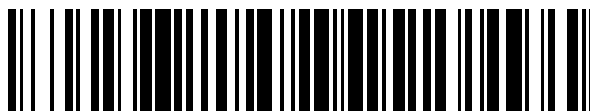


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 600**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/04** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.11.2014 PCT/CN2014/092400**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.06.2015 WO15078391**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2014 E 14865774 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 3074393**

54 Título: **Procesos para preparar derivados de dihidropirimidina e intermedios de los mismos**

30 Prioridad:

**27.11.2013 CN 201310636920**  
**27.03.2014 CN 201410121009**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.11.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LIU, XINCHANG;**  
**REN, QINGYUN;**  
**ZOU, ZHIFU;**  
**LIANG, JINSHENG;**  
**TU, LINJIN;**  
**GOLDMANN, SIEGFRIED y**  
**ZHANG, YINGJUN**

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 2 688 600 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

Procesos para preparar derivados de dihidropirimidina e intermedios de los mismos

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica la prioridad sobre las solicitudes de patente china con número de serie 201310636920.8, presentadas en la Oficina de la Propiedad Intelectual Estatal de China el 27 de noviembre de 2013; y de la solicitud de patente china con número de serie 201410121009.8, presentadas en la Oficina de la Propiedad Intelectual Estatal de China el 27 de marzo de 2014.

**Campo**

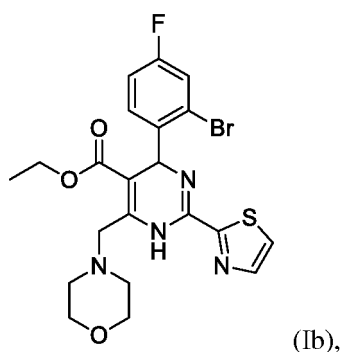
La invención se refiere al campo de la química médica. Específicamente, la invención se refiere a procesos para preparación de derivados de dihidropirimidina ópticamente puros y a intermedios de dihidropirimidina ópticamente puros de los mismos.

**Antecedentes**

Los virus de la hepatitis B pertenecen a la familia de los hepadnaviridae. Pueden producir enfermedades crónicas agudas y/o persistentes o progresivas. Otras muchas manifestaciones clínicas en la morfología patológica también pueden estar causadas por el VHB -especialmente la hepatitis crónica, cirrosis, y carcinoma hepatocelular. Además, la infección simultánea con el virus de la hepatitis D puede tener efectos perjudiciales sobre el progreso de la enfermedad.

Los medicamentos convencionales autorizados para su uso en el tratamiento de la hepatitis crónica son el interferón y la lamivudina. Sin embargo, el interferón tiene solamente una actividad moderada, pero tiene reacciones secundarias adversas. Aunque la lamivudina tiene buena actividad, la resistencia se desarrolla rápidamente durante el tratamiento y frecuentemente aparecen efectos de recidiva tras detener el tratamiento. El valor de CI<sub>50</sub> de lamivudina (3-TC) es 300 nM (*Science*, 2003, 299, 893-896).

La publicación PCT n.º WO2008154817 divulga una serie de compuestos utilizados para prevenir, controlar, tratar o disminuir una enfermedad vírica en un paciente, particularmente una infección por el VHB o una enfermedad relacionada. La patente también proporciona los procesos para la preparación de compuestos específicos, tal como 4-(*R,S*)-4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo como se muestra en la Fórmula (Ib).



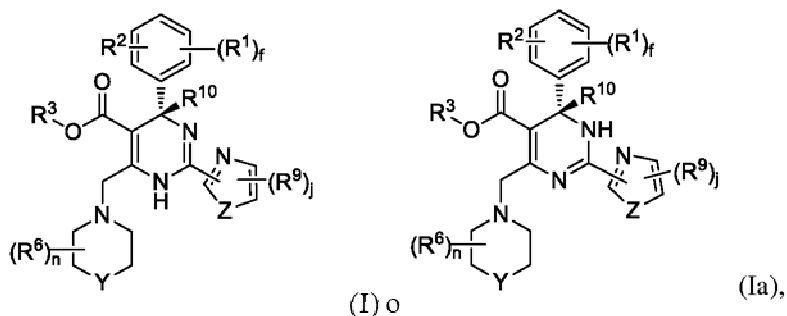
La publicación PCT n.º WO2008009210 divulga una serie de compuestos ópticamente puros, que se utilizan para prevenir, controlar, tratar o disminuir una enfermedad vírica aguda o crónica en un paciente, particularmente una enfermedad aguda o crónica por el VHB. La patente también proporciona los procesos para la preparación de compuestos específicos, tales como (*R*)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo.

Los derivados de dihidropirimidina se pueden preparar según diferentes métodos descritos en las técnicas anteriores, tales como las patentes WO1999054329, WO2008154817, WO2001068641, WO2010069147, y así sucesivamente. Pero el proceso de preparación de los compuestos de dihidropirimidina ópticamente puros descrito en el presente documento no se ha publicado hasta la fecha.

**Sumario**

La invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de dihidropirimidina que tiene la Fórmula (I), o un

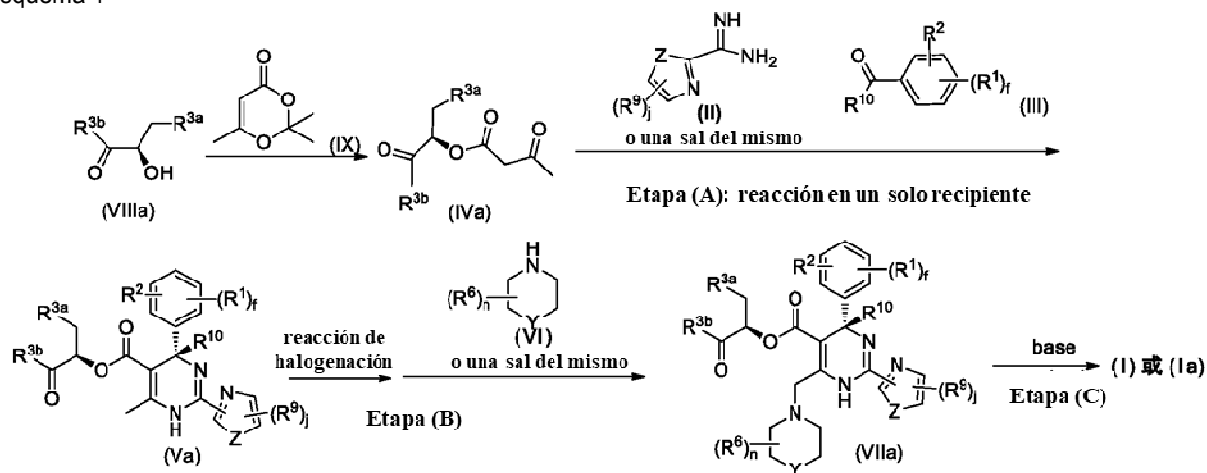
tautómero de la misma que tiene la Fórmula (Ia),



- 5 en la que cada  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente F, Cl, o Br;  
 $R^3$  es alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 Z es -O-, -S-, -S(=O)<sub>t</sub>, o -N( $R^4$ )-;  
 Y es -O-, -S-, -S(=O)<sub>t</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- o -N( $R^5$ )-;  
 10 cada t y q es independientemente 0, 1 o 2;  
 cada  $R^4$  y  $R^5$  es independientemente H o alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 cada  $R^6$  es independientemente H, deuterio, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , nitro,  
 triazolilo, tetrazilo, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OH, -S(=O)<sub>q</sub>OR<sup>8a</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>q</sub>N( $R^{8a}$ )<sub>2</sub>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>t</sub>-N( $R^{8a}$ )<sub>2</sub>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-  
 15 C(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-  
 C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)-R<sup>8</sup> o -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)-N( $R^8R^{8a}$ );  
 cada  $R^{7a}$  y  $R^7$  es independientemente H, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>; o  
 $R^{7a}$  y  $R^7$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$ , grupo heterociclilo  
 $C_{2-9}$ , o -(C=O)-;  
 20 cada  $R^8$  y  $R^{8a}$  es independientemente H, alquilo  $C_{1-4}$ , amino- $C_{1-4}$ -alquilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-6}$ -S(=O)<sub>q</sub>, arilo  $C_{6-10}$ ,  
 heteroarilo  $C_{1-9}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterociclilo  $C_{2-9}$ , aril  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , heteroaril  $C_{1-9}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquil  $C_{3-6}$ -  
 alquilo  $C_{1-4}$ , heterociclil  $C_{2-9}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , heterociclil  $C_{2-9}$ -S(=O)<sub>q</sub>, heteroaril  $C_{1-9}$ -S(=O)<sub>q</sub>, cicloalquil  $C_{3-6}$ -S(=O)<sub>q</sub>,  
 aril  $C_{6-10}$ -S(=O)<sub>q</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-H, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OC(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-H;  
 25 cada  $R^9$  es independientemente H, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alquiltio  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-  
 C(=O)-N( $R^8R^{8a}$ ), o -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>;  
 $R^{10}$  es H o deuterio;  
 n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; cada m es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; f es 1, 2, 3 o 4; y j es 0, 1 o 2.

