2-amina (2,52 g, 15 mmol) se hizo reaccionar con CuCN (2,7 g, 30,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 61, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un aceite (1,25 g, 47 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 179,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,19 (s, 1H).

Etapla B: clorhidrato de 5-(trifluorometil)tiazol-2-carboximidamida

El 5-(trifluorometil)tiazol-2-carbonitrilo (1,25 g, 7 mmol) se hizo reaccionar con metóxido sódico (0,38 g, 7 mmol) y cloruro de amonio (0,76 g, 14 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 61, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (1,3 g, 80 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 196,0 $[M+1]^+$.

Etapla C: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-metil-2-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El clorhidrato de 5-(trifluorometil)tiazol-2-carboximidamida (0,93 g, 4 mmol) se hizo reaccionar con 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (0,81 g, 4 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (0,55 g, 4,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,45 g, 23 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 492,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 8,06 (s, 1H), 7,30-7,18 (m, 2H), 6,99-6,91 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,06 (c, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,13 (t, 3H).

Etapla D: 4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-metil-2-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,44 g, 0,89 mmol) se hizo reaccionar con NBS (0,17 g, 0,94 mmol) en DCM (30 ml) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,37 g, 72 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 569,9 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 8,06 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 6,98-6,90 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,88 (dd, 2H), 3,97 (s, 2H), 1,12 (t, 3H).

Etapa E: Ácido 4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

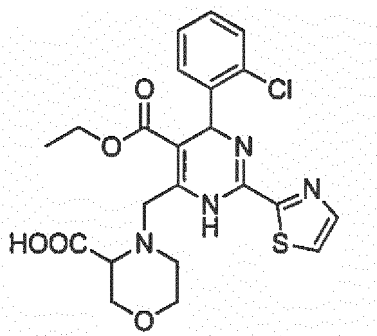
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,37 g, 0,65 mmol) se hizo reaccionar con ácido morfolina-3-carboxílico (0,1 g, 0,71 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,26 g, 65 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 621,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,31 (s a, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,05 (s a, 1H), 4,28-3,90 (m, 5H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,77-3,52 (m, 3H), 3,16-3,07 (m, 1H), 2,59-2,39 (m, 1H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 141:

Ácido 4-((6-(2-clorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



Etapa A: 4-(2-Clorofenil)-6-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo

El clorhidrato de tiazol-2-carboximidamida (11,63 g, 71,1 mmol) se hizo reaccionar con 2-clorobenzaldehído (10 g, 71,1 mmol) y 3-oxobutanoato de etilo (11,1 g, 85,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (14,2 g, 55 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 362,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,67 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,35-7,07 (m, 4H), 6,24 (s, 1H), 3,98 (c, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,10 (t, 3H).

Etapa B: 6-(Bromometil)-4-(2-clorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

El 4-(2-clorofenil)-6-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (10 g, 27,6 mmol) se hizo reaccionar con NBS (5,41 g, 30,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (7,3 g, 60 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 440,0 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,73 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,39-7,07 (m, 4H), 6,14 (s, 1H), 4,92 (dd, 2H), 4,02 (c, 2H), 1,12 (t, 3H).

Etapa C: Ácido 4-((6-(2-clorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

El 6-(bromometil)-4-(2-clorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (2 g, 4,5 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido morfolina-3-carboxílico (0,75 g, 4,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo

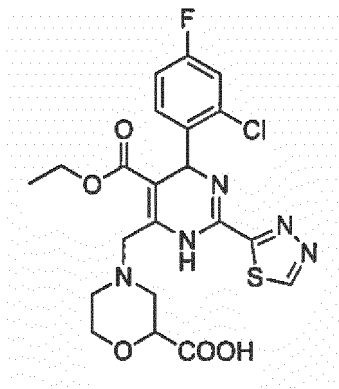
(0,99 g, 45 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 491,0 $[M+1]^+$;

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,83 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,49-7,11 (m, 4H), 6,03 (s, 1H), 4,23-3,98 (m, 5H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,78-3,54 (m, 3H), 3,17-3,07 (m, 1H), 2,57-2,39 (m, 1H), 1,09 (t, 3H).

Ejemplo 142:

10 **Ácido 4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-2-carboxílico**



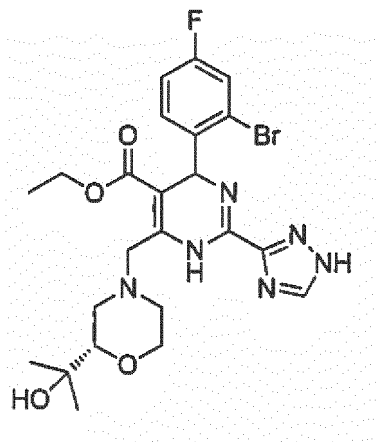
15 El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,69 g, 1,5 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido morfolina-2-carboxílico (0,25 g, 1,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,43 g, 56 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

20 EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 510,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,86 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,04-6,97 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,08 (c, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,80 (t, 1H), 3,59-3,43 (m, 2H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,77-2,56 (m, 3H), 2,54 (s, 1H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 143:

30 **4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(((S)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)morfolino)metil)-2-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo**



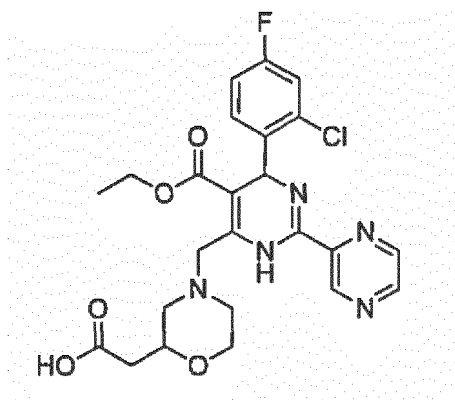
35 El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-d-(bromometil)-2-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,75 g, 1,53 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato de (S)-2-(morfolin-2-il) propan-2-ol (0,28 g, 1,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 25, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,19 g, 22 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 551,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,44 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,63-6,71 (m, 3H), 6,22 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,08 (c, 2H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,59-3,41 (m, 2H), 3,37 (d, 2H), 2,82-2,79 (m, 1H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,23-2,17 (m, 1H), 1,42-0,92 (m, 9H).

5 Ejemplo 144:

Ácido 2-(4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(pirazin-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-2-il)acético



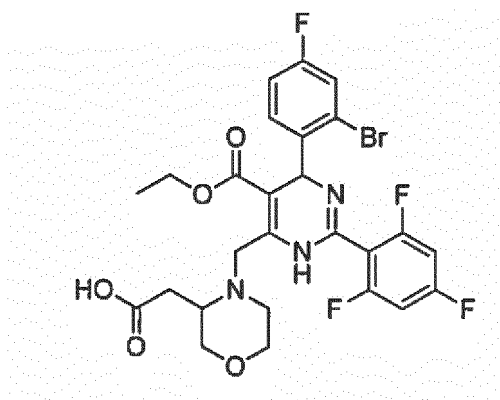
El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(pirazin-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (1 g, 2,2 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido 2-(morfolin-2-il)acético (0,4 g, 2,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,36 g, 32 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 518,2 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,90 (s a, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,55-9,17 (m, 1H), 9,01-8,41 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,04-6,97 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,23-3,84 (m, 3H), 3,75 (s, 1H), 3,59-3,46 (m, 2H), 2,77-2,56 (m, 4H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 2H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 145:

Ácido 2-(4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(2,4,6-trifluorofenil)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-3-il)acético



El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1,21 g, 2,2 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido 2-(morfolin-3-il)acético (0,4 g, 2,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,58 g, 43 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

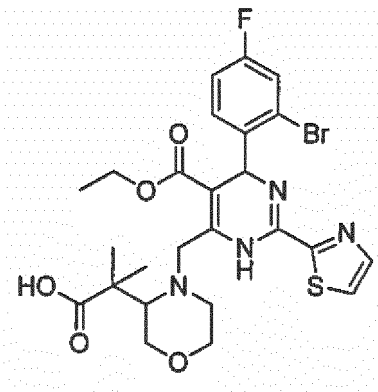
EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 614,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,01 (s a, 1H), 11,06 (s, 1H), 7,35-7,24 (m, 2H), 7,17-7,02 (m, 1H), 6,80-6,37 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 4,08 (c, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,70-3,43 (m, 3H), 3,41 (s, 1H), 3,29 (dd, 1H), 3,02-2,81 (m, 1H), 2,80-2,48 (m, 3H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 146:

Ácido 2-(4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-3-il)-2-metilpropanoico

5



El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (3,02 g, 6 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato del ácido 2-metil-2-(morfolin-3-il)propanoico (1,26 g, 6 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,39 g, 39 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

10

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 595,1 $[M+1]^+$;

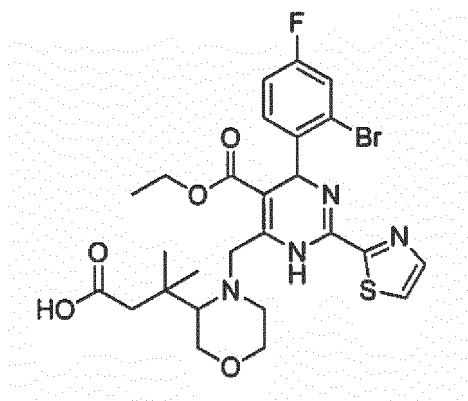
15

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,38 (s a, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,18-7,05 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,08 (c, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,72-3,50 (m, 2H), 3,40 (dd, 1H), 2,71-2,59 (m, 3H), 2,39-2,25 (m, 2H), 1,33-0,99 (m, 9H).

Ejemplo 147:

20

Ácido 3-(4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-3-il)-3-metilbutanoico



25

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (3,02 g, 6 mmol) se hizo reaccionar con el clorhidrato del ácido 3-metil-3-(morfolin-3-il) butanoico (1,34 g, 6 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,5 g, 41 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

30

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 609,1 $[M+1]^+$;

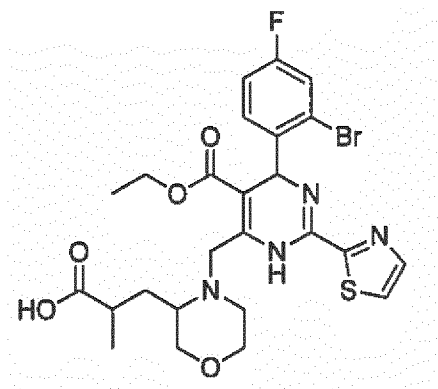
35

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,99 (s a, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,34-7,15 (m, 2H), 7,11-6,99 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,07 (c, 2H), 3,82 (s, 1H), 3,71-3,48 (m, 2H), 3,46-3,31 (m, 2H), 3,27-3,04 (m, 2H), 2,67-2,51 (m, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,16 (t, 3H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 148:

Ácido 3-(4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolin-3-il)-3-metilbutanoico

ii)-2-metilpropanoico



El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (3,02 g, 6 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato del ácido 2-metil-3-(morfolin-3-il)propanoico (1,26 g, 6 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,89 g, 25 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 595,1 $[M+1]^+$;

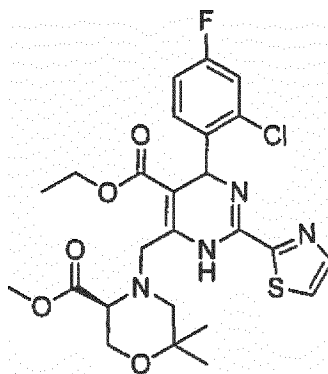
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,86 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,35-7,19 (m, 2H), 7,15-7,02 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,08 (c, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,72-3,46 (m, 2H), 3,43-3,02 (m, 3H), 2,86 (t, 1H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,50-2,19 (m, 2H), 1,59 (t, 1H), 1,16 (t, 3H), 1,07 (d, 3H).

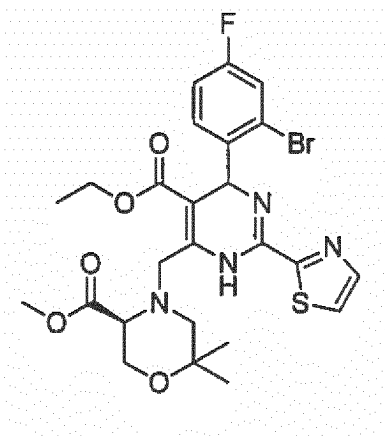
Ejemplo 149:**(3S)-4-((6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)-6,6-dimetilmorfolina-3-carboxilato de metilo**

El 6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,7 g, 1,52 mmol) se hizo reaccionar con (S)-6,6-dimetilmorfolina-3-carboxilato de metilo (0,26 g, 1,52 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 24 para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,17 g, 20 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 551,2 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,15 (s, 1H), 8,01 (dd, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,32 (dd, 1H), 4,08 (dd, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,60 (dd, 1H), 2,88-2,47 (m, 3H), 2,26 (d, 1H), 1,25 (s, 6H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 150:**(3S)-4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)-6,6-dimetilmorfolina-3-carboxilato de metilo**



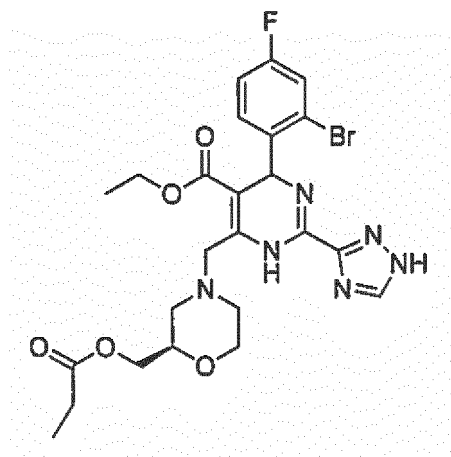
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,76 g, 1,52 mmol) se hizo reaccionar con (S)-6,6-dimetilmorfolina-3-carboxilato de metilo (0,26 g, 1,52 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 24 para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,24 g, 27 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 595,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,15 (s, 1H), 8,02 (dd, 2H), 7,35-7,21 (m, 2H), 7,19-6,98 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,33 (dd, 1 H), 4,18-3,91 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,60 (dd, 1H), 2,91-2,43 (m, 3H), 2,27 (d, 1H), 1,27 (s, 6H), 1,13 (t, 3H).

Ejemplo 151:

4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(((R)-2-((propioniloxi)metil)morfolino)metil)-2-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



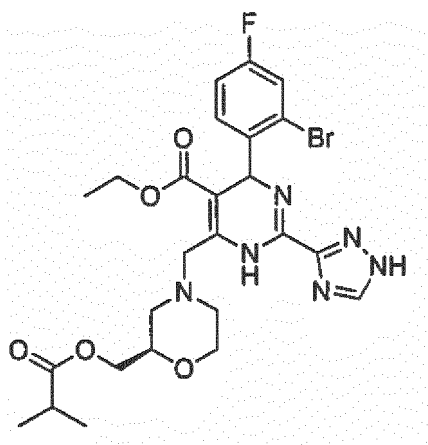
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(((R)-2-(hidroximetil)morfolino)metil)-2-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (2 g, 3,8 mmol) se hizo reaccionar con ácido propiónico (0,37 g, 5 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 49 para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,84 g, 38 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 579,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,78 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,34-7,23 (m, 2H), 7,19-6,97 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,52-4,18 (m, 2H), 4,17-3,95 (m, 3H), 3,79-3,41 (m, 3H), 3,21 (s, 1H), 2,94-2,54 (m, 3H), 2,41 (c, 2H), 2,29-2,02 (m, 1 H), 1,18-1,16 (m, 6H).

Ejemplo 152:

4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(((R)-2-((isobutiriloxi)metil)morfolino)metil)-2-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



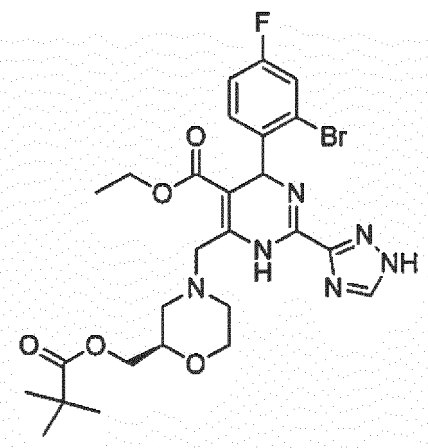
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(((*R*)-2-(hidroximetil)morfolino)metil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (2 g, 3,8 mmol) se hizo reaccionar con ácido isobutírico (0,44 g, 5 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 49 para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,79 g, 35 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 593,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,85 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,35-7,24 (m, 2H), 7,20-7,01 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,40-4,17 (m, 2H), 4,15-4,00 (m, 3H), 3,59-3,43 (m, 2H), 3,37 (d, 2H), 2,92-2,42 (m, 4H), 2,31-1,92 (m, 1H), 1,33-0,98 (m, 9H).

Ejemplo 153:

4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-(((*R*)-2-((pivaloiloxi)metil)morfolino)metil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



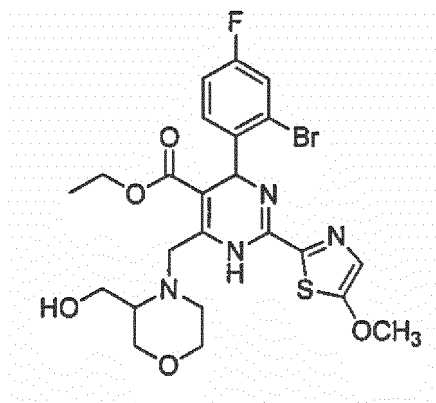
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(((*R*)-2-(hidroximetil)morfolino)metil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (2 g, 3,8 mmol) se hizo reaccionar con ácido pivalico (0,51 g, 5 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 49 para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,99 g, 43 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 607,2 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,76 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,33-7,23 (m, 2H), 7,19-7,00 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,47-4,18 (m, 2H), 4,16-3,97 (m, 3H), 3,57-3,48 (m, 2H), 3,43 (d, 2H), 2,81-2,59 (m, 3H), 2,47 (dd, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 154:

4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-((3-(hidroximetil)morfolino)metil)-2-(5-metoxitiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



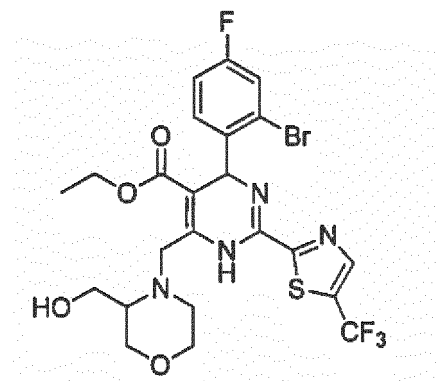
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(5-metoxitiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,53 g, 1 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato de morfolin-3-ilmetanol (0,18 g, 1,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 25, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (0,27 g, 48 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 569,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,22 (s, 1H), 7,33-7,20 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,18-6,99 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,47 (d, 2H), 4,08 (c, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,68-3,45 (m, 2H), 3,34 (dd, 1H), 3,24-2,95 (m, 3H), 2,54-2,58 (m, 2H), 2,51 (s, 1H), 1,90-1,88 (m, 1H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 155:

4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6-((3-(hidroximetil)morfolino)metil)-2-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



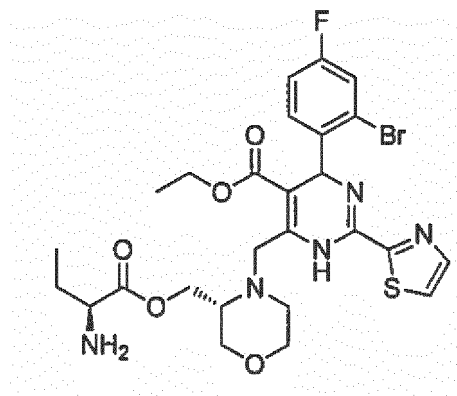
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,74 g, 1,3 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato de morfolin-3-ilmetanol (0,23 g, 1,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 25, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (0,34 g, 43 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 607,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,09 (s, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,16-7,06 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,08 (c, 2H), 3,81-3,47 (m, 2H), 3,34 (dd, 1H), 3,25-2,97 (m, 3H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,45 (s, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 156:

6-(((R)-3-(((S)-2-aminobutanoil)oxi)metil)morfolino)metil)-4-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



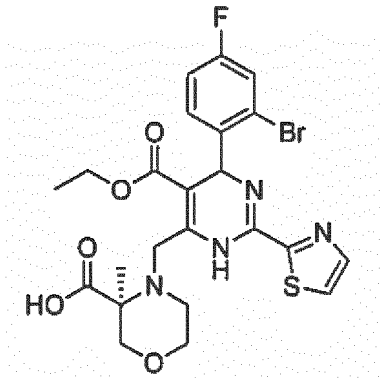
El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(((S)-3-(hidroximetil)morfolino)metil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (1 g, 1,9 mmol) se hizo reaccionar con ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butanoico (0,61 g, 3 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 49 para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,37 g, 31 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 624,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,17 (s, 1H), 8,90 (s a, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,19-7,01 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,35 (dd, 1H), 4,22-3,86 (m, 4H), 3,74-3,44 (m, 2H), 3,25 (dd, 1H), 3,16-2,96 (m, 2H), 2,71-2,63 (m, 2H), 2,48 (s, 1H), 2,36-2,23 (m, 1H), 2,06-1,68 (m, 2H), 1,16 (t, 3H), 0,86 (t, 3H).

Ejemplo 157:

Ácido (3S)-4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)-3-metilmorfolina-3-carboxílico



Etapla A: Ácido (S)-2-(bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico

El ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-2-metilpropanoico (1,2 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con benzaldehído (1,06 g, 10 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 46, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (1,05 g, 50 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 210,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,19 (s, 1H), 7,38-7,26 (m, 5H), 4,90 (s, 1H), 3,98-3,77 (m, 4H), 2,78 (s a, 1 H), 1,49 (s, 3H).

Etapla B: Ácido (S)-4-bencil-3-metil-5-oxomorfolina-3-carboxílico

El ácido (S)-2-(bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico (2,09 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con cloruro de cloroacetilo (1,74 g, 15,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 46, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (1,62 g, 65 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 250,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,03 (s, 1H), 7,41-7,21 (m, 5H), 4,86 (s, 1H), 4,54 (d, 1 H), 4,31 (s, 2H), 4,15 (s, 1H), 4,00 (d, 1H), 1,69 (s, 3H).

Etapa C: (S)-4-bencil-3-metil-5-oxomorfolina-3-carboxilato de bencilo

El ácido (S)-4-bencil-3-metil-5-oxomorfolina-3-carboxílico (2,49 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de bencilo (2,05 g, 12 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 34, Etapa A para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,38 g, 70 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 340,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,41-7,24 (m, 10H), 5,24 (s, 2H), 4,40 (d, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,86 (dd, 2H), 1,74 (s, 3H).

Etapa D: (S)-4-bencil-3-metilmorfolina-3-carboxilato de bencilo

El (S)-4-bencil-3-metil-5-oxomorfolina-3-carboxilato de bencilo (3,4 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con una solución de borano en THF (1 mol/l, 20 ml) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 34, Etapa B para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,3 g, 70 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 326,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,30-7,16 (m, 10H), 5,26 (s, 2H), 3,68-3,51 (m, 5H), 3,23 (d, 1H), 2,77-2,55 (m, 2H), 1,54 (s, 3H).

Etapa E: Ácido (S)-3-metilmorfolina-3-carboxílico

El (S)-4-bencil-3-metilmorfolina-3-carboxilato de bencilo (3,26 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con H_2 mediante catálisis con Pd/C (10 %, 0,33 g) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 34, Etapa C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (0,97 g, 67 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 146,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,11 (s, 1H), 3,72-3,52 (m, 3H), 3,17 (d, 1H), 3,01-2,78 (m, 2H), 2,06 (s, 1H), 1,49 (s, 3H).

Etapa F: Ácido (3S)-4-((6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)-3-metilmorfolina-3-carboxílico

El 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidro pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,77 g, 1,53 mmol) se hizo reaccionar con ácido (S)-3-metilmorfolina-3-carboxílico (0,22 g, 1,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 46, Etapa F para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,52 g, 60 %). El compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos:

EM-IEN: (IEN, pos.ion) m/z : 567,1 $[M+1]^+$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,45 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,34-7,10 (m, 3H), 5,94 (s, 1H), 4,08 (c, 2H), 3,92-3,50 (m, 6H), 3,21-2,98 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

Ejemplo 158:

Actividad *in vitro* contra el VHB de los compuestos en una línea celular que produce VHB de forma estable (HepG2.2.15)

I. Método de ensayo

El contenido del ADN del VHB en el fluido del cultivo celular se detectó mediante un ensayo basado en la PCR, y se calculó el porcentaje de inhibición del VHB por compuesto (% Inb). Los procedimientos específicos son los siguientes:

Las células HepG2.2.15 se sembraron en cada uno de los pocillos de una placa de 96 pocillos, 40.000 células por pocillo. Las células se trataron con medio de cultivo celular que contenía los compuestos 24 horas antes de la siembra de células. Cada compuesto se ensayó por duplicado para calcular el porcentaje de inhibición, y la

concentración final de cada compuesto fue de 500 nmol en cada pocillo. Los medios que contenían compuesto se renovaron el día 4 después de la siembra de células. Los medios de cultivo se recogieron de las placas HepG2.2.15 el día 7 después de la siembra y se sometieron a continuación a extracción del ADN de VHB.

5 Extracción del ADN de VHB: uso del kit QIAamp 96 DNA Blood (QIAGEN 51161).

10 PCR para cuantificación: la mezcla de la PCR se preparó de acuerdo con el sistema PCR; la mezcla de la PCR se dispensó a las placas de reacción ópticas de 384 pocillos (especiales para cuantificación); se añadió el patrón diluido proporcionalmente; la muestra se añadió; las placas se sellaron con película óptica adhesiva; el sistema de la PCR se llevó a cabo de acuerdo con los programas.

El porcentaje de inhibición de la replicación del ADN de VHB mediante los compuestos se calculó usando la siguiente ecuación:

15 $\% \text{ Inb.} = [1 - \text{cantidad de ADN del VHB en la muestra} / \text{cantidad de ADN del VHB en el control de DMSO}] * 100.$

II. Resultados del ensayo

20 Los porcentajes de inhibición de la replicación del ADN del VHB mediante los compuestos divulgados en el presente documento se detectaron con los métodos anteriores. Los resultados se muestran en la Tabla 2:

Tab.2

Ejemplo	VHB (% Inb.) (500 nmol)	Ejemplo	VHB (% Inb.) (500 nmol)
Ejemplo 1	75,85	Ejemplo 55	92,96
Ejemplo 2	31,3	Ejemplo 60	93,96
Ejemplo 3	84,5	Ejemplo 61	91,08
Ejemplo 4	90	Ejemplo 66	88,79
Ejemplo 5	95	Ejemplo 69	36,5
Ejemplo 6	99,9	Ejemplo 70	63,6
Ejemplo 9	93,1	Ejemplo 71	43,4
Ejemplo 10	89,7	Ejemplo 74	91,7
Ejemplo 11	95,6	Ejemplo 77	91,9
Ejemplo 12	53,8	Ejemplo 78	87,9
Ejemplo 13	54,5	Ejemplo 80	91,9
Ejemplo 21	51,2	Ejemplo 81	91,9
Ejemplo 23	45	Ejemplo 82	96,0
Ejemplo 24	56,1	Ejemplo 83	36,0
Ejemplo 25	91,9	Ejemplo 119	94
Ejemplo 26	96,0	Ejemplo 121	48,5
Ejemplo 27	91,9	Ejemplo 122	46,2
Ejemplo 34	94,35	Ejemplo 123	37,55
Ejemplo 40	95	Ejemplo 125	92,55
Ejemplo 42	91,9	Ejemplo 126	94,65
Ejemplo 49	96,2	Ejemplo 129	92
Ejemplo 51	91,3	Ejemplo 133	92,61
Ejemplo 52	89,51	Ejemplo 135	93,35
Ejemplo 53	92,62	Ejemplo 136	95,85
Ejemplo 54	91,05		

III. Conclusiones

Los compuestos divulgados en el presente documento mostraron un potente efecto inhibidor sobre el VHB. Dichos compuestos tienen una sorprendente actividad antivírica y se pueden aplicar para el tratamiento de varios tipos de trastornos debidos a infección por el VHB.

Ejemplo 159:

Ensayo de PK de los compuestos de ensayo en ratones ICR

I. Método de ensayo

Los compuestos de ensayo se vertieron en el estómago de ratones ICR a través de la boca a 10 mg/kg o mediante administración de 2 mg/kg o 10 mg/kg a los ratones ICR mediante inyección intravenosa en la cola. Se tomó una muestra de la vena orbitaria a las 0,083, 0,25, 0,5, 1,2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la administración, y se recogieron en un tubo anticoagulación al que se había añadido EDTA-K₂. Los compuestos de ensayo se extrajeron de las muestras de plasma y se sometieron a cromatografía en un espectrómetro de masas en tándem. La cuantificación se realizó usando monitorización de reacciones múltiples (MRM, por sus siglas en inglés). Los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando el software WinNonlin 6.1 con un modelo no compartimentado.

II. Resultados del ensayo

La PK de los compuestos de ensayo se detectó con los métodos anteriores. Los resultados se muestran en la Tabla 3:

Tab. 3

E.	A.R.	Dosis	T _{máx}	C _{máx}	t _{1/2}	ABC _{última}	ABC _{INF}	F	CL	V _{ss}
		mg/kg	h	ng/ml	h	h*ng/ ml	h*ng/ ml	%	l/h/Kg	l/Kg
R.	iv	2	0,083	654,37	2,87	379,13	381,2	N/A	5,25	7,91
	vía oral	10	0,25	78,2	3,69	145,05	147,71	7,75	N/A	N/A
74	iv	10	N/A	N/A	1,02	10630	11160	N/A	0,93	0,82
	vía oral	10	0,25	7328	1,18	7892	8165	74,2	N/A	N/A
129	iv	2	0,08	3863,33	2,42	1633,7	1638,94	N/A	1,22	0,9
	vía oral	10	0,08	8606,67	6,62	5332,25	5346,58	65,24	N/A	N/A

E.--Ejemplos; R.-Referencia; A.R.--Vías de administración;

Referencia--4-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(tiazol-2-il)-6-((4-morfolino)metil)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se describe en el documento WO2008154817);

N/A--No hubo detección;

ABC_{última} --ABC en 0-24 horas;

ABC_{INF} --ABC en 0 horas hasta tiempo infinito.

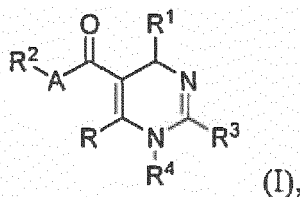
III. Conclusiones

Después de la administración intragástrica de los fármacos a los ratones ICR, el Ejemplo 74 y el Ejemplo 129 se absorbieron rápidamente, y el tiempo máximo en plasma fue de 0,25 horas y de 0,08 horas, respectivamente. La ABC_{última} del Ejemplo 74 fue de 7892 h*ng/ ml, y la ABC_{última} del Ejemplo 129 fue de 5332,25 h*ng/ ml. Ambos compuestos tienen una exposición mejor, que aparentemente es mayor que la de referencia. Se mostró que los compuestos se absorbían bien en ratones ICR. Después de la administración mediante inyección intravenosa, la CL del Ejemplo 74 y del Ejemplo 129 fueron 0,93 l/h/Kg y 1,22 l/h/Kg respectivamente, y la V_{ss} del Ejemplo 74 y el Ejemplo 129 fueron 0,82 l/Kg y 0,9 l/Kg. Calculado según la ABC_{última} del Ejemplo 74 y del Ejemplo 129, F fueron 74,2 % y 65,24 %, respectivamente, cuando los compuestos de ensayo se vertieron en el estómago de los ratones ICR a través de la boca a 10 mg/kg. Ambos compuestos tienen una biodisponibilidad mejor, que es mucho mayor que la de referencia (7,75 %).

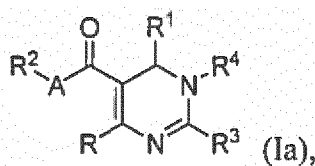
La comparación entre los datos de actividad mostró que la mayoría de los compuestos divulgados en el presente documento eran mayores que la referencia y, por tanto, ello mostrará una buena prospectiva como anti-VHB.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmulas (I) o (Ia)



5



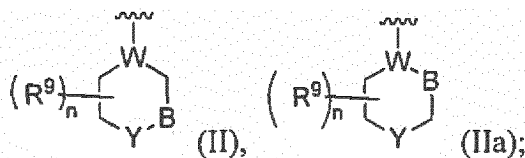
o un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada A es un enlace, -O-, -S- o -NR⁵-;

cada R es -X-Z;

X es -(CR⁷R⁷ⁿ)_m- o -C(=O)-;

Z tiene las Fórmulas (II) o (IIa):



en la que cada B es -CR⁷R⁷ⁿ-;

cada W es N;

cada Y es -O-;

cada R¹ es arilo o heteroarilo;

cada R² es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo o alcocarbonilo;

cada R³ es arilo o heteroarilo;

cada R⁴ es H o alquilo C₁₋₄;

R⁵ es H, alquilo, -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-R⁸, alquenilo o alquinilo;

cada R^{7a} y R⁷ son independientemente H, F, Cl, Br, alquilo, haloalquilo, -(CH₂)_m-OH o -(CH₂)_m-C(=O)O-R⁸;

cada R⁸ y R^{8a} son independientemente H, alquilo, haloalquilo, aminoalquilo, Boc-NH-alquilo, alcoxi, -(CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-C(=O)O-(CH₂)_m-H o -(CH₂)_m-OC(=O)-(CH₂)_m-H;

Boc es *tert*-butiloxicarbonilo;

cada R⁹ es independientemente -(CR⁷R⁷ⁿ)_t-OH, -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-R⁸, -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-(CR⁷R^{7a})_m-OC(=O)O-R⁸, -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-(CR⁷R^{7a})_m-OC(=O)-R⁸, -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-R⁸, -(CR⁷R^{7a})_t-OC(=O)-R⁸, triazolilo, tetrazolilo o -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)N(R⁸)₂, con la condición de que cuando R⁹ es -(CR⁷R^{7a})_t-OH, R³ es arilo, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piranilo o triazinilo;

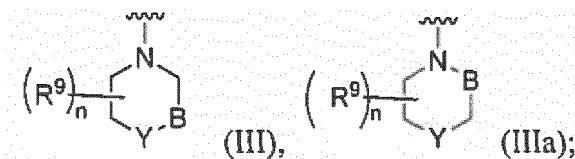
cada n es independientemente 1, 2 o 3;

cada t es independientemente 1, 2, 3 o 4;

cada m es independientemente 0, 1 o 2; y

opcionalmente, cada arilo, heteroarilo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcocarbonilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminoalquilo, alcoxi, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piranilo, triazinilo, heterociclilo y heterocicilalquilo anteriormente descritos, están independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes que son iguales o diferentes, en donde el sustituyente es H, F, Cl, Br, I, alquilo, alcoxi, ciano, hidroxilo, nitro, alquilamino, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)O-R⁸, arilo sustituido con haloalquilo, arilo sustituido con halógeno, -(CR⁷R^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})₂ o trifluorometilsulfonilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z tiene las Fórmulas (III) o (IIIa):



en las que cada B es $-\text{CR}^7\text{R}^{7a}-$;

cada Y es $-\text{O}-$;

cada R^{7a} y R^7 son independientemente H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , $-(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$, haloalquilo C_{1-4} o $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)O-R}^8$;

cada R^8 es independientemente H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{14} , aminoalquilo C_{1-4} , Boc-NH-alquilo- C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)O-(CH}_2)_m\text{-H}$ o $-(\text{CH}_2)_m\text{-OC(=O)-(CH}_2)_m\text{-H}$;

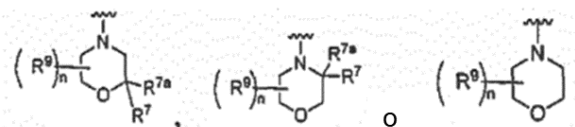
cada R^9 es independientemente $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_t\text{-OH}$, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-C(=O)O-R}^8$, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-C(=O)O-(CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-OC(=O)O-R}^8$, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-C(=O)O-(CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-OC(=O)-R}^8$, triazolilo, tetrazolilo o $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-C(=O)N(R}^8)_2$, con la condición de que cuando R^9 es $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_t\text{-OH}$, R^3 es arilo C_{6-10} , furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piranilo o triazinilo;

cada n es independientemente 1 o 2;

cada t es independientemente 1, 2, 3 o 4; y

cada m es independientemente 0, 1 o 2.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que Z es



en las que cada R^6 es independientemente metilo, etilo o propilo;

cada R^7 y R^{7a} son independientemente H, metilo, etilo, $-(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)O-R}^8$ o propilo;