Se representa gráficamente en los siguientes esquemas dos métodos de preparación de un compuesto de dihidropirimidina que tiene la Fórmula (I) o un tautómero del mismo que tiene la Fórmula (Ia),

Esquema 1

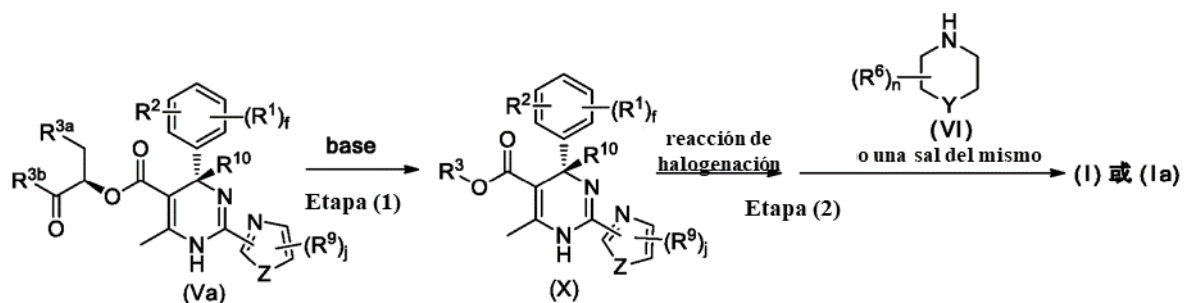


(Método uno)

- 35 Un compuesto de dihidropirimidina que tiene la Fórmula (I), o un tautómero del mismo que tiene la Fórmula (Ia) se puede preparar mediante un procedimiento de síntesis general ilustrado por el método uno en el Esquema 1, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , Z,  $R^9$ , j, f,  $R^6$ , n, Y y  $R^{10}$  son como se definen en el presente documento; en el que  $R^{3a}$  es H;  $R^{3b}$  es etoxi. El método uno comprende las siguientes etapas de: hacer reaccionar un compuesto (VIIIa) con un compuesto (IX)

para obtener un compuesto (IVa); etapa (A): hacer reaccionar un compuesto (II) o una sal del mismo con un compuesto (III) y el compuesto (IVa) para obtener un compuesto (Va), en el que la etapa (A) comprende además la etapa de enfriar el compuesto resultante de Fórmula (Va) de la etapa (A) para obtener un compuesto sólido de Fórmula (Va) a una temperatura de enfriamiento de -40 °C a 40 °C (de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la reacción de la etapa (A) puede ser una reacción en un único recipiente); etapa (B): halogenar el compuesto (Va) para formar un haluro; y después hacer reaccionar el haluro con un compuesto (VI), o una sal del mismo para obtener un compuesto (VIIa); etapa (C): formar un compuesto (I) o compuesto (Ia) a partir del compuesto (VIIa) en presencia de una base (de acuerdo con acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la reacción de la etapa (C) puede ser una transesterificación).

Esquema 2

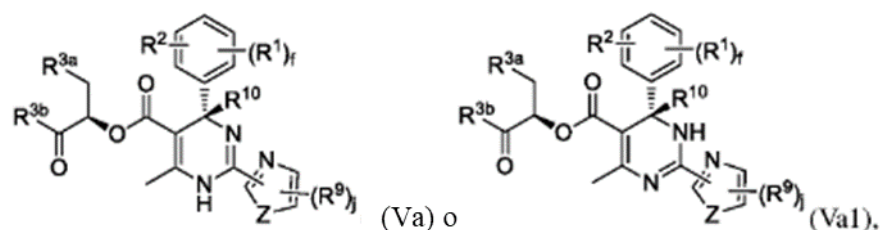


(Método dos)

Un compuesto de dihidropirimidina que tiene la Fórmula (I), o un tautómero del mismo que tiene la Fórmula (Ia) se puede preparar mediante un procedimiento de síntesis general ilustrado por el método dos en el Esquema 2, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , Z,  $R^9$ , j, f,  $R^6$ , n, Y,  $R^{10}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son como se definen en el presente documento. El método dos comprende las siguientes etapas de: etapa (1): hacer reaccionar el compuesto (Va) en presencia de una base para obtener un compuesto (X) (de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la reacción de la etapa (1) puede ser una transesterificación); etapa (2): halogenar el compuesto (X) para formar un haluro; y después hacer reaccionar el haluro con un compuesto (VI), o una sal del mismo para obtener un compuesto (I) o compuesto (Ia).

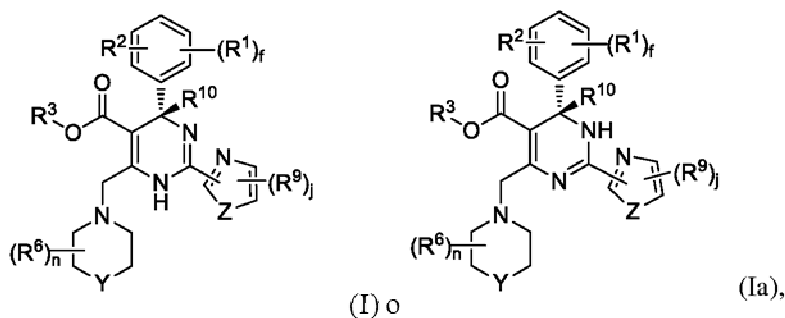
El método uno representado gráficamente en el esquema 1 y el método dos representado gráficamente en el esquema 2 comprenden introducir un nuevo centro quiral en el núcleo madre del compuesto, y dividir los diastereómeros según diferencias en la solubilidad de los diastereómeros; por último, eliminar el nuevo centro quiral del núcleo madre a través de transesterificación, a continuación, se puede obtener un compuesto y, en algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto obtenido puede ser ópticamente puro. Estos métodos tienen las ventajas de una elaboración cómoda, elevada pureza óptica del producto, y elevado rendimiento. Además, los procesos de la invención tienen materiales de partida baratos, condiciones de reacción suaves, procedimiento operativo simplificado, seguridad controlada y adecuados para la producción industrial.

La presente invención también se refiere a un intermedio que comprende un compuesto de dihidropirimidina que tiene la Fórmula (Va), o un tautómero del mismo que tiene la Fórmula (Va1), o una sal del mismo, o una combinación del mismo,



en la que cada  $R^1$ ,  $R^2$ , f, Z,  $R^9$ , j,  $R^{10}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  es como se define en el presente documento.

En un aspecto, se proporciona en el presente documento un proceso para preparar un compuesto de dihidropirimidina que tiene la Fórmula (I), o un tautómero del mismo que tiene la Fórmula (Ia) (tal como el método uno representado gráficamente en el esquema 1)



en la que cada  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente F, Cl, o Br;

$R^3$  es alquilo  $C_{1-4}$ ;

5 Z es -O-, -S-, -S(=O)<sub>t</sub>-, o -N(R<sup>4</sup>)-;

Y es -O-, -S-, -S(=O)<sub>t</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- o -N(R<sup>5</sup>)-;

cada t y q es independientemente 0, 1 o 2;

cada  $R^4$  y  $R^5$  es independientemente H, o alquilo  $C_{1-4}$ ;

10 cada  $R^6$  es independientemente H, deuterio, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , nitro, triazolilo, tetrazilo, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OH, -S(=O)<sub>q</sub>OR<sup>8a</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>q</sub>N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>t</sub>-N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, -

(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)-R<sup>8</sup>, -

(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)-R<sup>8</sup>, o -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)-N(R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>);

15 cada  $R^{7a}$  y  $R^7$  es independientemente H, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>; o

$R^{7a}$  y  $R^7$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$ , grupo heterociclilo

20  $C_{2-9}$ , o -(C=O)-;

cada  $R^8$  y  $R^{8a}$  es independientemente H, alquilo  $C_{1-4}$ , amino- $C_{1-4}$ -alquilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-6}$ -S(=O)<sub>q</sub>-, arilo  $C_{6-10}$ ,

heteroarilo  $C_{1-9}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterociclilo  $C_{2-9}$ , aril  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , heteroaril  $C_{1-9}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquil  $C_{3-6}$ -

alquilo  $C_{1-4}$ , heterociclil  $C_{2-9}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , heterociclil  $C_{2-9}$ -S(=O)<sub>q</sub>-, heteroaril  $C_{1-9}$ -S(=O)<sub>q</sub>-, cicloalquil  $C_{3-6}$ -S(=O)<sub>q</sub>-,

aril  $C_{6-10}$ -S(=O)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-H, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OC(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-H;

25 cada  $R^9$  es independientemente H, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alquiltio  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-

C(=O)-N(R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>), o -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>;