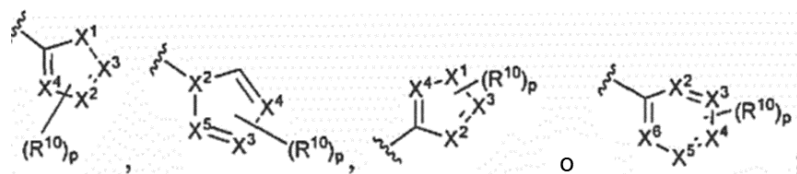
cada R^8 es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, aminometilo, 1-amino-2-metilpropilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-aminobutilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo, Boc-NH-metilo, 1-Boc-NH-2-metilpropilo, 1-Boc-NH-etilo, 2-Boc-NH-etilo, 1-Boc-NH-butilo, 1-Boc-NH-propilo, 2-Boc-NH-propilo, metoxi, etoxi, $-(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)O-(CH}_2)_m\text{-H}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-OC(=O)-(CH}_2)_m\text{-H}$ o *tert*-butilo; y

cada R^9 es independientemente triazolilo, tetrazolilo, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_t\text{-OH}$, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-C(=O)O-R}^8$, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-C(=O)O-(CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-OC(=O)O-R}^8$, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-C(=O)O-(CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-OC(=O)-R}^8$, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-C(=O)N(R}^8)_2$, con la condición de que cuando R^9 es $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_t\text{-OH}$, R^3 es fenilo, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piranilo o triazinilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^3 es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-6 miembros, y opcionalmente, cada uno del heteroarilo y arilo están independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes que son iguales o diferentes, en los que el sustituyente es H, F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, ciano, hidroxilo, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-C(=O)O-R}^{8a}$, $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-C(=O)N(R}^{8a})_2$ o trifluorometilsulfonilo;

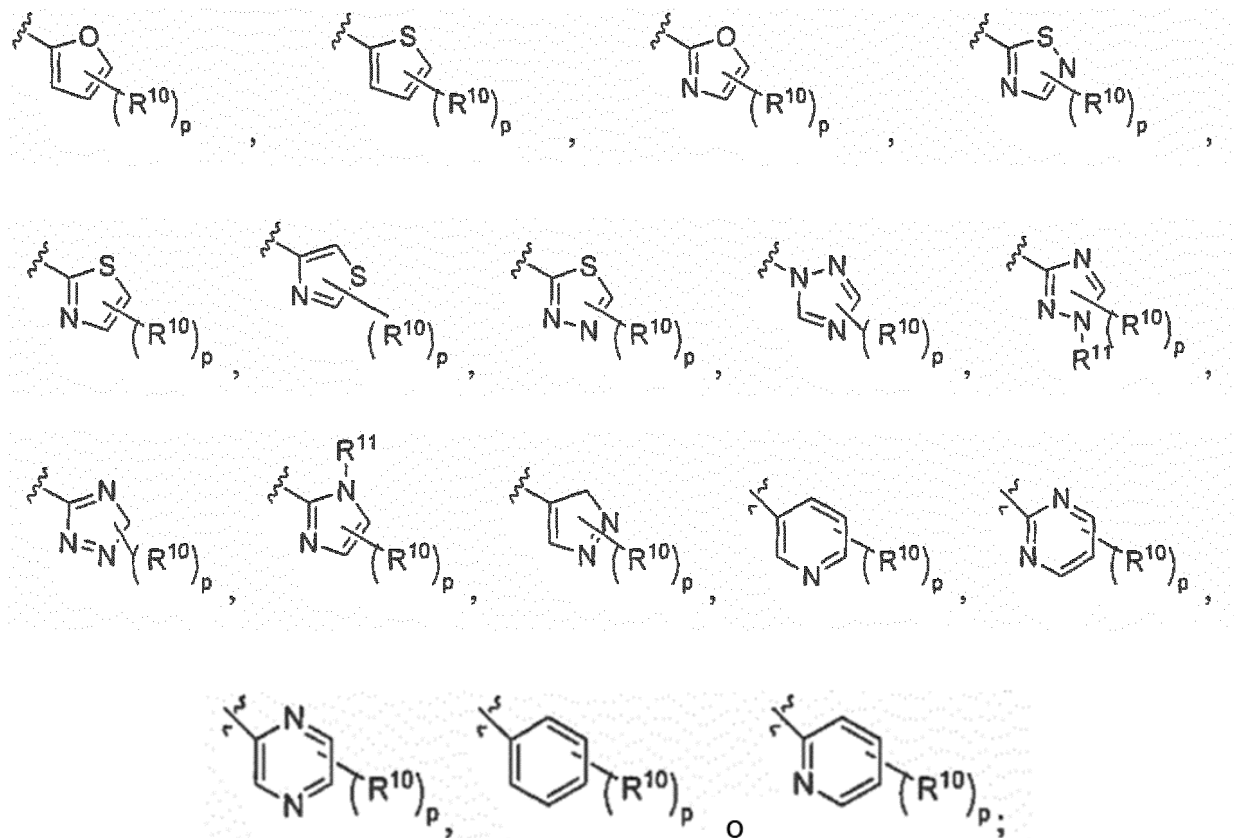
cada R^{7a} y R^7 son independientemente H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$ o $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)O-R}^8$; y cada R^{8a} y R^8 son independientemente H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{14} , Boc-NH-alquilo- C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)O-(CH}_2)_m\text{-H}$ o $-(\text{CH}_2)_m\text{-OC(=O)-(CH}_2)_m\text{-H}$.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R^3 tiene una de las siguientes fórmulas:



en las que cada X^1 es independientemente O, S, NR^{11} o $CR^{12}R^{12a}$,
 cada X^2, X^3, X^4, X^5 y X^6 es independientemente N o CR^{12} ; en donde al menos tres o cuatro de X^2, X^3, X^4, X^5 y X^6
 son N;
 cada R^{10} es independientemente H, F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, metoxi, etoxi, metilamino,
 5 etilamino, ciano, hidroxilo, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-(CR^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a}$, $-(CR^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})_2$ o trifluorometilsulfonilo;
 cada R^{11} es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, trifluorometilo, $-(CR^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})_2$ o $-(CR^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a}$;
 cada R^{12} y R^{12a} son independientemente H, F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, metoxi, etoxi,
 10 metilamino, etilamino, ciano, hidroxilo, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-(CR^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a}$, $-(CR^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})_2$ o trifluorometilsulfonilo;
 cada R^{7a} y R^7 son independientemente H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_m-OH$, haloalquilo C_{1-4} o $-(CH_2)_m-C(=O)O-R^8$;
 cada R^{8a} y R^8 son independientemente H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , Boc-NH-alquilo- C_{1-4} ,
 15 alcoxi C_{1-4} , $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-(CH_2)_m-H$ o $-(CH_2)_m-OC(=O)-(CH_2)_m-H$;
 cada m es independientemente 0, 1 o 2; y
 cada p es independientemente 0, 1, 2 o 3.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R^3 tiene una de las siguientes fórmulas:



en las que cada R^{10} es independientemente H, F, Cl, metilo, etilo, ciano, hidroxilo, nitro, amino, metoxi, etoxi,
 25 trifluorometilo, trifluorometoxi, $-(CR^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a}$, $-(CR^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})_2$ o trifluorometilsulfonilo; cada R^{11}
 es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, trifluorometilo o $-(CR^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a}$;
 cada R^{7a} y R^7 son independientemente H, metilo, etilo, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-R^8$ o propilo;
 cada R^8 y R^{8a} es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 2-metilpropilo, 1-metilpropilo,
 30 aminometilo, 1-amino-2-metilpropilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-aminobutilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo,
 Boc-NH-metilo, 1-Boc-NH-2-metilpropilo, 1-Boc-NH-etilo, 2-Boc-NH-etilo, 1-Boc-NH-butilo, 1-Boc-NH-propilo, 2-
 Boc-NH-propilo, metoxi, etoxi, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-(CH_2)_m-H$, $-(CH_2)_m-OC(=O)-(CH_2)_m-H$ o *tert*-butilo; y
 cada p es independientemente 0, 1, 2 o 3.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es arilo C_{6-10} y el arilo está independientemente
 sustituido con uno o más sustituyentes que son iguales o diferentes, en donde el sustituyente es H, F, Cl, Br, ciano,
 metilo, etilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, nitro, 4-(trifluorometil)fenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo o

trifluorometilo;

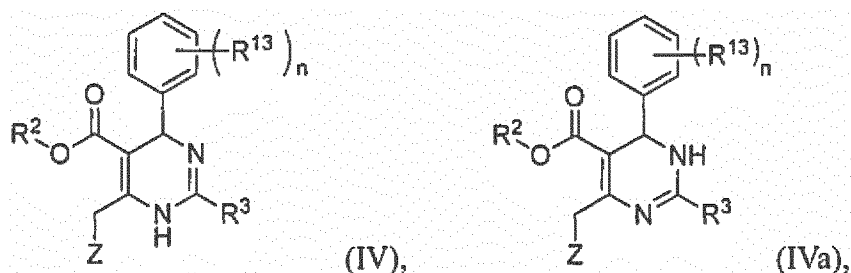
R^2 es H o alquilo C_{1-4} ; y

R^5 es H o alquilo C_{1-4} .

- 5 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R^1 es fenilo o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes que son iguales o diferentes, en donde el sustituyente es H, F, Cl, Br, nitro, 4-(trifluorometil)fenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo o trifluorometilo.

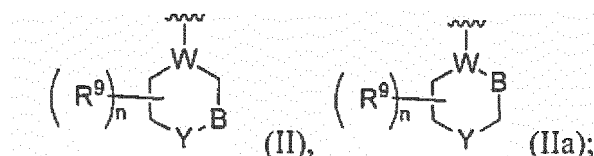
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene las Fórmulas (IV) o (IVa),

10



o un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z tiene las Fórmulas (II) o (IIa):

15



en las que cada B es $-CR^7R^{7a}$;

cada W es N;

cada Y es $-O-$;

cada R^2 es H o alquilo C_{1-4} ;

cada R^3 es C_{6-10} arilo o heteroarilo de 5-6 miembros, y opcionalmente, cada uno del heteroarilo y arilo están independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes que son iguales o diferentes, en donde el sustituyente es H, F, Cl, metilo, etilo, propilo, ciano, trifluorometilo, metoxi, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})_2$ o $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^{8a}$;

cada R^{7a} y R^7 son independientemente H, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-R^8$ o C_{1-4} alquilo;

cada R^8 y R^{8a} son independientemente H, aminoalquilo C_{1-4} , Boc-NH-alquilo- C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-(CH_2)_m-H$, $-(CH_2)_m-OC(=O)-(CH_2)_m-H$ o alquilo C_{1-6} ;

cada R^9 es independientemente triazolilo, tetrazolilo, $-(CR^7R^{7a})_t-OH$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_t-OC(=O)-R^8$ o $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^8)_2$, con la condición de que cuando R^9 es $-(CR^7R^{7a})_t-OH$, R^3 es arilo C_{6-10} , furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piranilo o triazinilo;

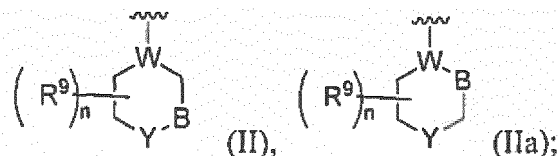
cada R^{13} es independientemente H, F, Cl, Br, ciano, nitro, 4-(trifluorometil)fenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo o trifluorometilo;

cada n es independientemente 1 o 2;

cada t es independientemente 1, 2, 3 o 4; y

cada m es independientemente 0, 1 o 2.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que Z tiene las Fórmulas (II) o (IIa):



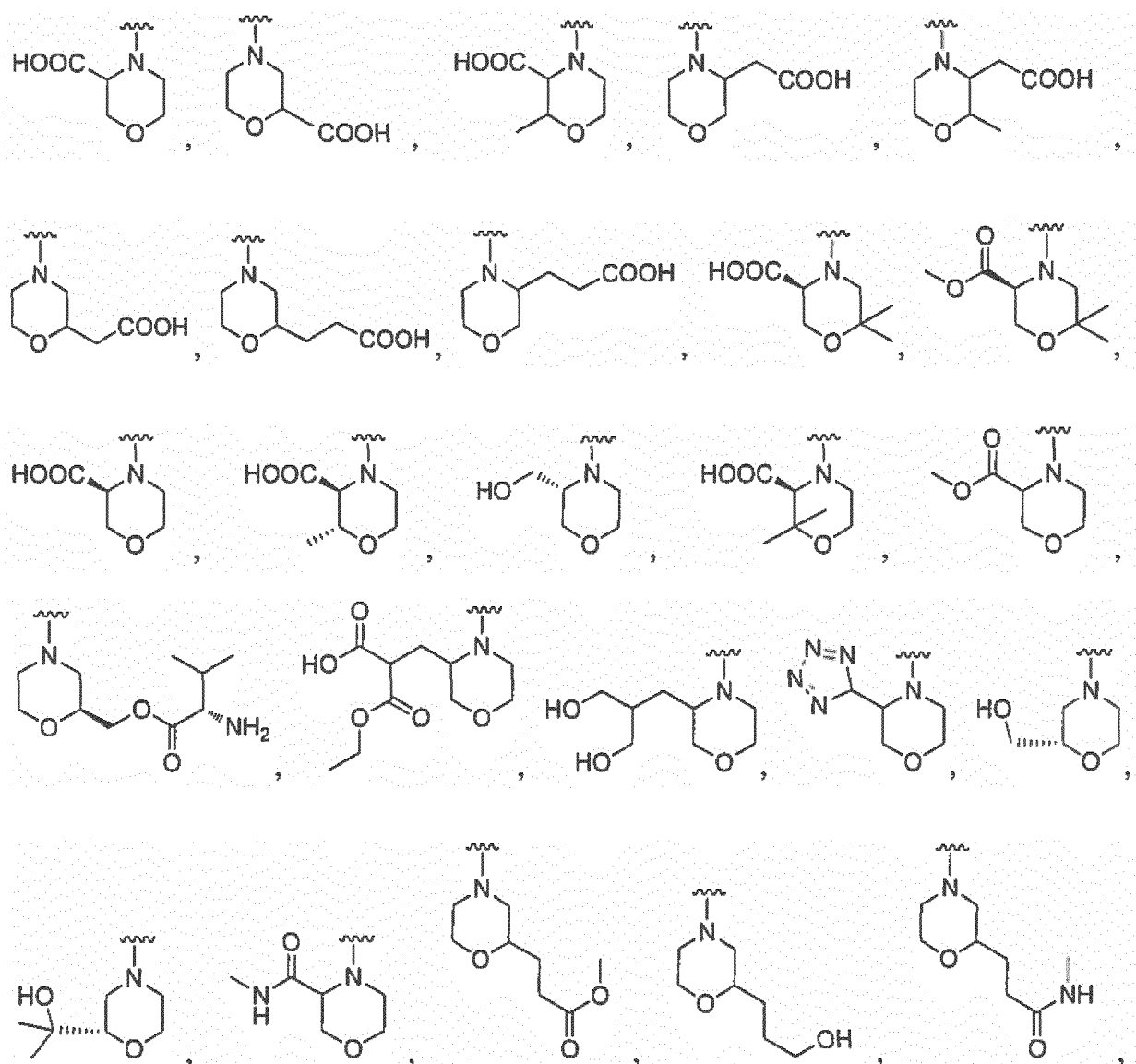
en las que cada B es $-CR^7R^{7a}$;

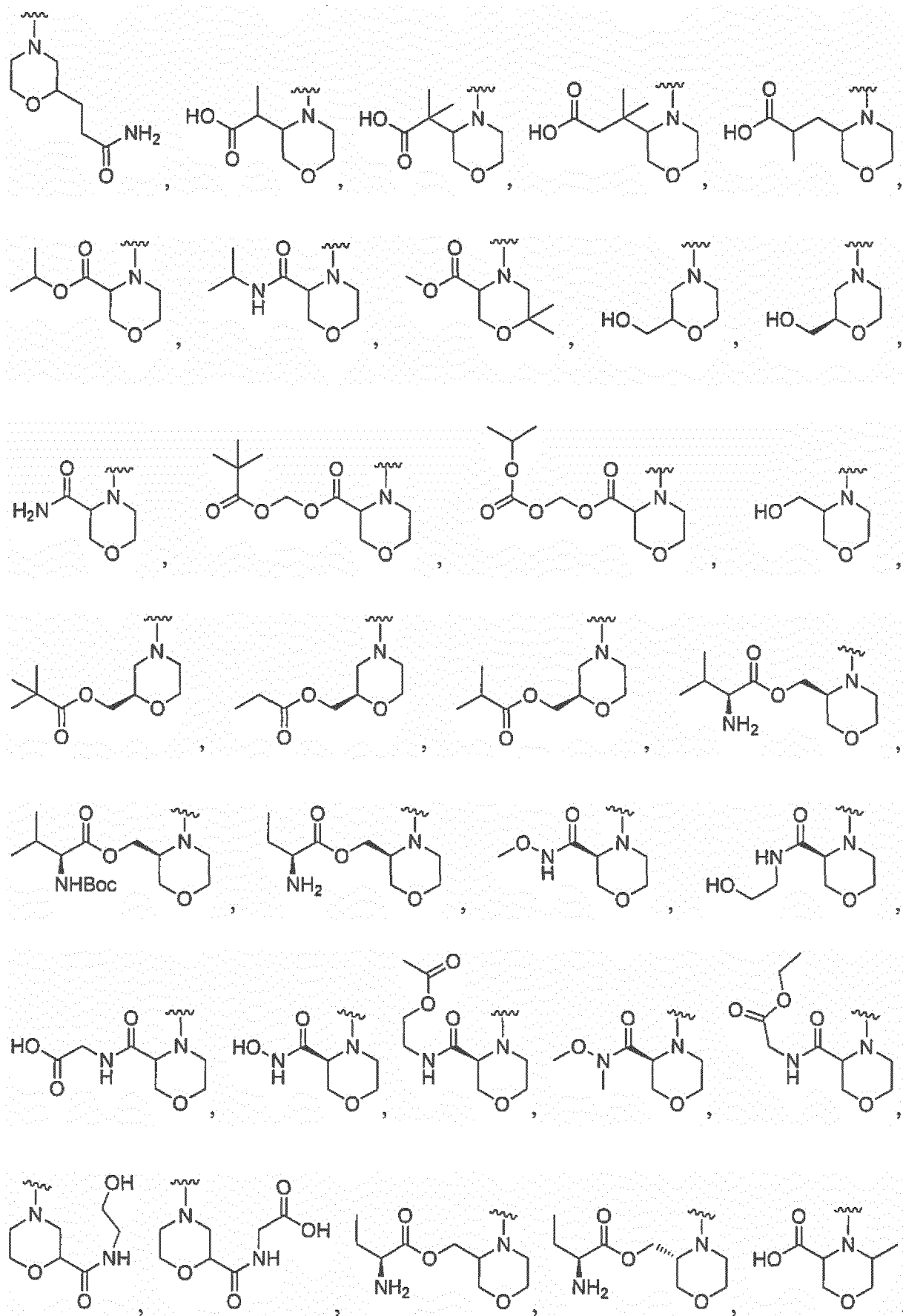
cada W es N;

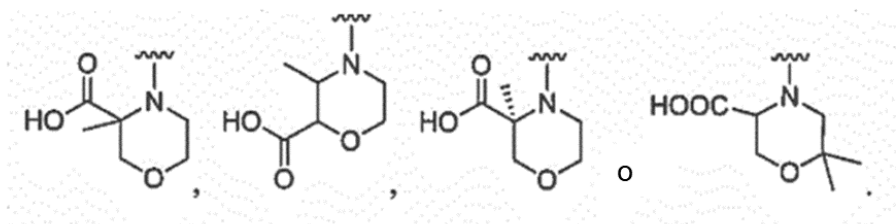
cada Y es $-O-$;

cada R^{7a} y R^7 son independientemente H, metilo, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-R^8$, etilo o propilo;
 cada R^8 es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, aminometilo, 1-amino-2-metilpropilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-aminobutilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo, Boc-NH-metilo, 1-Boc-NH-2-metilpropilo, 1-Boc-NH-etilo, 2-Boc-NH-etilo, 1-Boc-NH-butilo, 1-Boc-NH-propilo, 2-Boc-NH-propilo, metoxi, etoxi, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-C(=O)O-(CH_2)_m-H$ o $-(CH_2)_m-OC(=O)-(CH_2)_m-H$;
 cada R^{8a} es independientemente H, metilo, etilo, isopropilo o propilo;
 cada R^9 es independientemente $-(CR^7R^{7a})_t-OH$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)O-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)-R^8$, $-(CR^7R^{7a})_t-OC(=O)-R^8$, triazolilo, tetrazolilo o $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^8)_2$, con la condición de que cuando R^9 es $-(CR^7R^{7a})_t-OH$, R^3 es fenilo, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piranilo o triazinilo;
 cada m es independientemente 0, 1 o 2; y
 cada t es independientemente 1, 2 o 4.

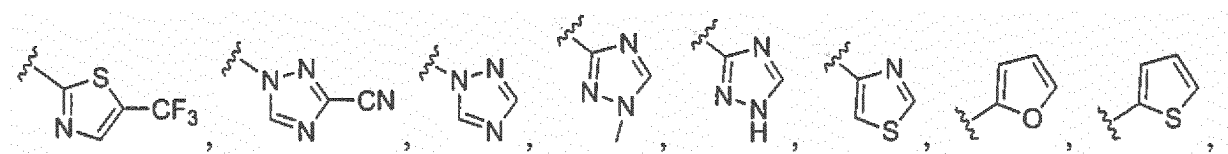
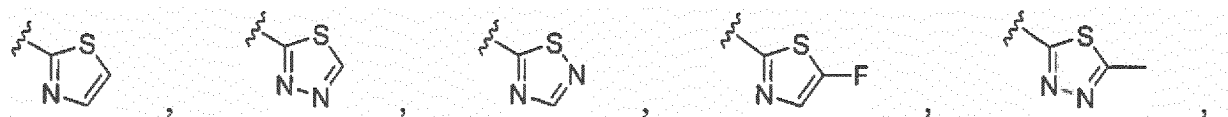
15 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que Z es:



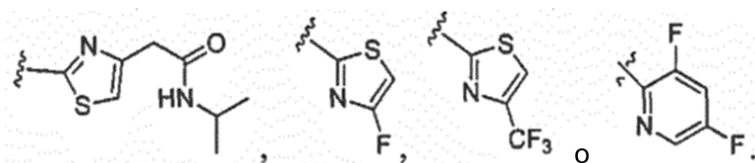
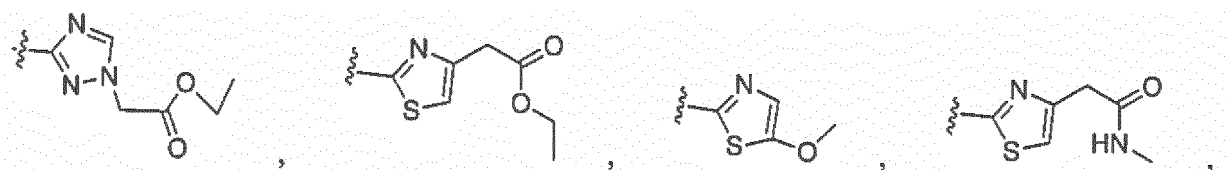
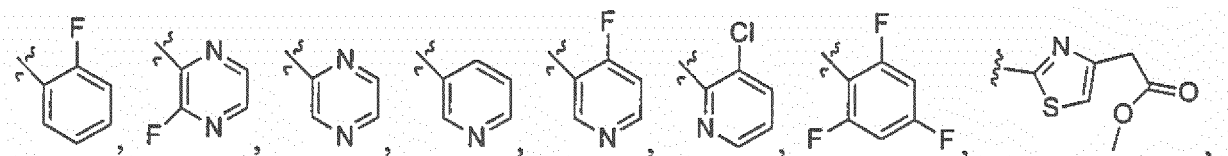
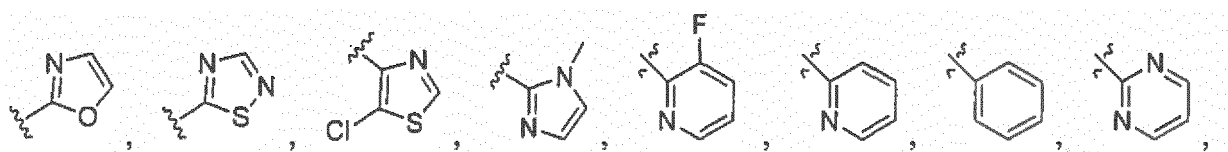




12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que cada R^3 es independientemente:

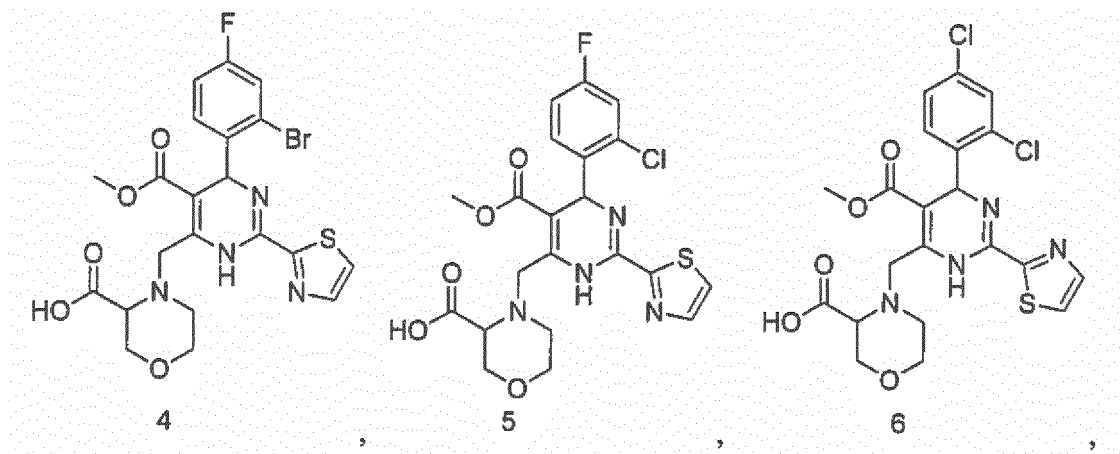
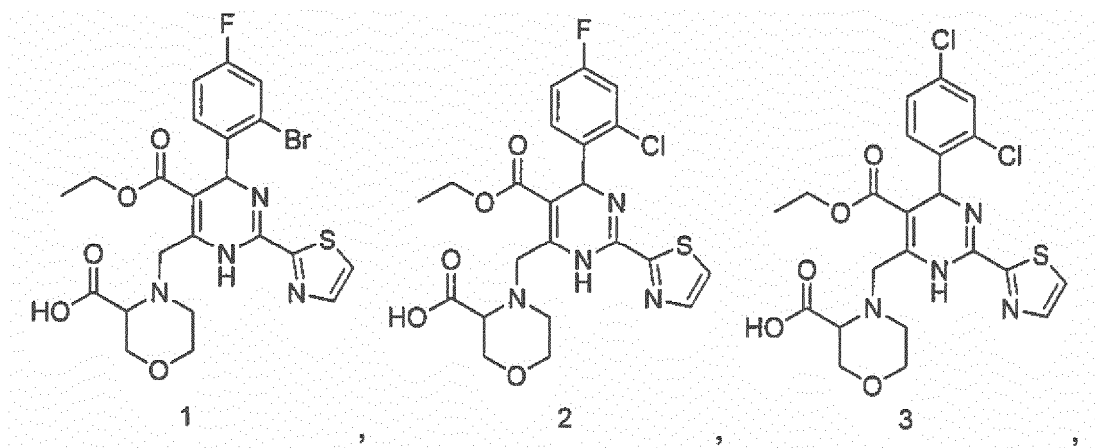


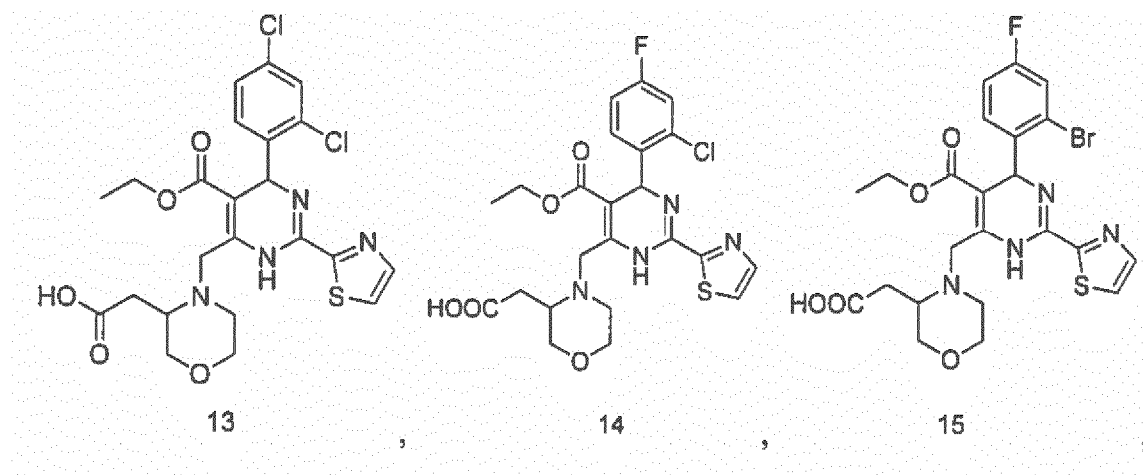
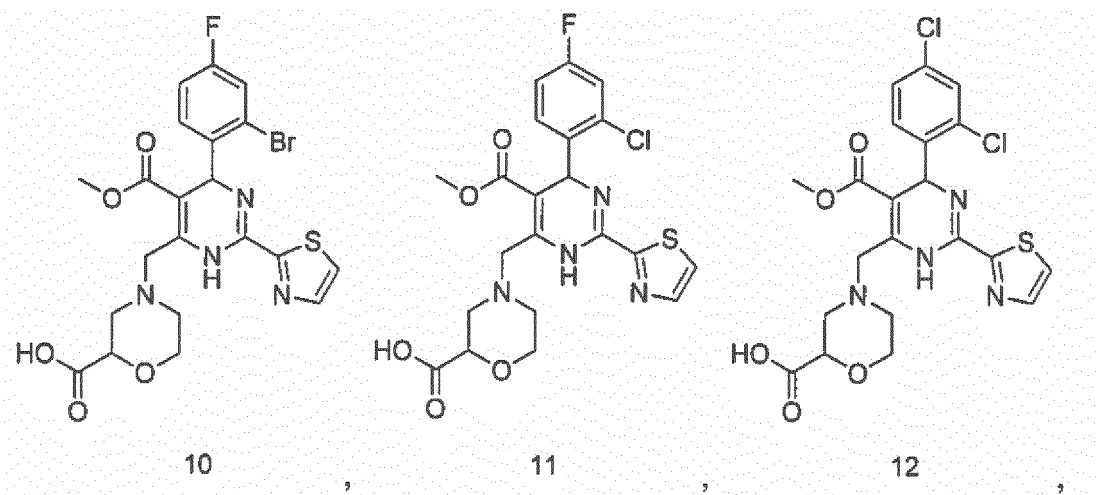
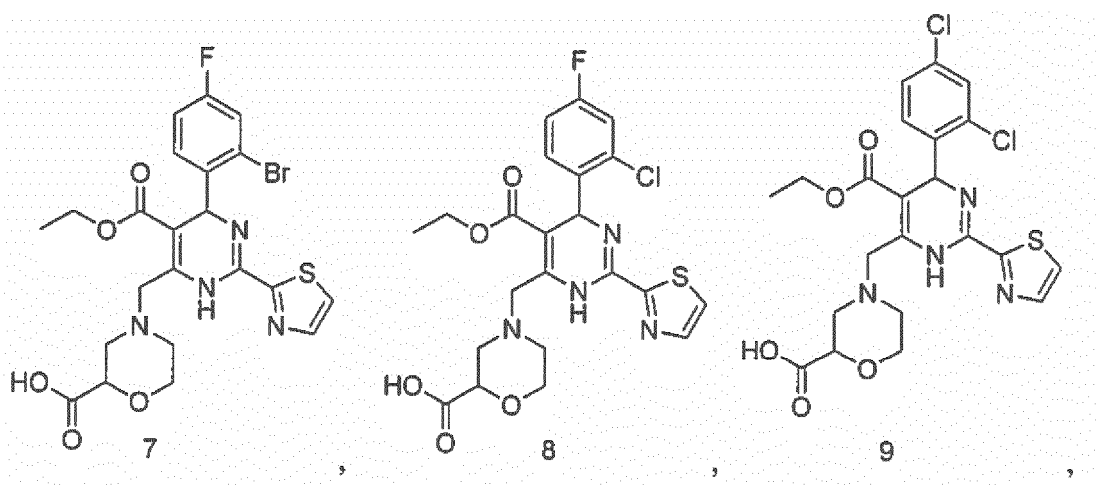
5