$R^{10}$  es H o deuterio;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

30 cada m es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

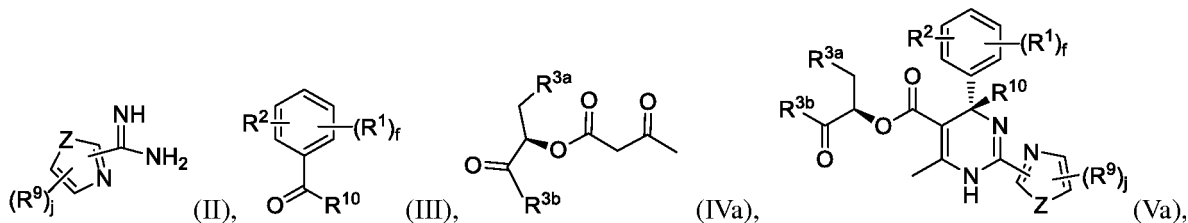
f es 1, 2, 3 o 4;

j es 0, 1, o 2;

en el que el proceso comprende las etapas de:

35 etapa (A): hacer reaccionar un compuesto de amidina de Fórmula (II), o una sal del mismo con un compuesto

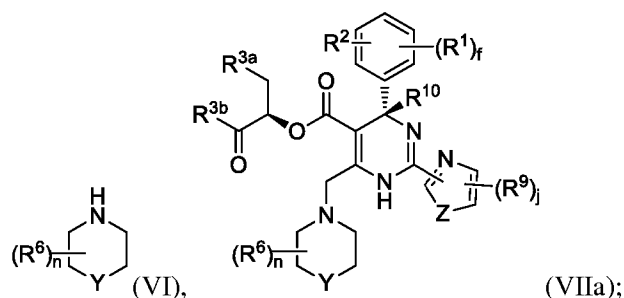
aldehído de Fórmula (III) y un compuesto de Fórmula (IVa) para obtener un compuesto (Va) en el que la etapa (A) comprende además una etapa de enfriamiento del compuesto resultante de Fórmula (Va) en el que la etapa (A) comprende además una etapa de enfriamiento del compuesto resultante de Fórmula (Va) a una temperatura de enfriamiento de -40 °C a 40 °C, (de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la reacción de la etapa (A) puede ser una reacción en un único recipiente),



en la que  $R^{3b}$  es etoxi;  $R^{3a}$  es H;

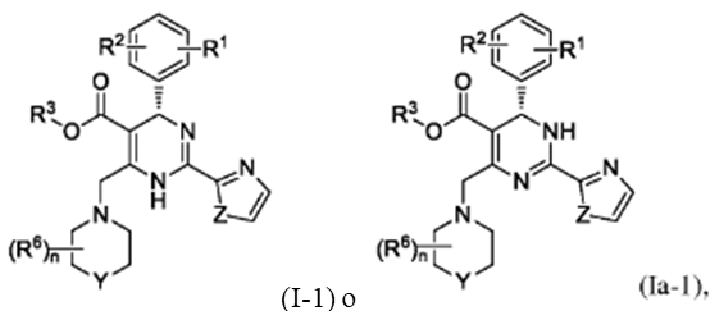
40 etapa (B): halogenar el compuesto de Fórmula (Va) para formar un haluro; y después hacer reaccionar el

haluro con un compuesto de Fórmula (VI), o una sal del mismo para obtener un compuesto de Fórmula (VIIa),



y  
 etapa (C): formar el compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia) a partir del compuesto de Fórmula (VIIa) por medio de una transesterificación, y la transesterificación puede realizarse en presencia de una base.

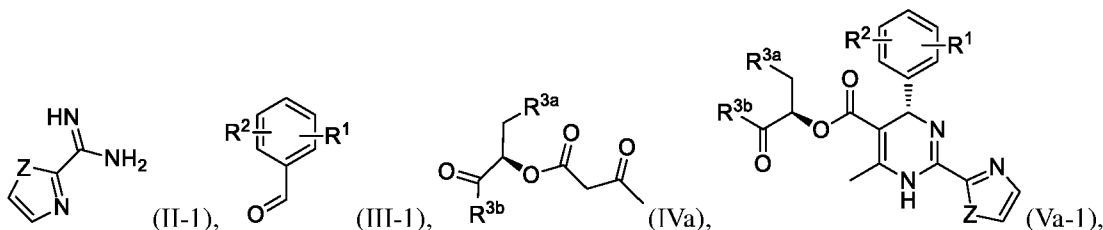
5 En algunas realizaciones, el compuesto de dihidropirimidina que tiene la Fórmula (I-1), o un tautómero del mismo que tiene la Fórmula (Ia-1),



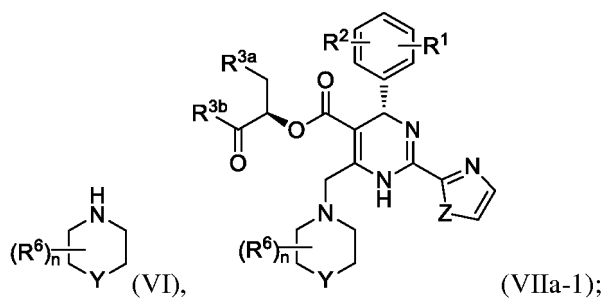
10 en la que, cada  $R^6$  es independientemente H, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , nitro, triazolilo, tetrazilo,  $-(CR^7R^{7a})_m-OH$ ,  $-S(=O)_qOR^{8a}$ ,  $-(CR^7R^{7a})_m-S(=O)_qN(R^{8a})_2$ ,  $-(CR^7R^{7a})_t-N(R^{8a})_2$ ,  $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$ ,  $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)O-R^8$ ,  $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)-R^8$ ,  $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$ ,  $-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)-R^8$ , o  $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)-N(R^8R^{8a})$ ; cada  $R^{7a}$  y  $R^7$  es independientemente H, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_m-OH$ , o  $-(CH_2)_m-C(=O)O-R^8$ ; y cada  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Z$ ,  $n$ ,  $Y$ ,  $m$ ,  $c$ ,  $R^{8a}$ ,  $t$  y  $R^8$  es como se define en el presente documento;

20 De acuerdo con realizaciones de la presente invención, el método uno para preparar el compuesto de dihidropirimidina que tiene la Fórmula (I-1), o un tautómero del mismo que tiene la Fórmula (Ia-1), comprende las etapas de:

25 etapa (A) hacer reaccionar un compuesto de amidina de Fórmula (II-1), o una sal del mismo con un compuesto de aldehído de Fórmula (III-1) y el compuesto de Fórmula (IVa) para obtener un compuesto (Va-1) (de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la reacción de la etapa (A) puede ser una reacción en un único recipiente).

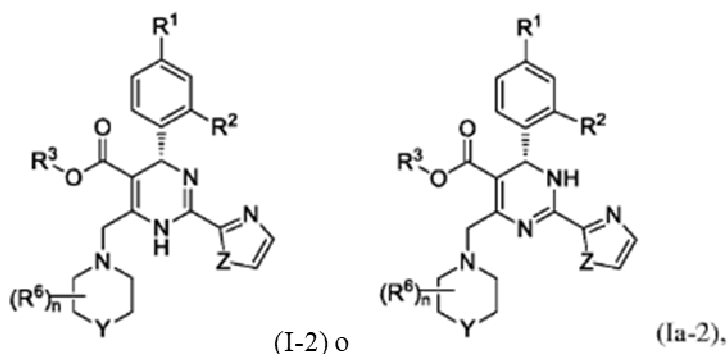


30 en la que  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son como se han definido en la Fórmula (Va-1) divulgada en el presente documento; etapa (B): halogenar el compuesto de Fórmula (Va-1) para formar un haluro; y después hacer reaccionar el haluro con un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo para obtener un compuesto de Fórmula (VIIa-1),



5 y  
 etapa (C): formar el compuesto de Fórmula (I-1) o Fórmula (Ia-1) a partir del compuesto de Fórmula (VIIa-1) por medio de una transesterificación, en la que la transesterificación puede realizarse en presencia de una base.

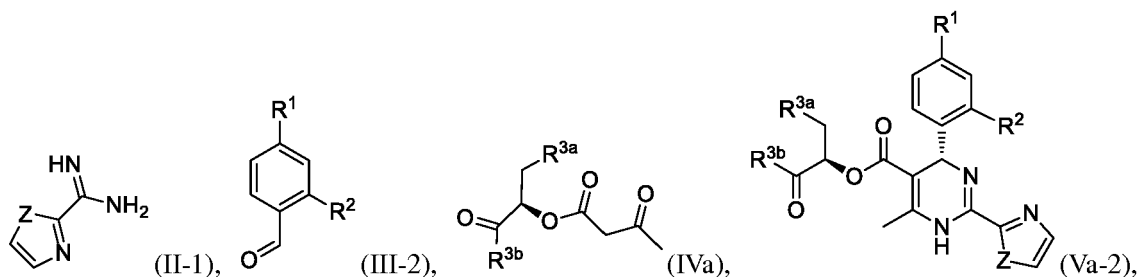
En algunas realizaciones, el compuesto de dihidropirimidina que tiene la Fórmula (I-2), o un tautómero del mismo que tiene la Fórmula (Ia-2),