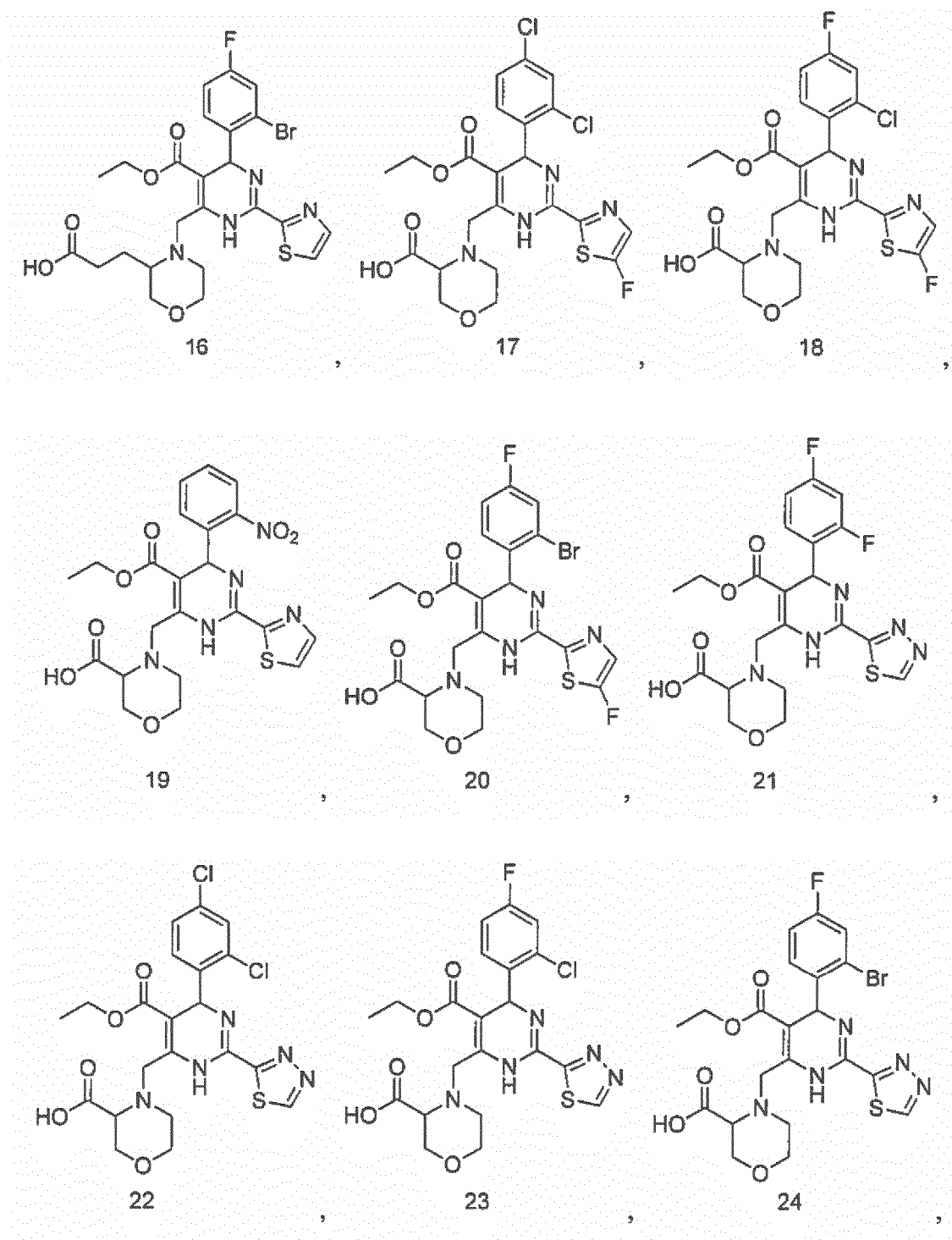


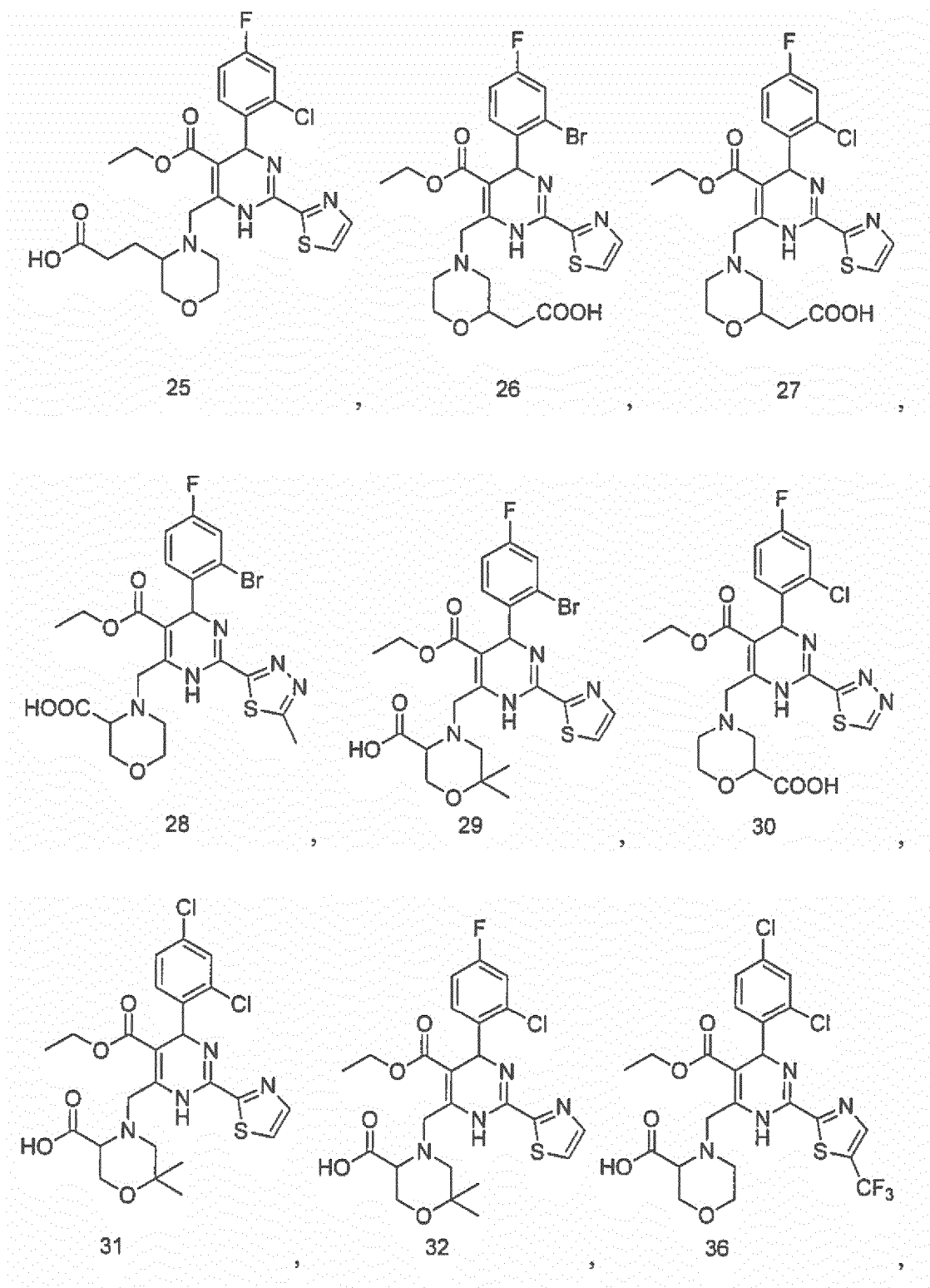
10

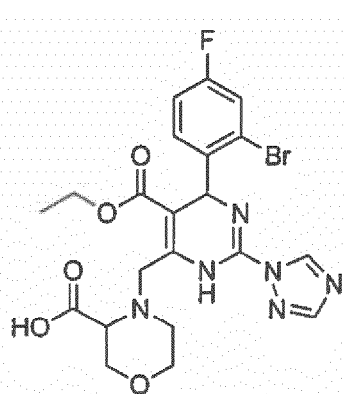
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene una de las siguientes estructuras:



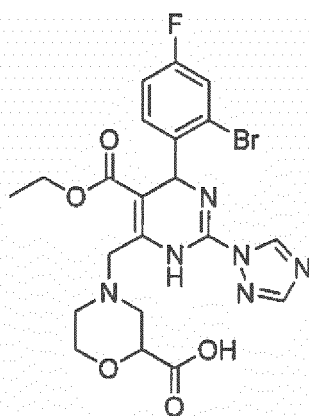




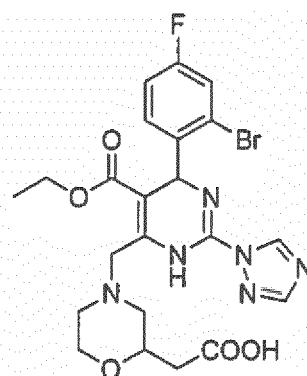




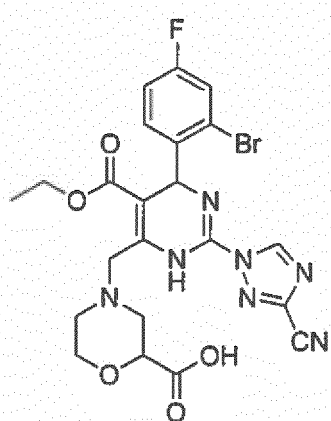
37



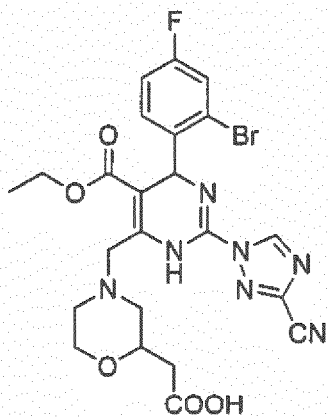
39



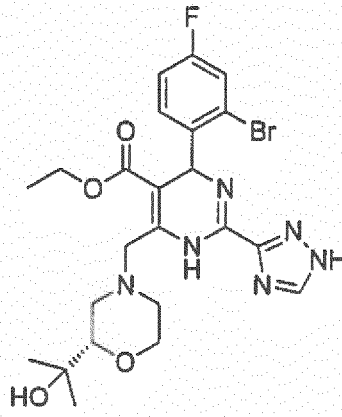
40



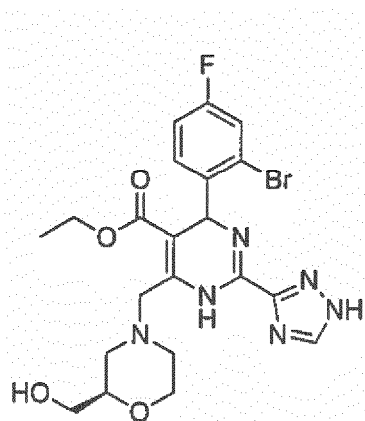
41



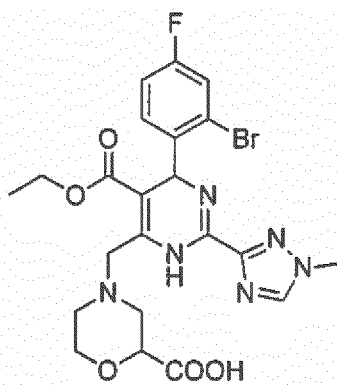
42



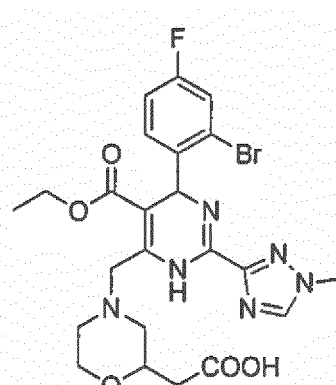
43



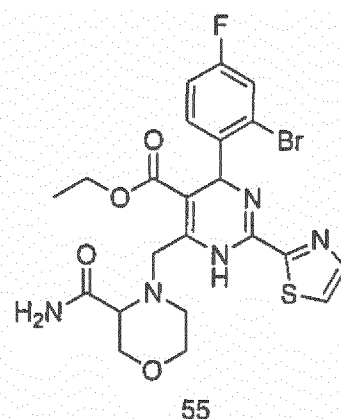
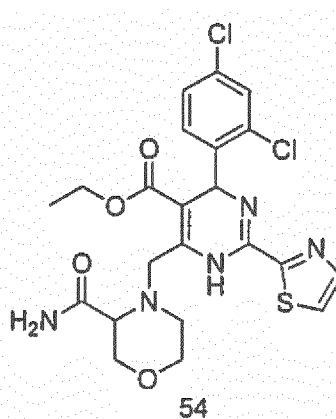
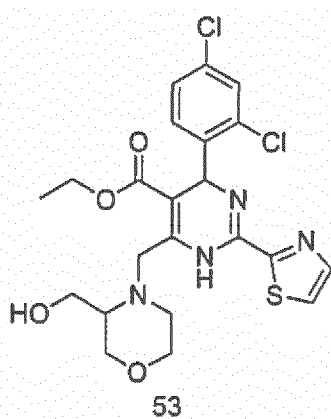
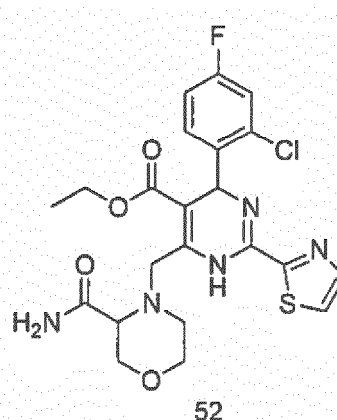
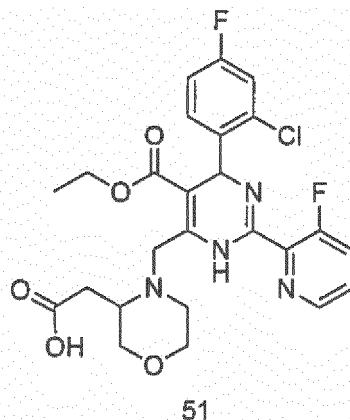
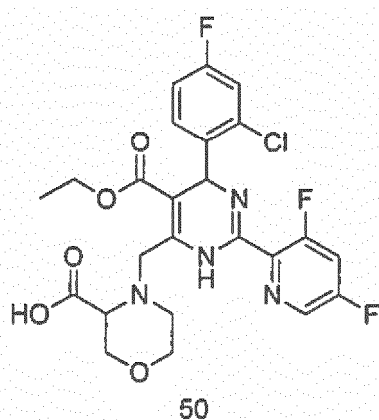
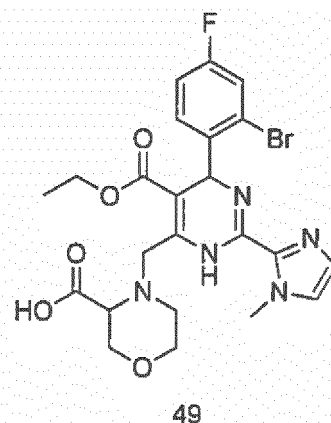
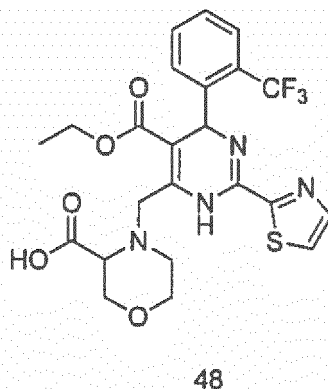
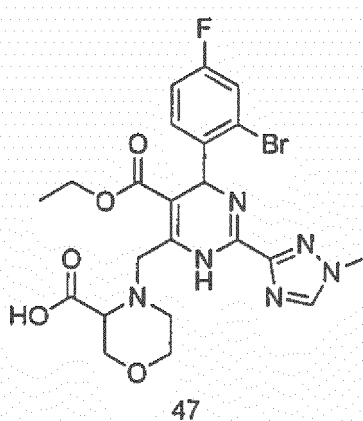
44

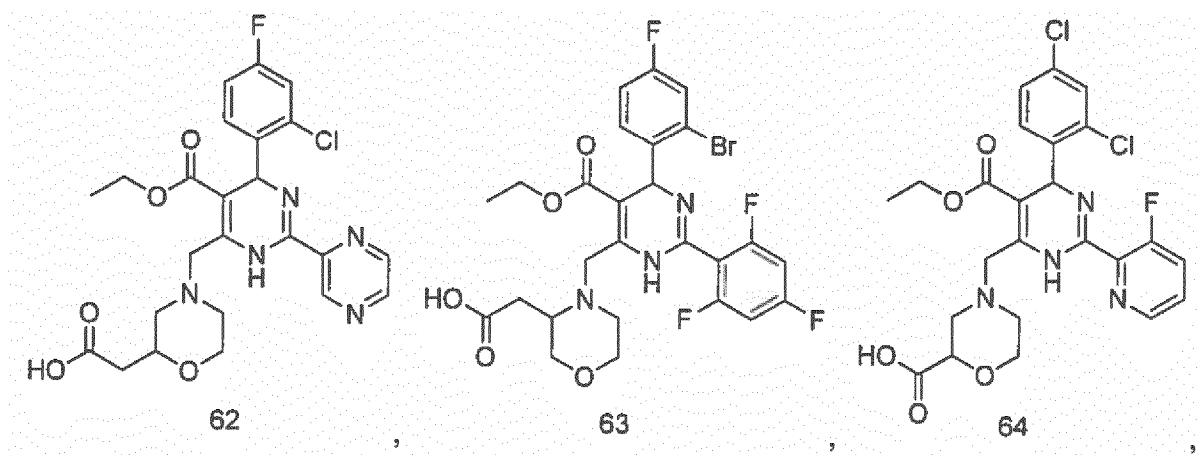
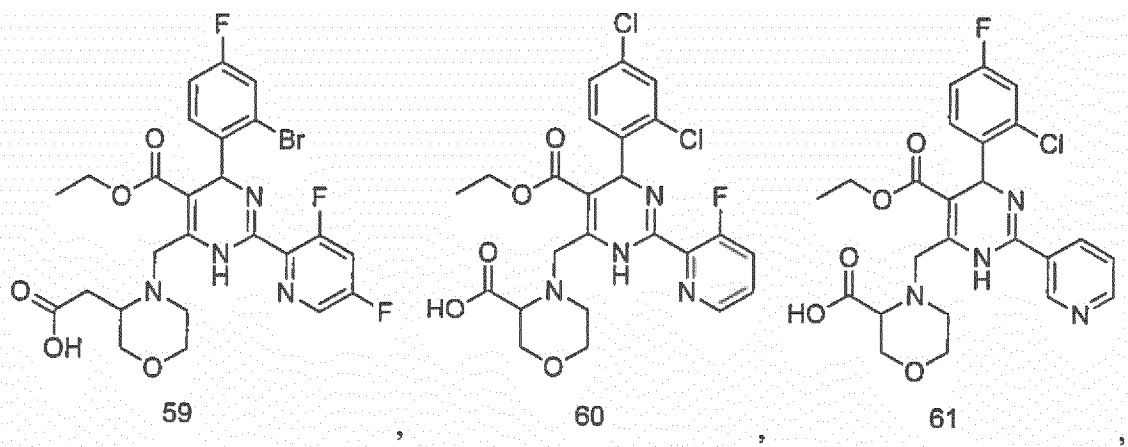
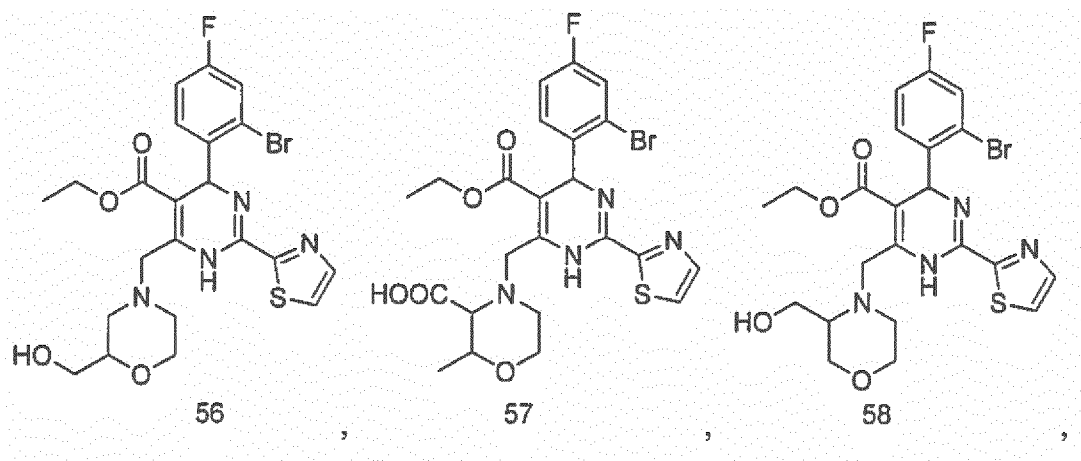


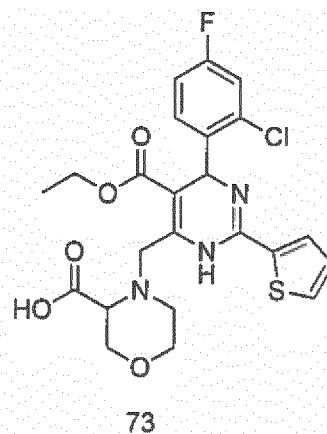
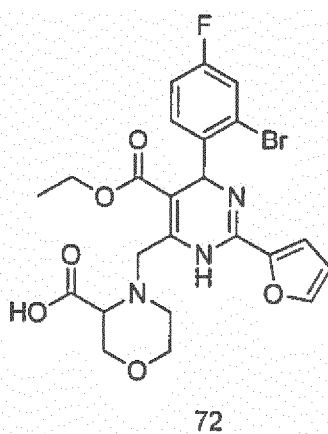
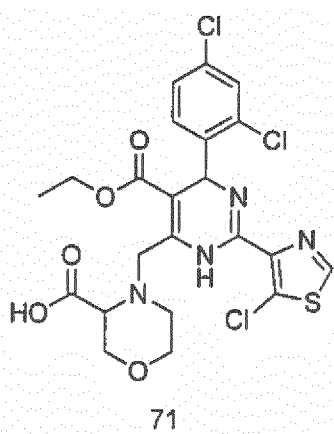
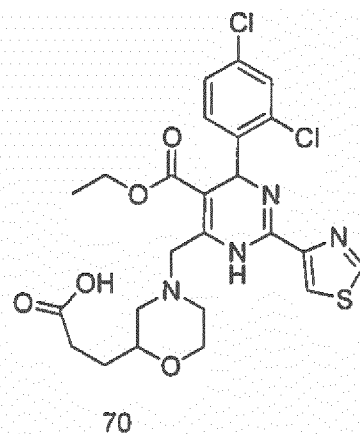
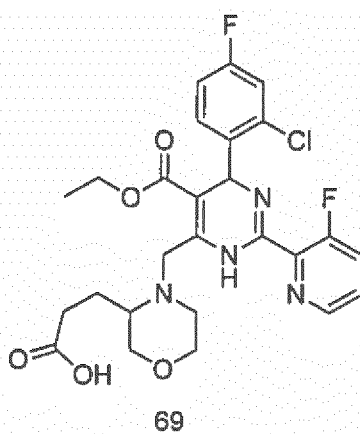
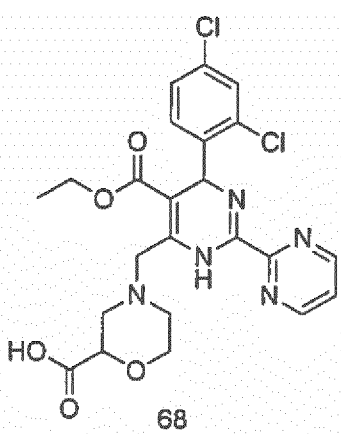
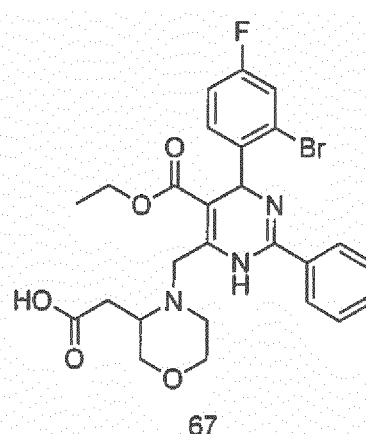
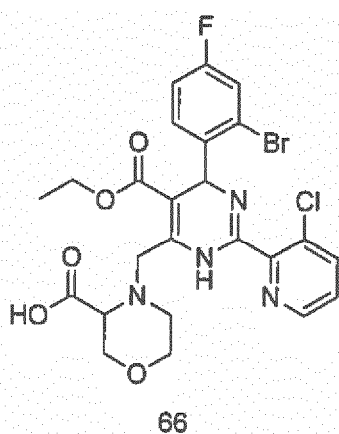
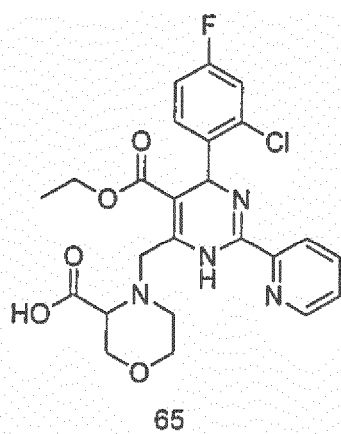
45

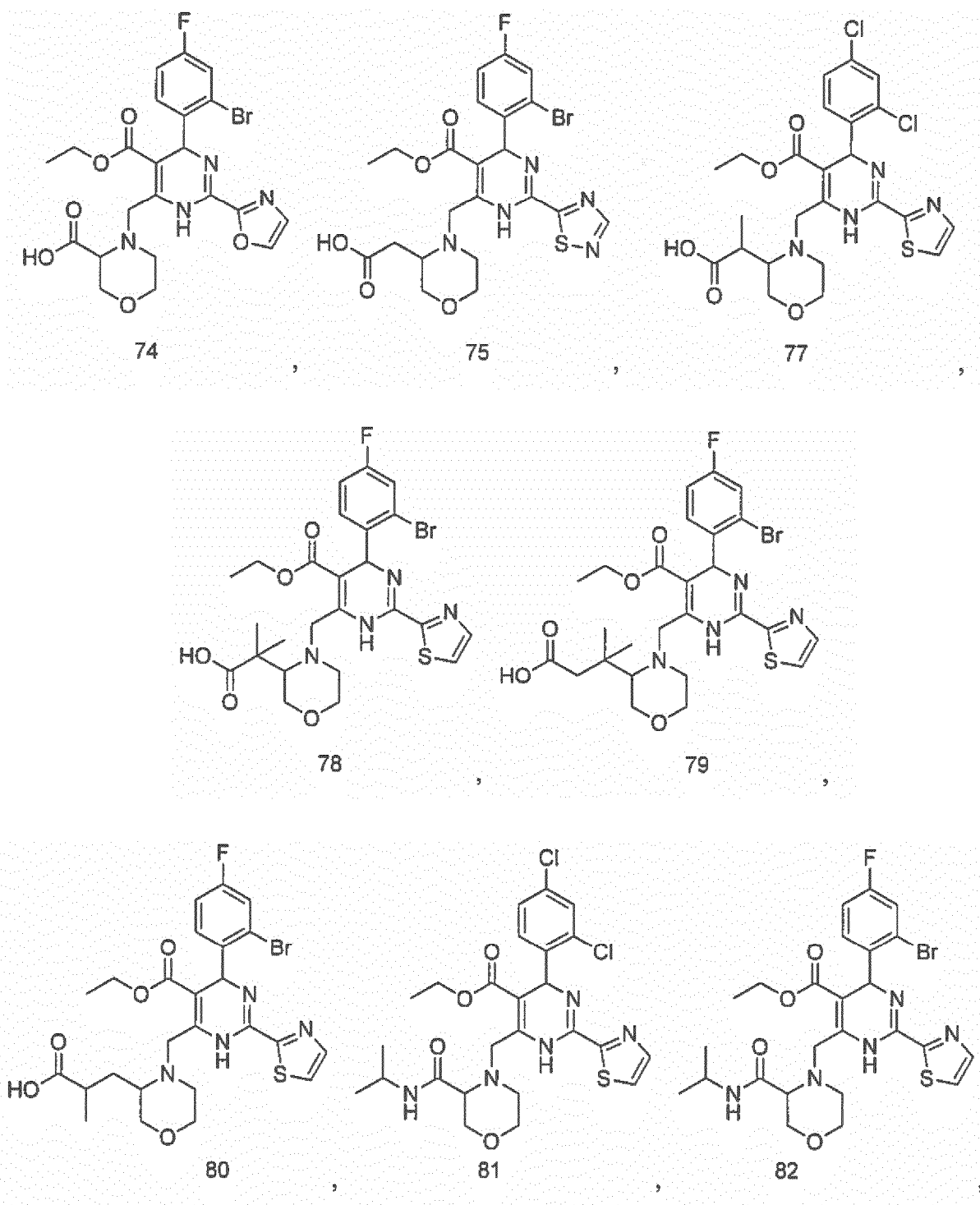


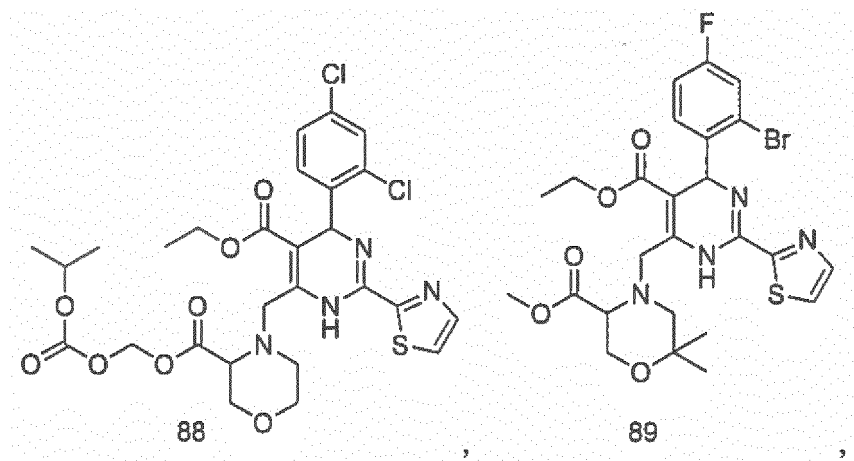
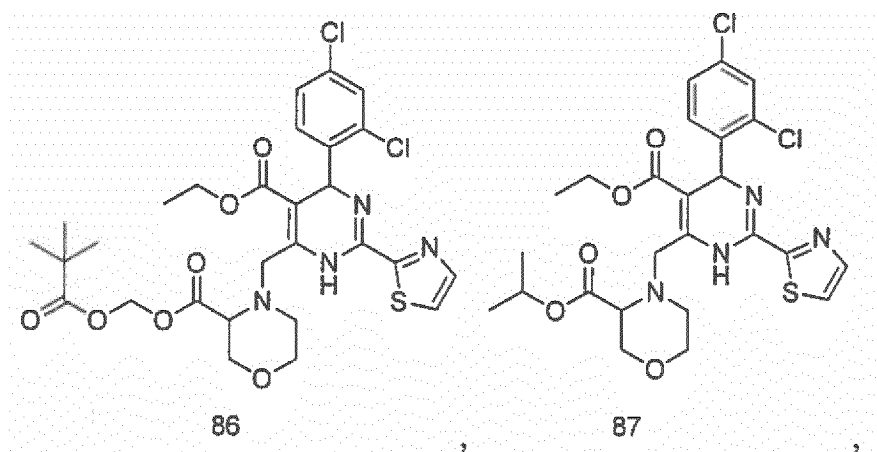
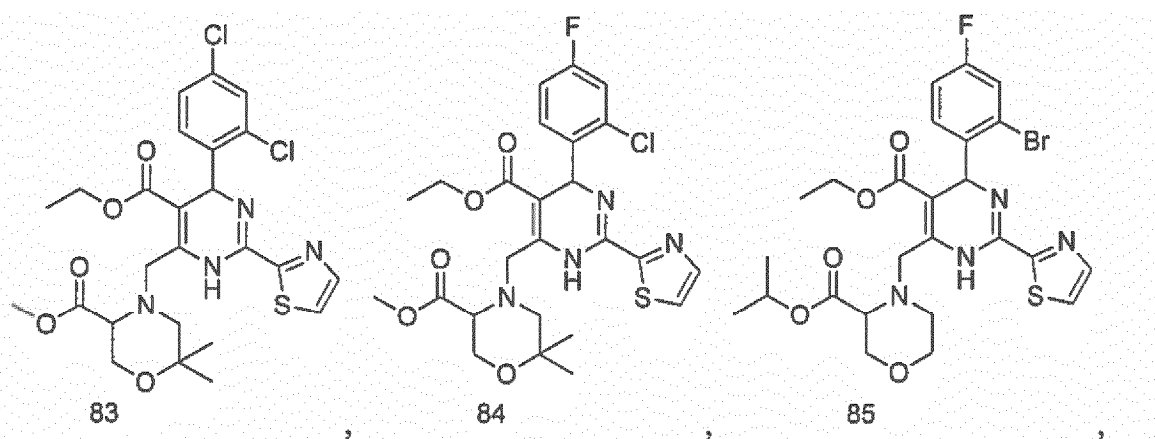
46

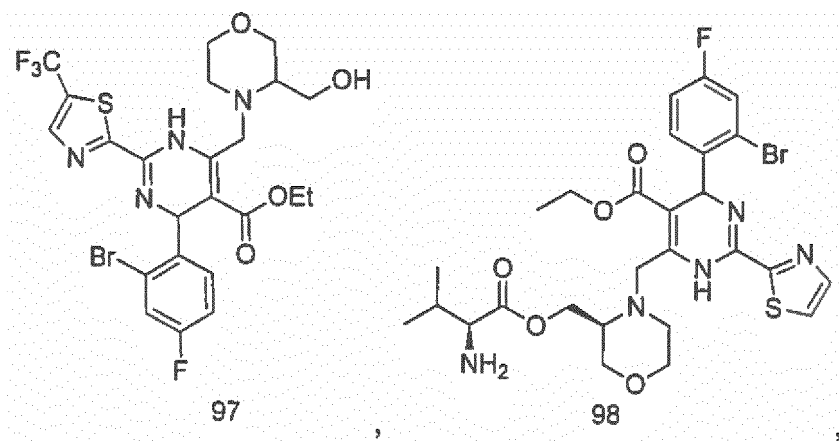
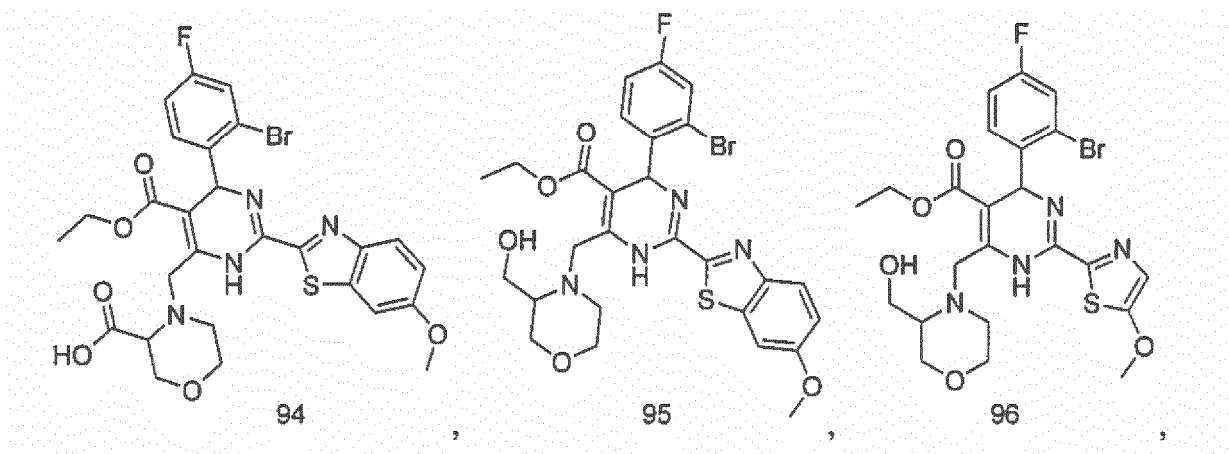
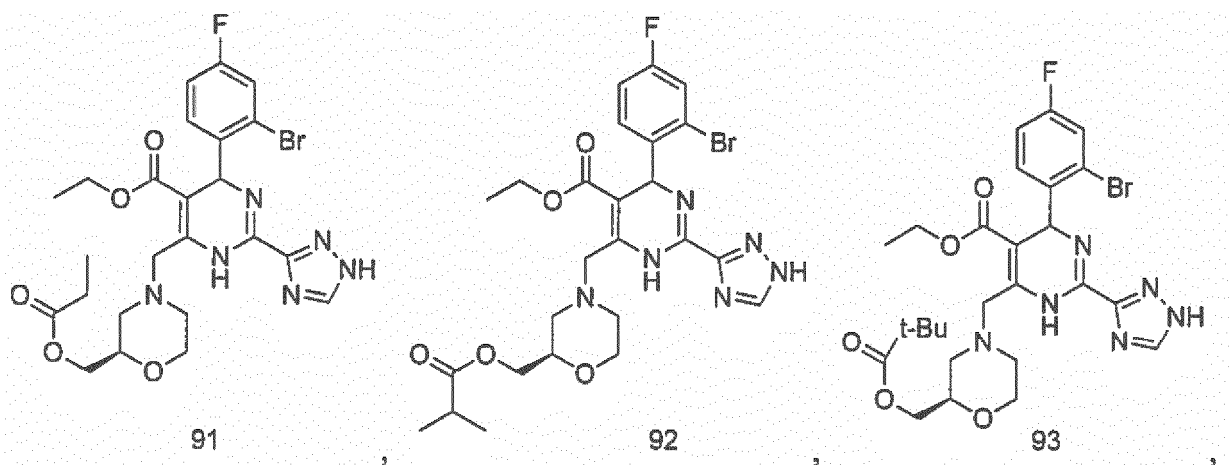


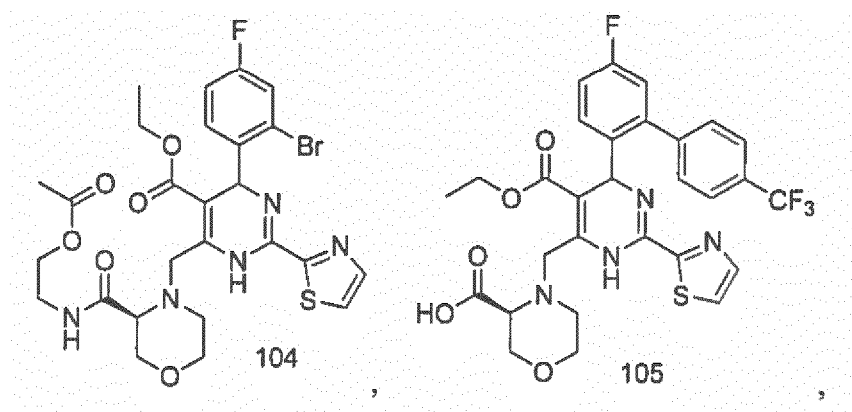
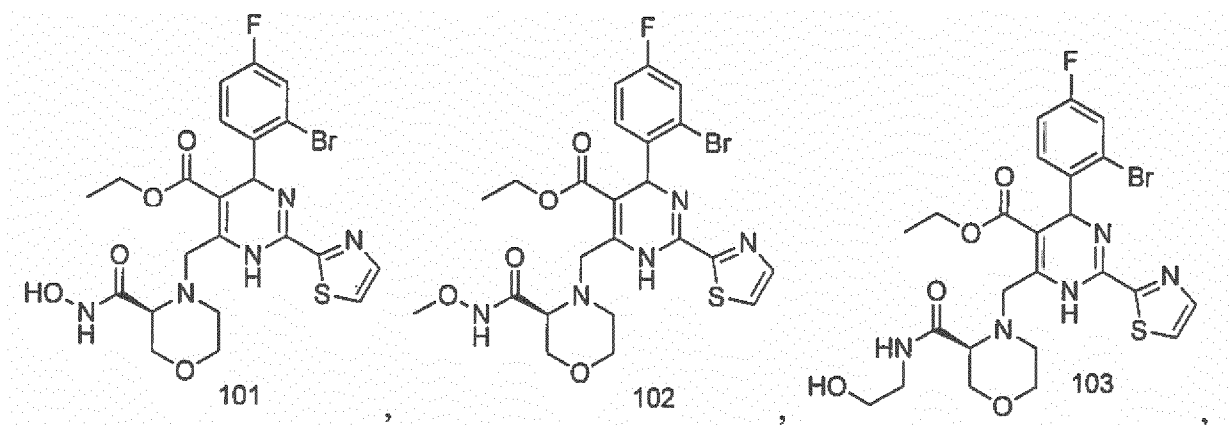
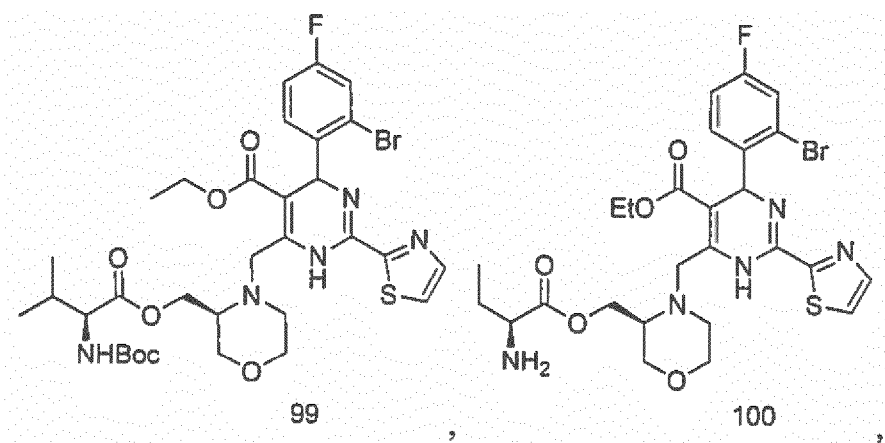