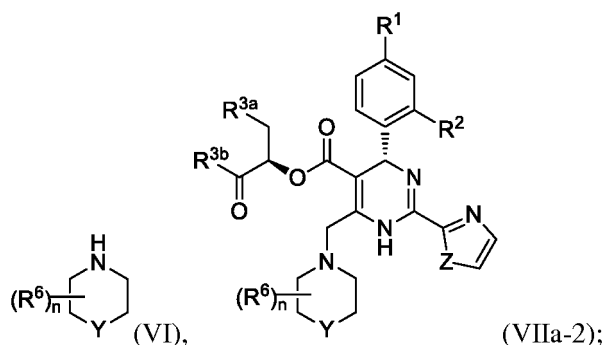
10 en la que R<sup>1</sup> es F o Cl; y R<sup>2</sup> es Cl o Br; R<sup>3</sup>, Z, n, R<sup>6</sup> e Y son como se definen en el presente documento;

15 De acuerdo con realizaciones de la presente invención, el método uno para preparar el compuesto de dihidropirimidina que tiene la Fórmula (I-2), o un tautómero del mismo que tiene la Fórmula (Ia-2), comprende las etapas de:

20 etapa (A): hacer reaccionar un compuesto de amidina de Fórmula (II-1), o una sal del mismo con un compuesto de aldehído de Fórmula (III-2) y el compuesto de Fórmula (IVa) para obtener un compuesto (Va-2) (de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la reacción de la etapa (A) puede ser una reacción en un único recipiente),



25 en la que R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son como se han definido en la Fórmula (Va-1) divulgada en el presente documento;  
 etapa (B): halogenar el compuesto de Fórmula (Va-2) para formar un haluro; y después hacer reaccionar el haluro con un compuesto de Fórmula (VI), o una sal del mismo para obtener un compuesto de Fórmula (VIIa-2),



y

5 etapa (C): formar el compuesto de Fórmula (I-2) o Fórmula (Ia-2) a partir del compuesto de Fórmula (VIIa-2) por medio de una transesterificación, en la que la transesterificación puede realizarse en presencia de una base.

De acuerdo con realizaciones de la presente invención, en el método uno divulgado en el presente documento, en algunas realizaciones, el  $R^3$  es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, o butilo; Z es -O-, -S- o -N(CH<sub>3</sub>)-; Y es -O-, -S-, -S(=O)<sub>2</sub>, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; cada  $R^6$  es independientemente H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, nitro, triazolilo, tetrazilo, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OH, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>t</sub>-N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>q</sub>OR<sup>8a</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>q</sub>N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)-R<sup>8</sup> o -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)N(R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>); cada  $R^{7a}$  y  $R^7$  es independientemente H, metilo, etilo, trifluorometilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>; cada  $R^8$  y  $R^{8a}$  es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, aminometilo, metoxi, alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-, fenilo, piridilo, tiazolilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, piridazinilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piranilo, triazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropil-S(=O)<sub>2</sub>-, ciclobutil-S(=O)<sub>2</sub>-, ciclopentil-S(=O)<sub>2</sub>-, ciclohexil-S(=O)<sub>2</sub>-, naftil-S(=O)<sub>2</sub>-, fenil-S(=O)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-H, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OC(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-H;  $R^{3b}$  es etoxi; y  $R^{3a}$  es H.

20 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método uno divulgado en el presente documento, la reacción en la etapa (A) se realiza a una temperatura de 25 °C a 154 °C. En algunas otras realizaciones, la reacción en la etapa (A) se realiza a una temperatura de 60 °C a 100 °C.

25 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método uno divulgado en el presente documento, la reacción en un único recipiente en la etapa (A) se realiza a una temperatura, en algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de 25 °C a 154 °C. En otras realizaciones, la temperatura de reacción es de 30 °C a 154 °C. En otras realizaciones más, la temperatura de reacción es de 60 °C a 100 °C. En otras realizaciones adicionales, la temperatura de reacción es 25 °C, 30 °C, 40 °C, 56 °C, 60 °C, 64 °C, 65 °C, 77 °C, 78 °C, 80 °C, 82 °C, 100 °C, 110 °C, 120 °C, 130 °C, 140 °C o 154 °C.

30 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método uno divulgado en el presente documento, la etapa (A) comprende además una etapa de enfriar el compuesto resultante de Fórmula (Va) de la etapa (A) para obtener un compuesto sólido de Fórmula (Va) a una temperatura de enfriamiento de -40 °C a 40 °C. En algunas otras realizaciones, la temperatura de enfriamiento es de 25 °C a 40 °C. En algunas realizaciones, el enfriamiento se realiza durante un periodo de 0 hora a 24 horas. En algunas otras realizaciones, el enfriamiento se realiza desde 1 minuto a 24 horas. En otras realizaciones adicionales, el enfriamiento se realiza de 1 hora a 8 horas.

40 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método uno divulgado en el presente documento, el enfriamiento en la etapa (A) se realiza a una temperatura de -40°C a 40 °C, en algunas realizaciones, la temperatura de enfriamiento es de -40°C a 40 °C. En otras realizaciones, la temperatura de enfriamiento es de -30 °C a 40 °C. En otras realizaciones, la temperatura de enfriamiento es de -20 °C a 40 °C. En otras realizaciones, la temperatura de enfriamiento es de -10 °C a 40 °C. En otras realizaciones más, la temperatura de enfriamiento es de 0°C a 40 °C. En otras realizaciones adicionales, la temperatura de enfriamiento es de 25 °C a 40 °C. En otras realizaciones adicionales, la temperatura de enfriamiento es, -40 °C, -30 °C, -20 °C, -15 °C, -10 °C, -5°C, 0 °C, 5°C, 10 °C, 15°C, 20 °C, 25 °C, 30 °C, 35 °C o 40 °C.

50 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método uno divulgado en el presente documento, la temperatura de enfriamiento en la etapa (A) se mantiene durante un periodo de tiempo, en algunas realizaciones, el periodo de tiempo es de 0 hora a 30 horas. En otras realizaciones, el periodo de tiempo es de 0 hora a 24 horas. En otras realizaciones, el periodo de tiempo es de 1 minuto a 24 horas. En otras realizaciones, el periodo de tiempo es de 1 hora a 12 horas. En otras realizaciones, el periodo de tiempo es de 1 hora a 10 horas. En otras realizaciones, el periodo de tiempo es de 1 hora a 8 horas. En otras realizaciones adicionales, el periodo de tiempo es de 1 hora a 6 horas. En otras realizaciones más, el periodo de tiempo es de 0 hora, 1 minuto, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 14 horas, 16 horas, 18 horas, 20 horas, 22



horas, 24 horas o 30 horas.

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método uno divulgado en el presente documento, el compuesto de amidina de Fórmula (II) reacciona con el compuesto de aldehído de Fórmula (III) y el compuesto de Fórmula (IVa) en un primer disolvente orgánico. En algunas realizaciones, el primer disolvente orgánico se aplica en una cantidad de 0 equivalentes a 80 equivalentes por 1 equivalente en peso del compuesto de amidina de Fórmula (II) o una sal del mismo. En algunas otras realizaciones, el primer disolvente orgánico se aplica en una cantidad de 1 equivalentes a 20 equivalentes por 1 equivalente en peso del compuesto de amidina de Fórmula (II), o una sal del mismo.

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método uno divulgado en el presente documento, el primer disolvente orgánico en la etapa (A) se aplica en una cantidad, en algunas realizaciones, la cantidad es de 0 equivalente a 80 equivalentes por 1 equivalente en peso de un compuesto de amidina de Fórmula (II), o Fórmula (II-1), o una sal del mismo. En otras realizaciones, la cantidad es de 1 equivalente a 80 equivalentes por 1 equivalente en peso de un compuesto de amidina de Fórmula (II), o Fórmula (II-1), o una sal del mismo. En otras realizaciones, la cantidad es de 2 equivalentes a 20 equivalentes por 1 equivalente en peso de un compuesto de amidina de Fórmula (II), o Fórmula (II-1), o una sal del mismo. En otras realizaciones, la cantidad es de 1 equivalente a 10 equivalentes por 1 equivalente en peso de un compuesto de amidina de Fórmula (II), o Fórmula (II-1), o una sal del mismo. En otras realizaciones adicionales, la cantidad es de 3 equivalentes a 10 equivalentes por 1 equivalente en peso de un compuesto de amidina de Fórmula (II), o Fórmula (II-1), o una sal del mismo. En otras realizaciones más, la cantidad es 0, 1, 2, 2.5, 3, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 16, 18, 20, 30, 40, 50, 60, 70 u 80 equivalentes por 1 equivalente en peso de un compuesto de amidina de Fórmula (II), o Fórmula (II-1), o una sal del mismo.

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método uno divulgado en el presente documento, la etapa (A) comprende además una etapa de purificar el compuesto sólido de Fórmula (Va). En algunas realizaciones, el compuesto sólido de Fórmula (Va) se purifica por al menos uno de los siguientes métodos: (1) trituración; (2) recristalización; (3) lavado.

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la purificación se realiza en un segundo disolvente orgánico. En algunas realizaciones, el segundo disolvente orgánico se aplica en una cantidad de 2 equivalentes a 20 equivalentes por 1 equivalente en peso del compuesto de amidina de Fórmula (II) o una sal del mismo.

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método uno divulgado en el presente documento, la trituración se realiza a una temperatura de -20 °C a 50 °C. En algunas realizaciones, la trituración se realiza a una temperatura de 0 °C a 40 °C.