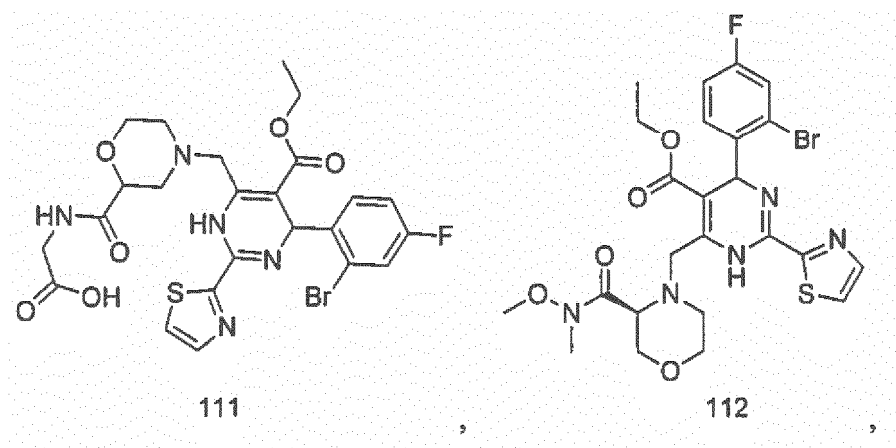
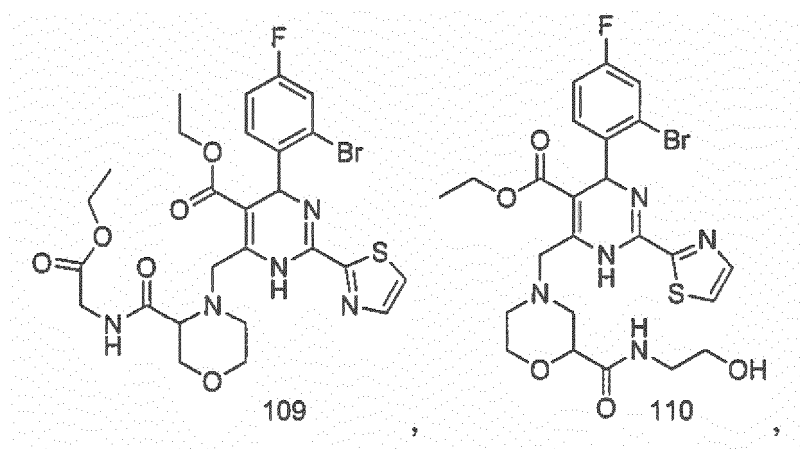
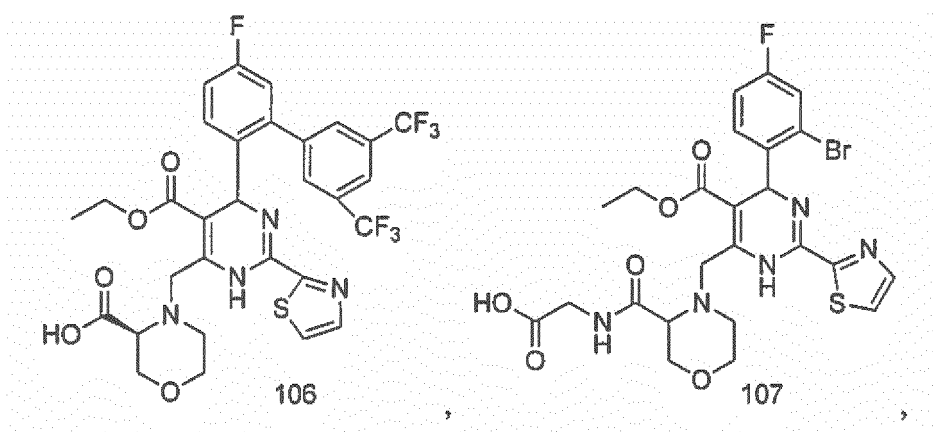


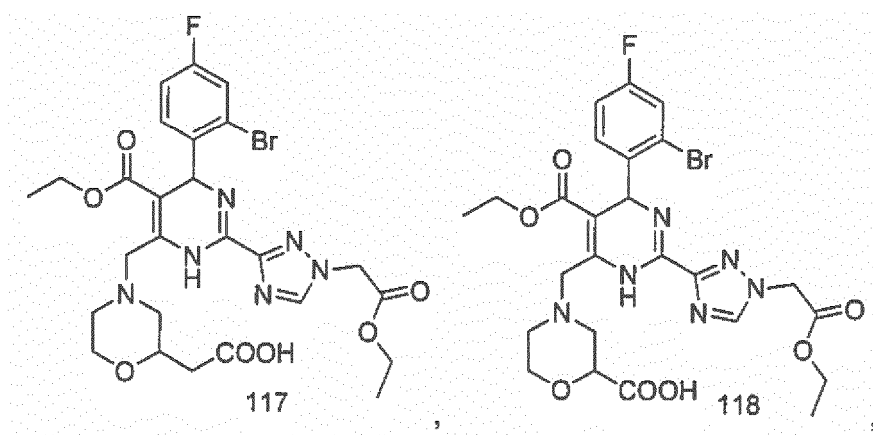
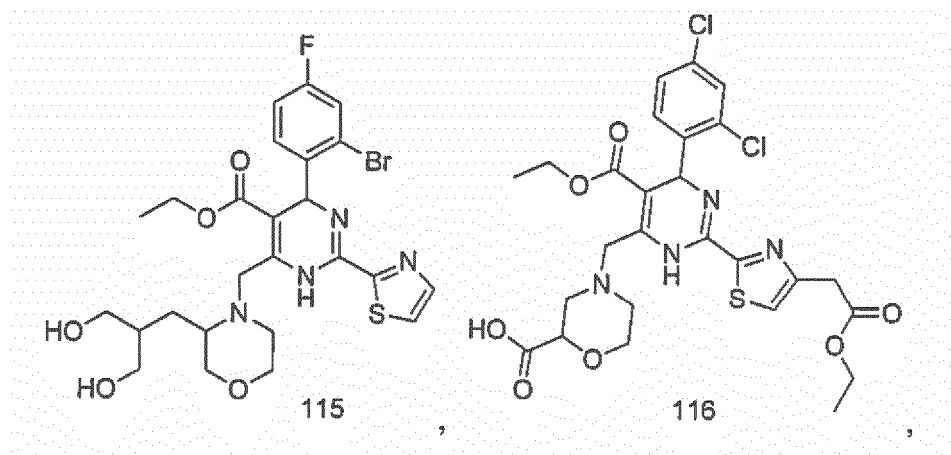
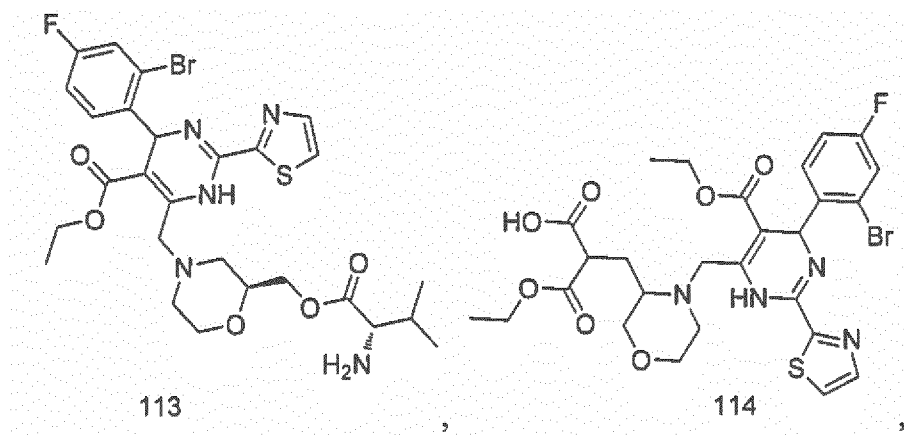


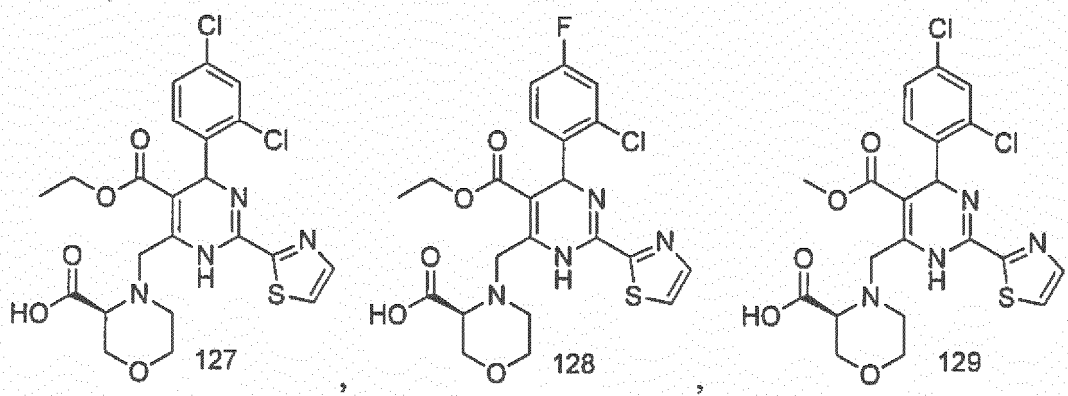
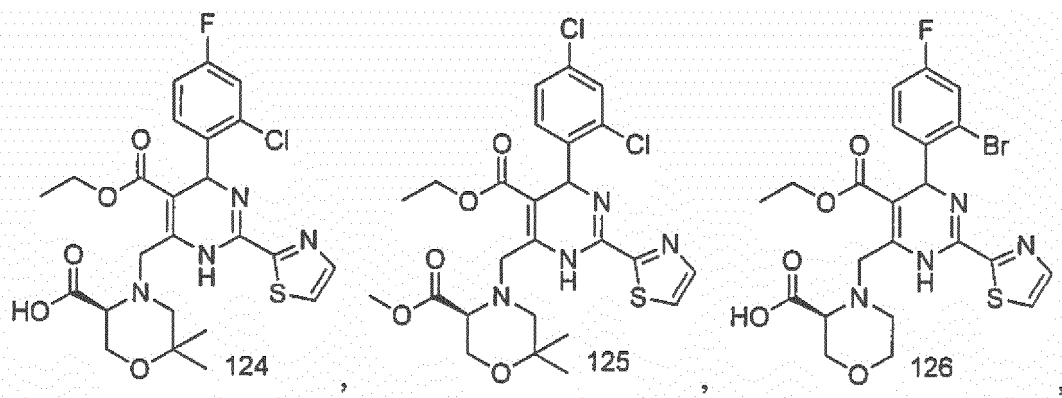
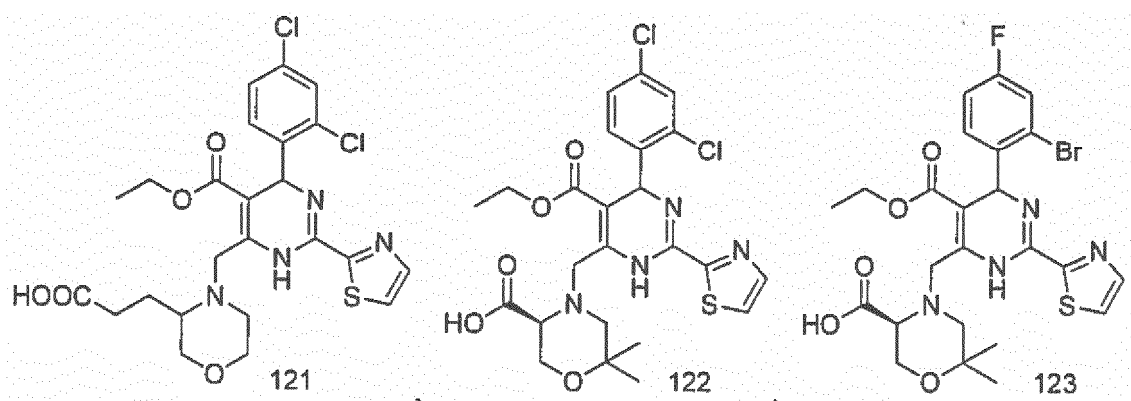
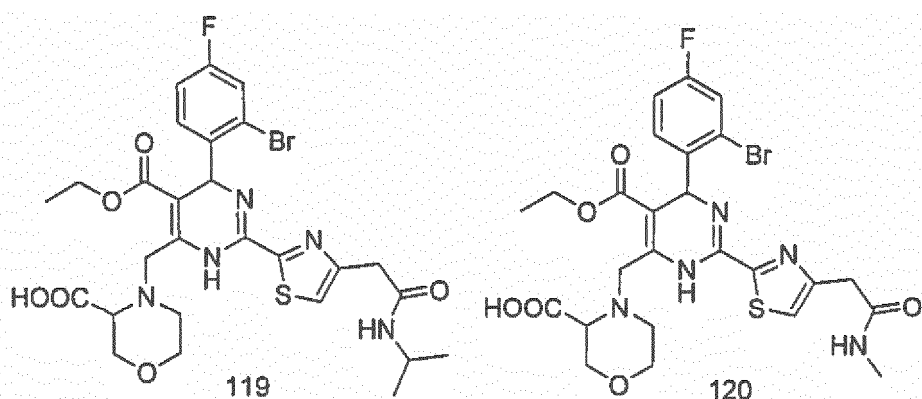