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método uno divulgado en el presente documento, la recristalización comprende un proceso de cristalización a una temperatura de -30 °C a 40 °C. En algunas realizaciones, el proceso de cristalización se realiza a una temperatura de 0 °C a 40 °C. En algunas realizaciones, la recristalización comprende un proceso de cristalización de 1 hora a 20 horas. En algunas otras realizaciones, la recristalización comprende un proceso de cristalización de 1 hora a 10 horas.

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método uno divulgado en el presente documento, el lavado se realiza a una temperatura de 0 °C a 30 °C.

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método uno divulgado en el presente documento, el compuesto de Fórmula (Va), Fórmula (Va-1), o Fórmula (Va-2) obtenido en la etapa (A) se purifica adicionalmente antes de la etapa (B). En algunas realizaciones, el compuesto se purifica adicionalmente por trituración en un segundo disolvente orgánico. En algunas realizaciones, la trituración se realiza a una temperatura de -20 °C a 50 °C. En otras realizaciones, la temperatura de trituración es de 0 °C a 40 °C. En otras realizaciones, la temperatura de trituración es de 5 °C a 40 °C. En otras realizaciones más, la temperatura de trituración es de 25 °C a 40 °C. En otras realizaciones adicionales, la temperatura de trituración es -20 °C, -10 °C, 0 °C, 5 °C, 10 °C, 25 °C, 30 °C, 35 °C, 40 °C o 50 °C.

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método uno divulgado en el presente documento, el compuesto de Fórmula (Va), Fórmula (Va-1), o Fórmula (Va-2) obtenido en la etapa (A) se purifica adicionalmente antes de la etapa (B). En algunas realizaciones, el compuesto se purifica adicionalmente por recristalización en un segundo disolvente orgánico. En algunas realizaciones, la recristalización tiene un proceso de cristalización a una temperatura de -30 °C a 50 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de cristalización es de -30 °C a 40 °C. En otras realizaciones, la temperatura de cristalización es de -10 °C a 40 °C. En otras realizaciones, la temperatura de cristalización es de -10 °C a 30 °C. En otras realizaciones, la temperatura de cristalización es de 0 °C a 40 °C. En otras realizaciones, la temperatura de cristalización es de 0 °C a 30 °C. En otras realizaciones, la temperatura de cristalización es -30 °C, -20 °C, -10 °C, 0 °C, 5 °C, 10 °C, 15 °C, 20 °C, 25 °C, 30 °C, 35 °C, 40 °C o 50 °C. En algunas realizaciones, la recristalización tiene un proceso de cristalización que tarda un periodo de tiempo

de 1 hora a 20 horas. En otras realizaciones, el periodo de tiempo es de 2 horas a 18 horas. En otras realizaciones adicionales, el periodo de tiempo es de 1 hora a 10 horas. En otras realizaciones más, el período de tiempo es de 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 12 horas, 14 horas, 16 horas, 18 horas o 20 horas.

5 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método uno divulgado en el presente documento, el compuesto de Fórmula (Va), Fórmula (Va-1), o Fórmula (Va-2) obtenido en la etapa (A) se purifica adicionalmente antes de la etapa (B). En algunas realizaciones, el compuesto se purifica adicionalmente por lavado con un segundo disolvente orgánico. En algunas realizaciones, el lavado se realiza a una temperatura de 5 °C a 40 °C. En otras realizaciones, la temperatura de lavado es de 0 °C a 30 °C. En otras realizaciones más, la temperatura de lavado es -20 °C, -10 °C, 0 °C, 10 °C, 20 °C, 25 °C, 30 °C, 35 °C, 40 °C o 50 °C.

15 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método uno divulgado en el presente documento, el segundo disolvente orgánico utilizado en la purificación adicional antes de la etapa (B) se aplica en una cantidad, en algunas realizaciones, la cantidad es de aproximadamente 0 equivalentes a 20 equivalentes por 1 equivalente en peso de un compuesto de amidina de Fórmula (II), o Fórmula (II-1), o una sal del mismo. En otras realizaciones, la cantidad es de aproximadamente 1 equivalentes a 20 equivalentes por 1 equivalente en peso de un compuesto de amidina de Fórmula (II), o Fórmula (II-1), o una sal del mismo. En otras realizaciones, la cantidad es de aproximadamente 2 equivalentes a 20 equivalentes por 1 equivalente en peso de un compuesto de amidina de Fórmula (II), o Fórmula (II-1), o una sal del mismo. En otras realizaciones, la cantidad es de aproximadamente 2 equivalentes a 15 equivalentes por 1 equivalente en peso de un compuesto de amidina de Fórmula (II), o Fórmula (II-1), o una sal del mismo. En otras realizaciones adicionales, la cantidad es de aproximadamente 2 equivalentes a 10 equivalentes por 1 equivalente en peso de un compuesto de amidina de Fórmula (II), o Fórmula (II-1), o una sal del mismo. En otras realizaciones más, la cantidad es aproximadamente 0, 1, 2, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 7,5, 8, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 18, 20, 30, 40, 50, 60, 70 u 80 equivalentes por 1 equivalente en peso de un compuesto de amidina de Fórmula (II), o Fórmula (II-1), o una sal del mismo.

20 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método uno divulgado en el presente documento, en algunas realizaciones, cada uno del primer disolvente orgánico y del segundo disolvente orgánico es independientemente un alcohol C<sub>1-4</sub>, un alcohol C<sub>1-4</sub>-agua, acetona, éter dietílico, isopropil éter, éter de petróleo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, ciclopentano, ciclohexano, *n*-hexano, un haloalcano C<sub>1-4</sub>, acetato de etilo, trifluoroetanol, 2-metoxietanol, 1,2-dimetoxietano, 2-metoxietil éter, *N,N*-dimetil formamida, *N*-metilpirrolidona, o una combinación de los mismo. En otras realizaciones, cada uno del primer disolvente orgánico y del segundo disolvente orgánico es independientemente metanol, etanol, *n*-propanol, *i*-propanol, *n*-butanol, *terc*-butanol, una mezcla etanol-agua a una relación de volumen de 10:90 a 90:10, una mezcla etanol-agua a una relación de volumen de 50:50, acetona, tetrahidrofurano, *N*-metilpirrolidona, trifluoroetanol, 2-metoxietanol, 1,2-dimetoxietano, 2-metoxietil éter, acetato de etilo, glicol, *N,N*-dimetilformamida, o una combinación de los mismos.

30 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método uno divulgado en el presente documento, la halogenación de la etapa (B) se realiza en un tercer disolvente orgánico, en algunas realizaciones, el tercer disolvente orgánico es uno o más alcoholes C<sub>1-4</sub>, uno o más haloalcanos C<sub>1-4</sub>, acetonitrilo, isopropil éter, éter de petróleo, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, o una combinación de los mismos. En otras realizaciones, el tercer disolvente orgánico es diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, acetonitrilo, isopropil éter, éter de petróleo, tetrahidrofurano, metanol, etanol, propanol, *i*-propanol, *n*-butanol, *terc*-butanol, acetato de etilo, acetona, o una combinación de los mismos.

40 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, el método uno divulgado en el presente documento, en algunas realizaciones, la reacción de halogenación de la etapa (B) se realiza en presencia de un agente de halogenación, y en la que el agente de halogenación es *N*-bromosuccinimida, *N*-clorosuccinimida, *N*-yodosuccinimida, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, o 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína, o una combinación de las mismas.

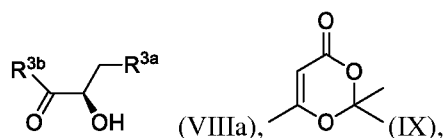
50 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, el método uno divulgado en el presente documento, en algunas realizaciones, la base usada en la etapa (C) se forma haciendo reaccionar litio, sodio, o potasio, o una combinación de los mismos, con un alcohol C<sub>1-4</sub>.

55 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, el método uno divulgado en el presente documento, en algunas realizaciones, el alcohol C<sub>1-4</sub> para formar la base usada en la etapa (C) mediante la reacción con litio, sodio, o potasio, o una combinación de los mismos, es metanol, etanol, propanol, *i*-propanol, *n*-butanol, *i*-butanol, o *terc*-butanol.

60 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, el método uno divulgado en el presente documento, cada uno del litio, sodio y potasio o una combinación de los mismos para formar una base usada en la etapa (C) por reacción con un alcohol C<sub>1-4</sub> se aplica independientemente en una cantidad, en algunas realizaciones, la cantidad es de 0,1 equivalentes a 10 equivalentes por 1 equivalente por mol de un compuesto de Fórmula (VIIa), Fórmula (VIIa-1), o Fórmula (VIIa-2). En otras realizaciones, la cantidad es de 2 equivalentes a 6 equivalentes por 1 equivalente

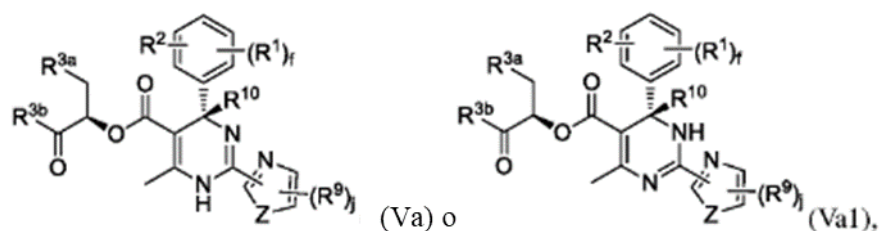
por mol de un compuesto de Fórmula (VIIa), Fórmula (VIIa-1), o Fórmula (VIIa-2). En otras realizaciones adicionales, la cantidad es de 2,5 equivalentes a 6 equivalentes por 1 equivalente por mol de un compuesto de Fórmula (VIIa), Fórmula (VIIa-1), o Fórmula (VIIa-2). En otras realizaciones más, la cantidad es 0,1, 0,5, 1, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 equivalentes por 1 equivalente por mol de un compuesto de Fórmula (VIIa), Fórmula (VIIa-1), o Fórmula (VIIa-2).

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, el método uno divulgado en el presente documento, en algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IVa) en la etapa (A) se prepara según un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VIIIa) con un compuesto de Fórmula (IX),



en la que R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son como se definen en el presente documento.

En un aspecto, se proporciona en el presente documento un intermedio que comprende un compuesto de dihidropirimidina que tiene la Fórmula (Va), o un tautómero del mismo que tiene la Fórmula (Va1), o una sal del mismo, o una combinación del mismo,



en la que cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente F, Cl, o Br;

R<sup>3b</sup> es etoxi;

R<sup>3a</sup> es H;

cada R<sup>9</sup> es independientemente H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)-N(R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>), o -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>;

cada R<sup>7a</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>; o R<sup>7a</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, grupo heterociclilo C<sub>2-9</sub>, o -(C=O)-;

cada R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub>, amino-C<sub>1-4</sub>-alquilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-S(=O)<sub>q</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo C<sub>1-9</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo C<sub>2-9</sub>, aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroaril C<sub>1-9</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclil C<sub>2-9</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclil C<sub>2-9</sub>-S(=O)<sub>q</sub>, heteroaril C<sub>1-9</sub>-S(=O)<sub>q</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-S(=O)<sub>q</sub>, aril C<sub>6-10</sub>-S(=O)<sub>q</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-H, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OC(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-H;

cada m es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

R<sup>10</sup> es H o deuterio;

f es 1, 2, 3 o 4;

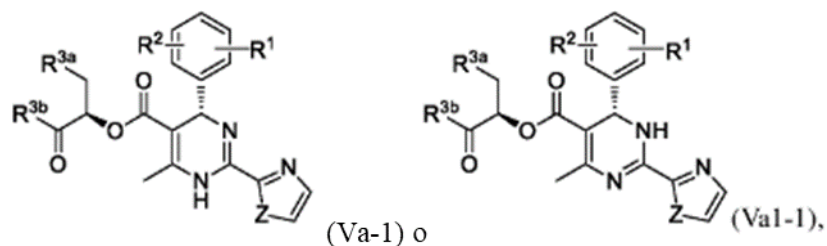
j es 0, 1, o 2;

Z es -O-, -S-, -S(=O)<sub>t</sub>, o -N(R<sup>4</sup>)-;

t es 0, 1 o 2; y

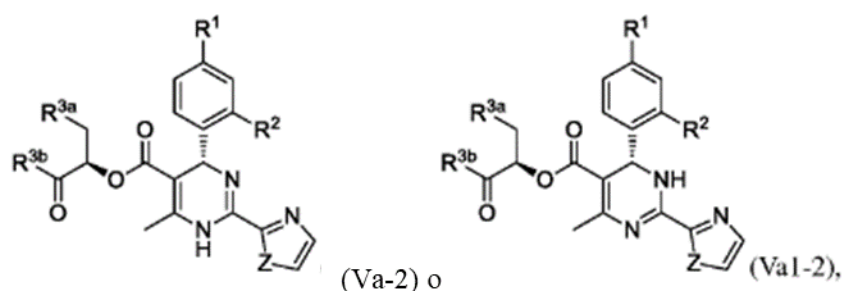
R<sup>4</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un intermedio que tiene la Fórmula (Va-1), o un tautómero del mismo que tiene la Fórmula (Va1-1), o una sal del mismo, o una combinación del mismo,



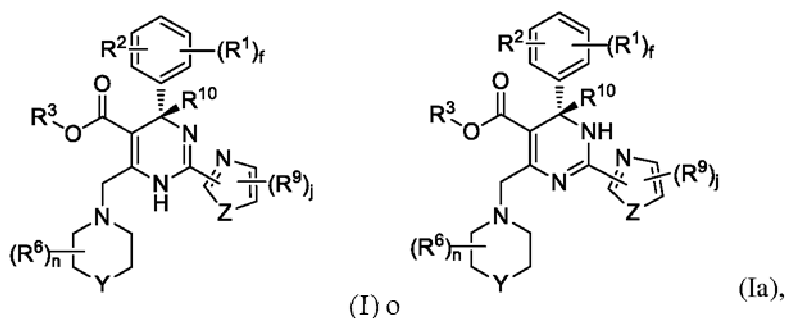
en la que  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $Z$  son como se definen en el presente documento.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un intermedio que tiene la Fórmula (Va-2), o un tautómero del mismo que tiene la Fórmula (Va1-2), o una sal del mismo, o una combinación del mismo,



10 en la que  $R^1$  es F o Cl; y  $R^2$  es Cl o Br;  
 $Z$  es -O-, -S- o -N(CH<sub>3</sub>)-;  
 $R^{3b}$  es etoxi; y  
 $R^{3a}$  es H.

15 En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un proceso para preparar un compuesto de dihidropirimidina que tiene la Fórmula (I), o un tautómero del mismo que tiene la Fórmula (Ia), o una combinación de los mismos, (tal como el método dos representado gráficamente en el esquema 2),



20 en la que cada  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente F, Cl, o Br;  
 $R^3$  es alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 $Z$  es -O-, -S-, -S(=O)<sub>t</sub>-, o -N(R<sup>4</sup>)-;  
 $Y$  es -O-, -S-, -S(=O)<sub>t</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- o -N(R<sup>5</sup>)-;  
 cada  $t$  y  $q$  es independientemente 0, 1 o 2;  
 25 cada  $R^4$  y  $R^5$  es independientemente H, o alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 cada  $R^6$  es independientemente H, deuterio, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, nitro, triazolilo, tetrazilo, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OH, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>t</sub>N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>q</sub>OR<sup>8a</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>q</sub>N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)-R<sup>8</sup>, o -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)N(R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>);  
 30 cada  $R^{7a}$  y  $R^7$  es independientemente H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>; o  $R^{7a}$  y  $R^7$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, grupo heterocíclico C<sub>2-9</sub>, o -(C=O)-;  
 cada  $R^8$  y  $R^{8a}$  es independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub>, amino-C<sub>1-4</sub>-alquilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-S(=O)<sub>q</sub>-, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo C<sub>1-9</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterocíclico C<sub>2-9</sub>, aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroaril C<sub>1-9</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-

alquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclil C<sub>2-9</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclil C<sub>2-9</sub>-S(=O)<sub>q</sub><sup>-</sup>, heteroaril C<sub>1-9</sub>-S(=O)<sub>q</sub><sup>-</sup>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-S(=O)<sub>q</sub><sup>-</sup>, aril C<sub>6-10</sub>-S(=O)<sub>q</sub><sup>-</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-H, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OC(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-H; cada R<sup>9</sup> es independientemente H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilitio C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)-N(R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>), o -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>;

R<sup>10</sup> es H o deuterio;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

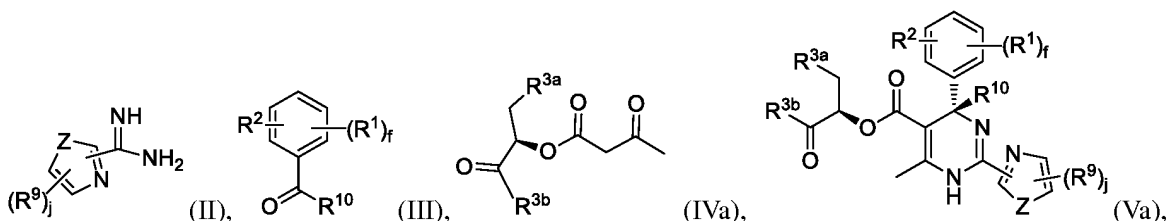
cada m es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

f es 1, 2, 3 o 4; y

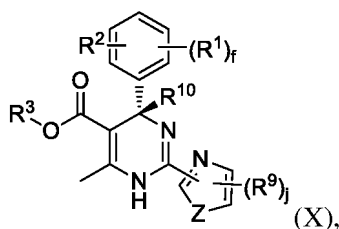
j es 0, 1, o 2;

en el que el proceso comprende las etapas de:

etapa (1): hacer reaccionar un compuesto de amidina de Fórmula (II), o una sal del mismo con un compuesto aldehído de Fórmula (III) y un compuesto de Fórmula (IVa) para obtener un compuesto (Va) en el que la etapa (1) comprende además una etapa de enfriamiento del compuesto resultante de Fórmula (Va) de la etapa (1) para obtener un compuesto sólido de Fórmula (Va) a una temperatura de enfriamiento de -40 °C a 40 °C (de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la reacción de la etapa (A) puede ser, pero sin limitación, una reacción en un único recipiente),