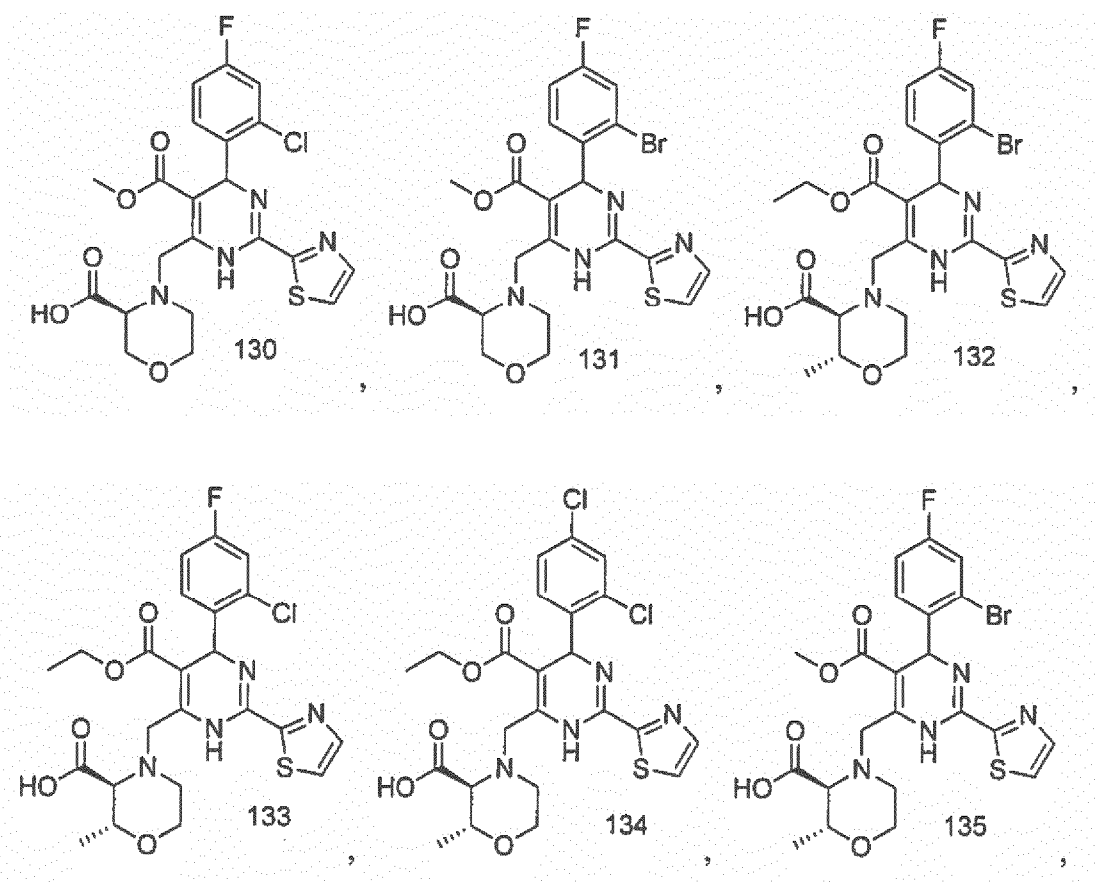


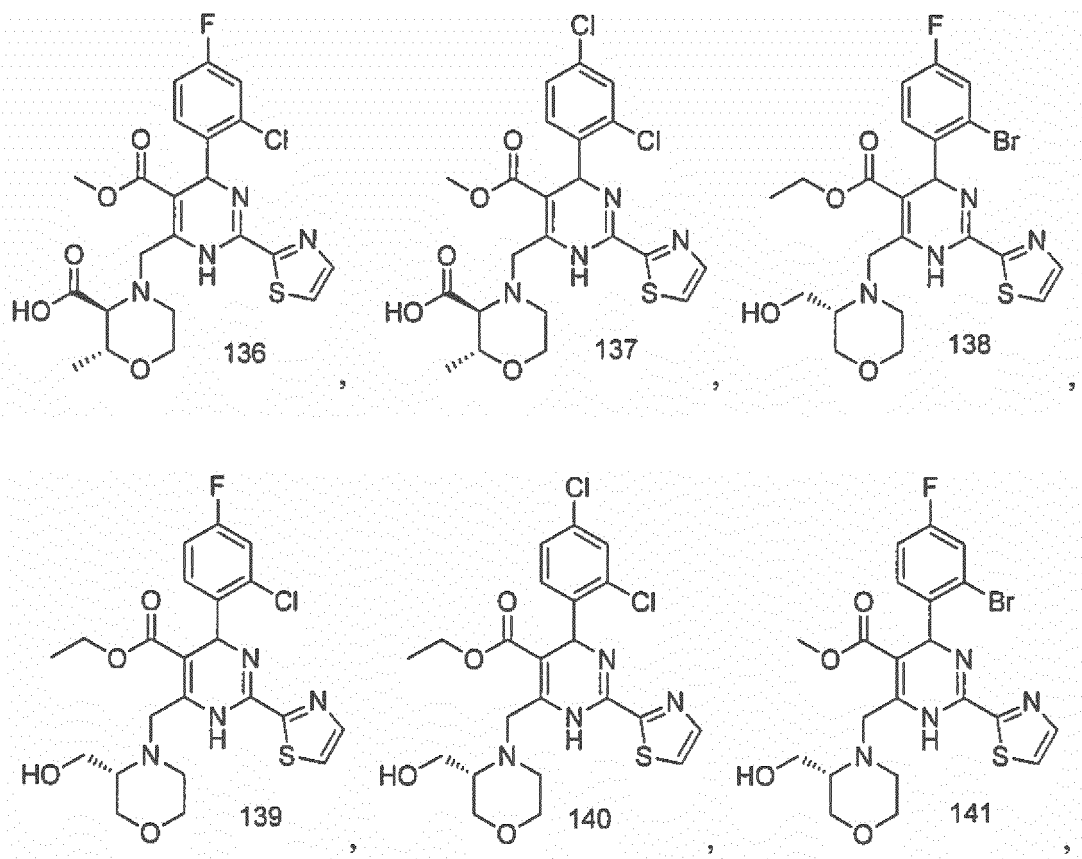


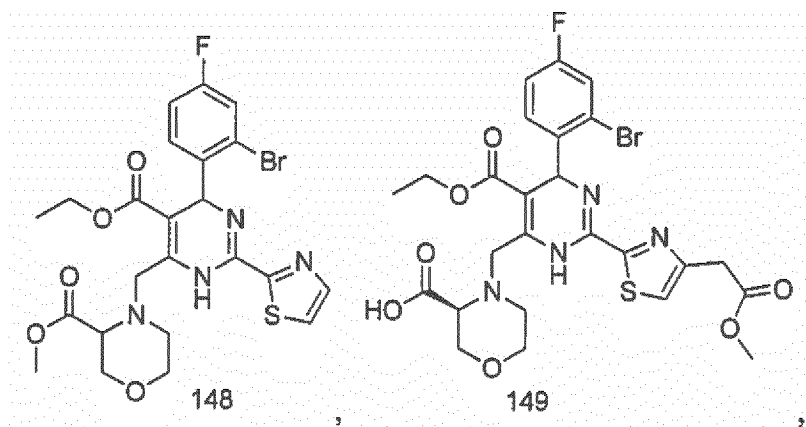
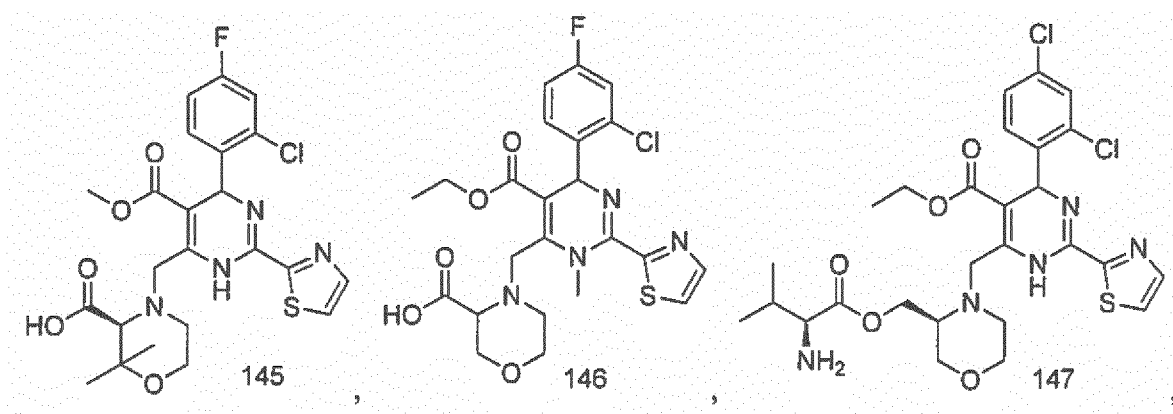
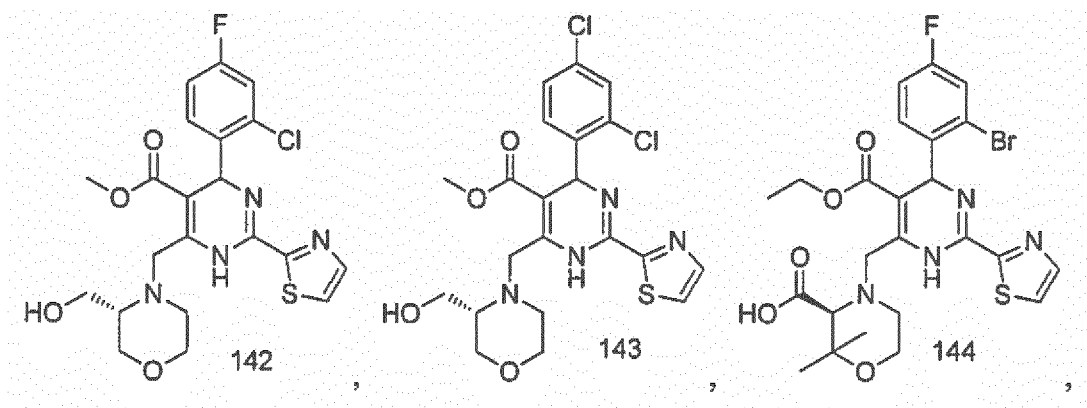


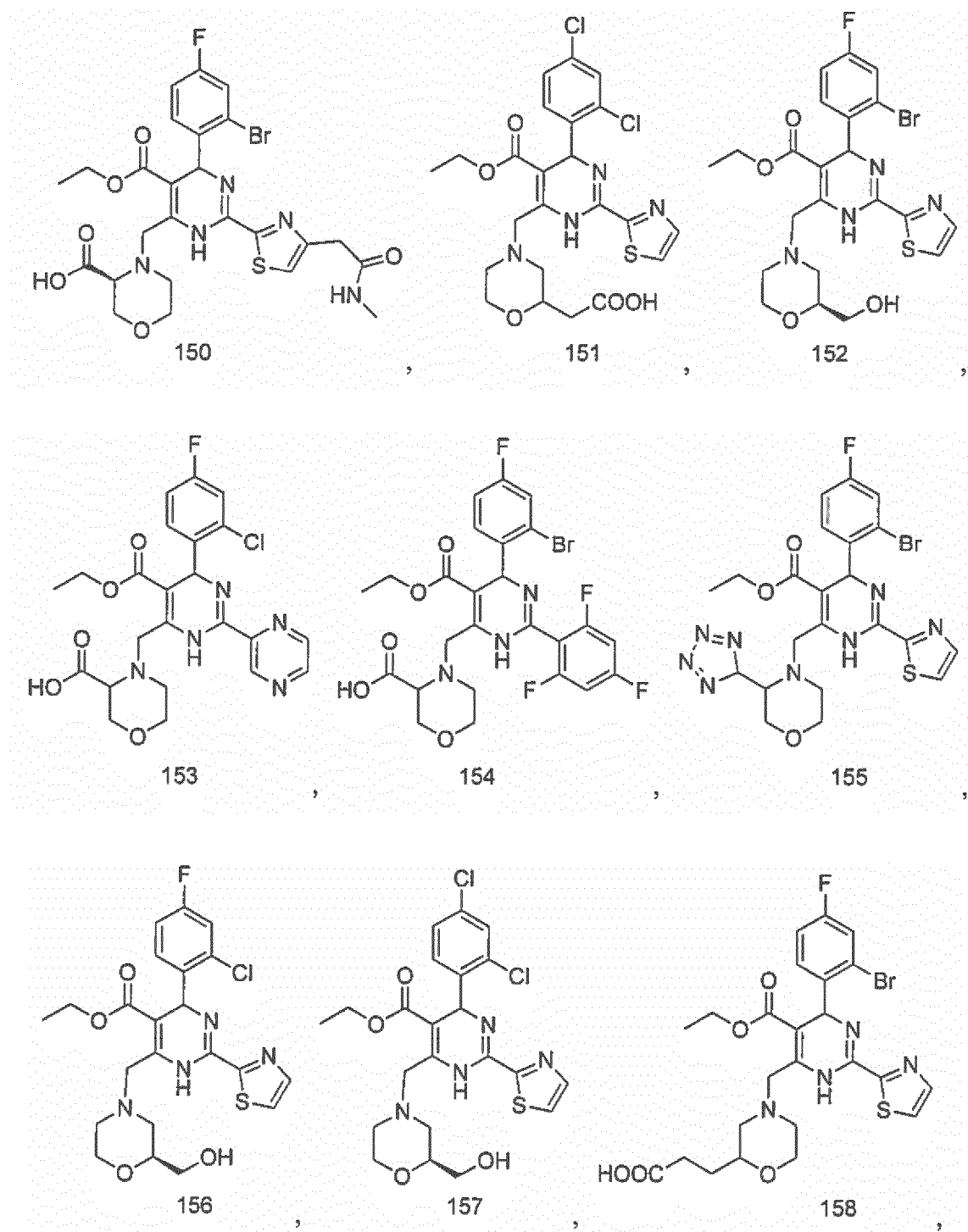


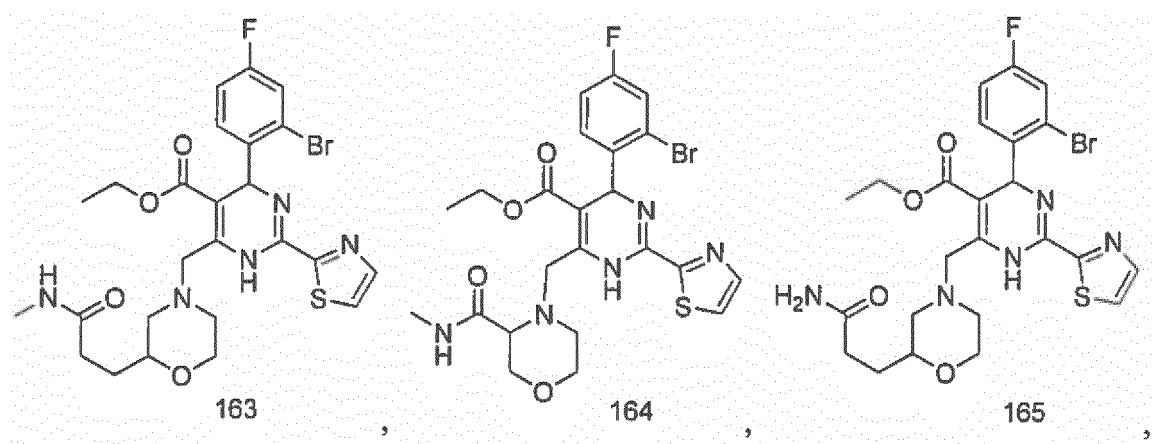
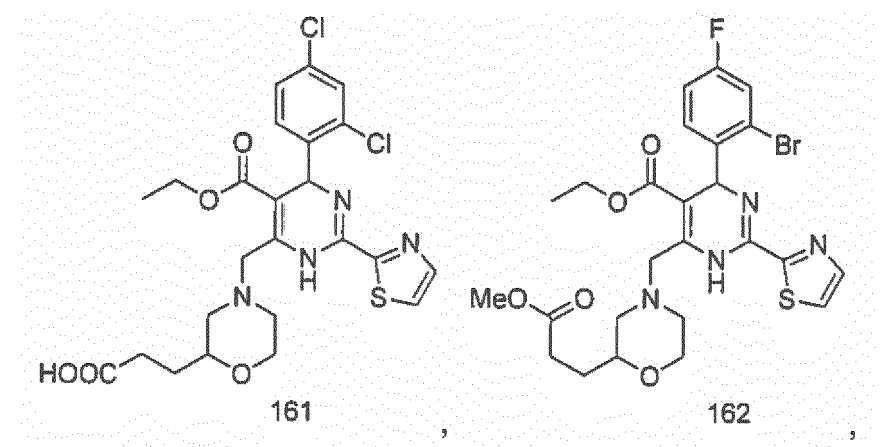
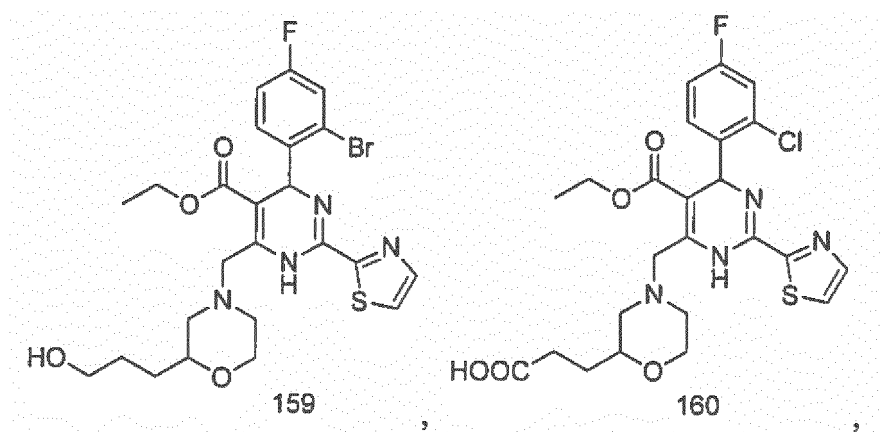


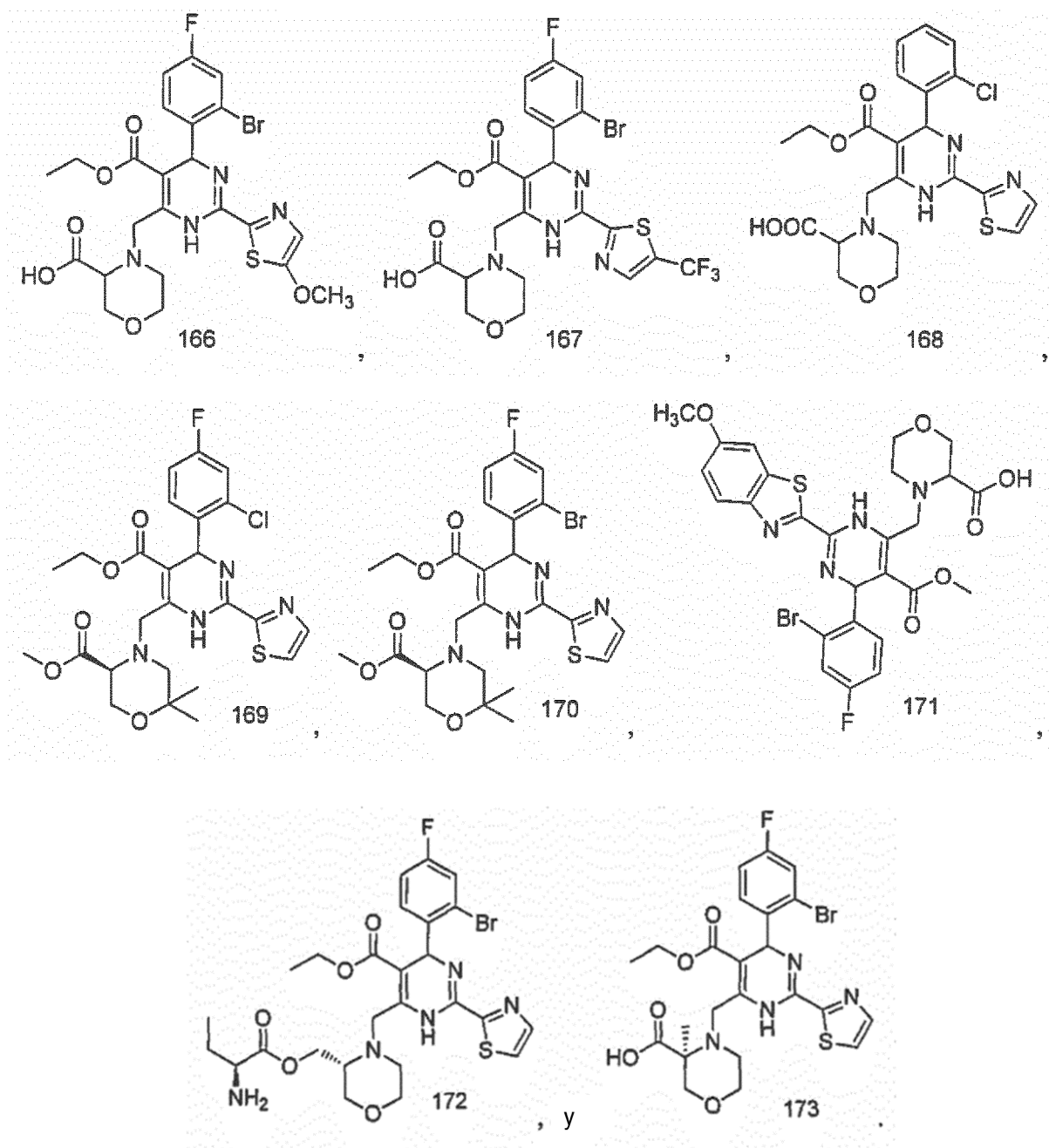












5

o un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero, un hidrato, un solvato o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y un transportador, un excipiente, un diluyente, un adyuvante o un vehículo farmacéuticamente aceptables o una combinación de los mismos.

15 15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 que comprende además un agente contra el VHB.

16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el agente dirigido contra el VHB es un inhibidor de la polimerasa del VHB, un inmunomodulador o un interferón.

20 17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el agente dirigido contra el VHB es lamivudina, telbivudina, tenofovir, entecavir, adefovir dipivoxilo, alfaferona, alloferón, celmoleuquina, clevudina, emtricitabina, famciclovir, ferón, hepatect CP, intefén, interferón α -1b, interferón α , interferón α -2a, interferón β -1a,

interferón α -2, interleucina-2, mivotilato, nitazoxanida, peginterferón alfa-2a, ribavirina, roferón-A, sizofirán, euforavac, veldona, rintatolimod, fosfazid, heplisav, interferón α -2b, levamisol o propagermanio.

5 18. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14-17 para su uso en prevenir, gestionar, tratar o disminuir una enfermedad vírica o una enfermedad del VHB.

10 19. El compuesto para el uso, o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la enfermedad vírica o la enfermedad por VHB es una infección por hepatitis B, o una enfermedad causada por una infección por hepatitis B.

20. El compuesto para el uso, o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la enfermedad ocasionada por la infección por hepatitis B es cirrosis o carcinoma hepatocelular.