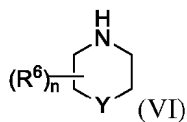


etapa (2): formar un compuesto de Fórmula (X) a partir de un compuesto de Fórmula (Va) por medio de una transesterificación, y la transesterificación puede realizarse en presencia de una base,

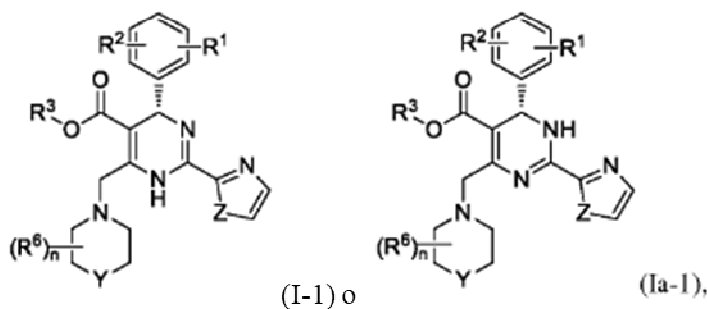


en la que R<sup>3b</sup> es etoxi; y R<sup>3a</sup> es H;

etapa (3): halogenar el compuesto de Fórmula (X) para formar un haluro; y después hacer reaccionar el haluro con un compuesto de Fórmula (VI), o una sal del mismo para obtener un compuesto de Fórmula (I) o de Fórmula (Ia).



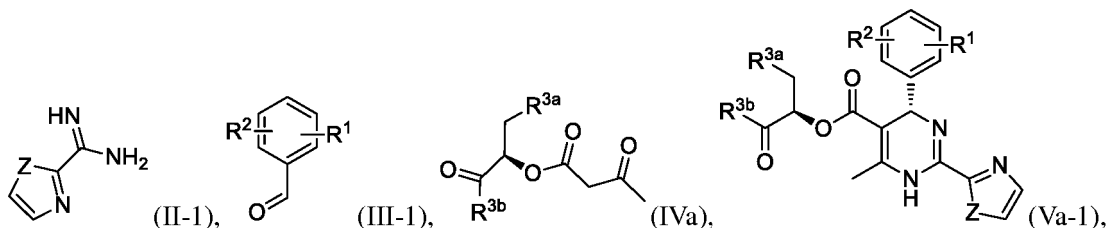
En otras realizaciones, el compuesto de dihidropirimidina que tiene la Fórmula (I-1), o un tautómero del mismo que tiene la Fórmula (Ia-1),



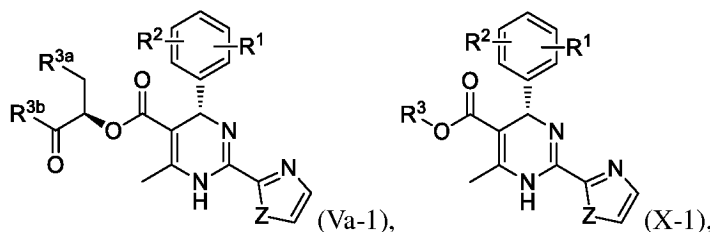
5 en la que cada  $R^6$  es independientemente H, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , nitro, triazolilo, tetrazilo,  $-(CR^{7a})_m-OH$ ,  $-(CR^{7a})_m-C(=O)O-R^8$ ,  $-(CR^{7a})_t-N(R^{8a})_2$ ,  $-S(=O)_qOR^{8a}$ ,  $-(CR^{7a})_m-S(=O)_qN(R^{8a})_2$ ,  $-(CR^{7a})_m-C(=O)O-(CR^{7a})_m-OC(=O)O-R^8$ ,  $-(CR^{7a})_m-C(=O)O-(CR^{7a})_m-OC(=O)-R^8$ ,  $-(CR^{7a})_m-C(=O)O-(CR^{7a})_m-C(=O)O-R^8$ ,  $-(CR^{7a})_m-OC(=O)-R^8$ , o  $-(CR^{7a})_m-C(=O)N(R^{8a})_2$ ; cada  $R^{7a}$  y  $R^7$  es independientemente H, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_m-OH$ , o  $-(CH_2)_m-C(=O)O-R^8$ ; y cada  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Z$ ,  $n$ ,  $Y$ ,  $m$ ,  $c$ ,  $R^{8a}$ ,  $t$  y  $R^8$  es como se define en el presente documento;

10 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, el método dos para preparar el compuesto de dihidropirimidina ópticamente puro que tiene la Fórmula (I-1), o un tautómero del mismo que tiene la Fórmula (Ia-1), comprende las etapas de:

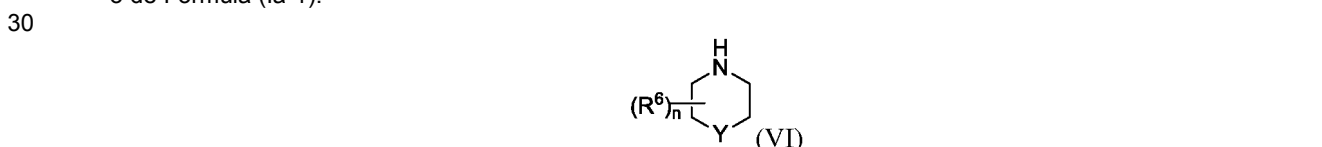
15 etapa (1): hacer reaccionar un compuesto de amidina de Fórmula (II-1), o una sal del mismo con un compuesto de aldehído de Fórmula (III-1) y el compuesto de Fórmula (IVa) para obtener un compuesto (Va-1) (de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la reacción de la etapa (A) puede ser una reacción en un único recipiente).



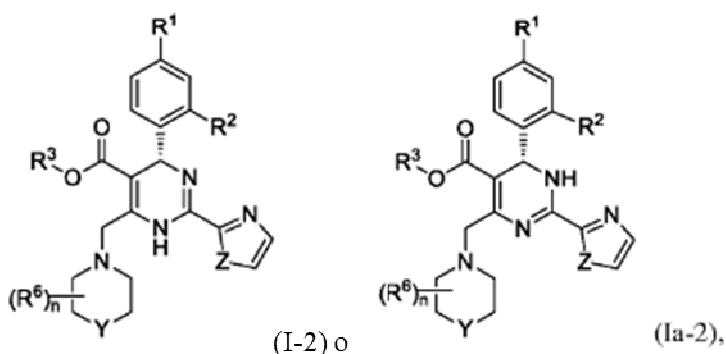
20 etapa (2): formar un compuesto de Fórmula (X-1) a partir de un compuesto de Fórmula (Va-1) por medio de una transesterificación, en la que la transesterificación puede realizarse en presencia de una base,



25 en la que  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son como se definen en el presente documento;  
 etapa (3): halogenar el compuesto de Fórmula (X-1) para formar un haluro; y después hacer reaccionar el intermedio con un compuesto de Fórmula (VI), o una sal del mismo para obtener un compuesto de Fórmula (I-1) o de Fórmula (Ia-1).



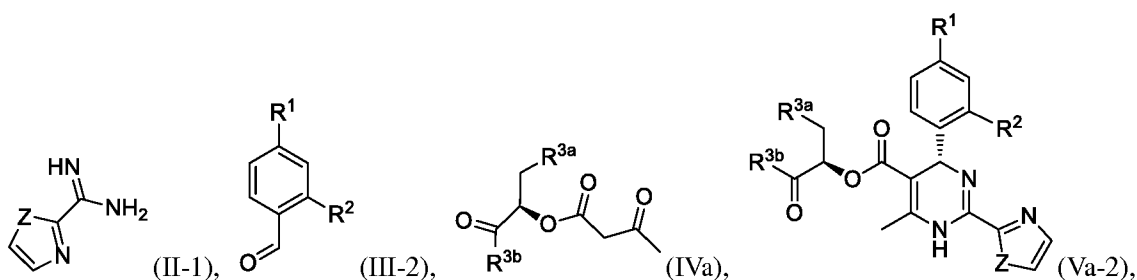
35 En otras realizaciones, el compuesto de dihidropirimidina que tiene la Fórmula (I-2), o un tautómero del mismo que tiene la Fórmula (Ia-2),



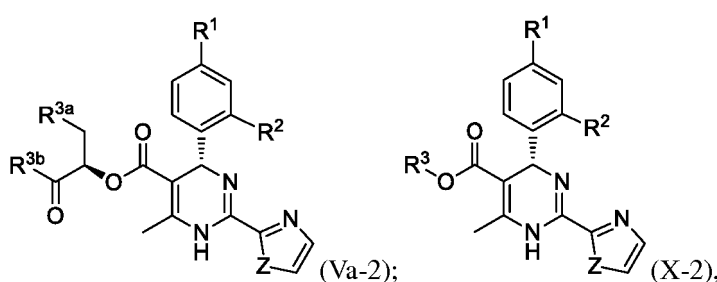
en la que R<sup>1</sup> es F o Cl; y R<sup>2</sup> es Cl o Br; R<sup>3</sup>, Z, n, Y y R<sup>6</sup> son como se definen en el presente documento;

5 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, el método dos para preparar el compuesto de dihidropirimidina que tiene la Fórmula (I-2), o un tautómero del mismo que tiene la Fórmula (Ia-2), comprende las etapas de:

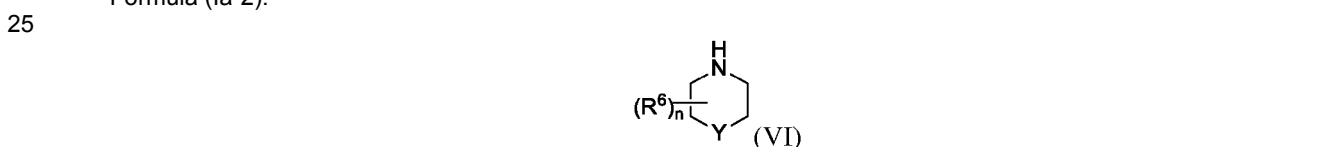
10 etapa (1): hacer reaccionar un compuesto de amidina de Fórmula (II-1), o una sal del mismo con un compuesto de aldehído de Fórmula (III-2) y el compuesto de Fórmula (IVa) para obtener un compuesto (Va-2) (de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la reacción de la etapa (A) puede ser una reacción en un único recipiente),



15 etapa (2): formar un compuesto de Fórmula (X-2) a partir de un compuesto de Fórmula (Va-2) por medio de una transesterificación, en la que la transesterificación puede realizarse en presencia de una base,



20 en la que R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son como se definen en el presente documento;  
 etapa (3): halogenar el compuesto de Fórmula (X-2) para formar un haluro; y después hacer reaccionar el haluro con un compuesto de Fórmula (VI), o una sal del mismo para obtener un compuesto de Fórmula (I-2) o de Fórmula (Ia-2).



30 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método dos divulgado en el presente documento, en algunas realizaciones, el R<sup>3</sup> es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, o butilo; Z es -O-, -S- o -N(CH<sub>3</sub>)-; Y es -O-, -S-, -S(=O)<sub>2</sub>, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; cada R<sup>6</sup> es independientemente H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, nitro, triazolilo, tetrazilo, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OH, -S(=O)<sub>q</sub>OR<sup>8a</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>q</sub>N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>,

$-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l\text{-N}(\text{R}^{8a})_2$ ,  $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-C(=O)OR}^8$ ,  $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-C(=O)O-(CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-OC(=O)O-R}^8$ ,  $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-C(=O)O-(CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-OC(=O)-R}^8$ ,  $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-C(=O)O-(CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-C(=O)O-R}^8$ ,  $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-OC(=O)-R}^8$  o  $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m\text{-C(=O)N(R}^8\text{R}^{8a})$ ; cada  $\text{R}^{7a}$  y  $\text{R}^7$  es independientemente H, metilo, etilo, trifluorometilo,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$ , o  $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)O-R}^8$ ; cada  $\text{R}^8$  y  $\text{R}^{8a}$  es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, aminometilo, metoxi, alquil  $\text{C}_{1-4}\text{-S(=O)}_2$ -, fenilo, piridilo, tiazolilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, piridazinilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piranilo, triazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropil-S(=O)<sub>2</sub>-, ciclobutil-S(=O)<sub>2</sub>-, ciclopentil-S(=O)<sub>2</sub>-, ciclohexil-S(=O)<sub>2</sub>-, naftil-S(=O)<sub>2</sub>-, fenil-S(=O)<sub>2</sub>-,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)O-(CH}_2)_m\text{-H}$ , o  $-(\text{CH}_2)_m\text{-OC(=O)-(CH}_2)_m\text{-H}$ ;  $\text{R}^{3b}$  es etoxi; y  $\text{R}^{3a}$  es H.

10 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método dos divulgado en el presente documento, la reacción en la etapa (1) se realiza a una temperatura de 25 °C a 154 °C. En algunas otras realizaciones, la reacción en la etapa (1) se realiza a una temperatura de 60 °C a 100 °C.

15 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método dos divulgado en el presente documento, la etapa (1) comprende además la etapa de enfriar el compuesto resultante (Va) de la etapa (1) para obtener un compuesto sólido (Va) a una temperatura de enfriamiento de -40 °C a 40 °C. En otras realizaciones, la temperatura de enfriamiento es de 25 °C a 40 °C. En algunas realizaciones, el enfriamiento se realiza durante un periodo de 0 hora a 24 horas. En algunas otras realizaciones, el enfriamiento se realiza desde 1 minuto a 24 horas. En otras realizaciones adicionales, el enfriamiento se realiza de 1 hora a 8 horas.

20 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método dos divulgado en el presente documento, el compuesto de amidina de Fórmula (II) reacciona con el compuesto de aldehído de Fórmula (III) y el compuesto de Fórmula (IVa) en un primer disolvente orgánico. En algunas realizaciones, el primer disolvente orgánico se aplica en una cantidad de 0 equivalentes a 80 equivalentes por 1 equivalente en peso del compuesto de amidina de Fórmula (II), o una sal del mismo. En algunas otras realizaciones, el primer disolvente orgánico se aplica en una cantidad de 1 equivalentes a 20 equivalentes por 1 equivalente en peso del compuesto de amidina de Fórmula (II), o una sal del mismo.

30 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método dos divulgado en el presente documento, la etapa (1) comprende además la etapa de purificar el compuesto sólido (Va). En algunas realizaciones, el compuesto sólido de Fórmula (Va) se purifica por al menos uno de los siguientes métodos: (1) trituración; (2) recristalización; (3) lavado.

35 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la purificación se realiza en un segundo disolvente orgánico. En algunas realizaciones, el segundo disolvente orgánico se aplica en una cantidad de 2 equivalentes a 20 equivalentes por 1 equivalente en peso del compuesto de amidina de Fórmula (II) o una sal del mismo.

40 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método dos divulgado en el presente documento, la trituración se realiza a una temperatura de -20 °C a 50 °C. En algunas realizaciones, la trituración se realiza a una temperatura de 0 °C a 40 °C.

45 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método dos divulgado en el presente documento, la recristalización comprende un proceso de cristalización a una temperatura de -30 °C a 40 °C. En algunas realizaciones, el proceso de cristalización se realiza a una temperatura de 0 °C a 40 °C. En algunas realizaciones, la recristalización comprende un proceso de cristalización de 1 hora a 20 horas. En algunas otras realizaciones, la recristalización comprende un proceso de cristalización de 1 hora a 10 horas.

50 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método dos divulgado en el presente documento, el lavado se realiza a una temperatura de 0 °C a 30 °C.

55 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método dos divulgado en el presente documento, en algunas realizaciones, cada uno del primer disolvente orgánico y del segundo disolvente orgánico es independientemente un alcohol  $\text{C}_{1-4}$ , un alcohol  $\text{C}_{1-4}$ -agua, acetona, éter dietílico, isopropil éter, éter de petróleo, tetrahydrofurano, acetonitrilo, ciclopentano, ciclohexano, *n*-hexano, un disolvente de haloalcano  $\text{C}_{1-4}$ , acetato de etilo, trifluoroetanol, 2-metoxietanol, 1,2-dimetoxietano, 2-metoxietil éter, *N,N*-dimetil formamida, *N*-metilpirrolidona, o una combinación de los mismo. En algunas otras realizaciones, cada uno del primer disolvente orgánico y del segundo disolvente orgánico es independientemente metanol, etanol, *n*-propanol, *i*-propanol, *n*-butanol, *terc*-butanol, una mezcla etanol-agua a una relación de volumen de 10:90 a 90:10, una mezcla etanol-agua a una relación de volumen a partir de 50:50, acetona, tetrahydrofurano, *N*-metilpirrolidona, trifluoroetanol, 2-metoxietanol, 1,2-dimetoxietano, 2-metoxietil éter, acetato de etilo, glicol, *N,N*-dimetilformamida, o una combinación de los mismos.

60 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método dos divulgado en el presente documento, en algunas realizaciones, la base usada en la etapa (2) se forma haciendo reaccionar litio, sodio, o potasio, o una combinación de los mismos, con un alcohol  $\text{C}_{1-4}$ .

65 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método dos divulgado en el presente



documento, en algunas realizaciones, el alcohol C<sub>1-4</sub> para formar la base usada en la etapa (2) mediante la reacción con litio, sodio, o potasio, o una combinación de los mismos, es metanol, etanol, propanol, *i*-propanol, *n*-butanol, *i*-butanol, o *terc*-butanol.

5 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método dos divulgado en el presente documento, cada uno del litio, sodio y potasio o una combinación de los mismos para formar la base usada en la etapa (2) por reacción con un alcohol C<sub>1-4</sub> se aplica independientemente en una cantidad, en algunas realizaciones, la cantidad es de 0,5 equivalentes a 10 equivalentes por 1 equivalente por mol de un compuesto de Fórmula (Va), Fórmula (Va-1), o Fórmula (Va-2). En otras realizaciones, la cantidad es de 2 equivalentes a 8 equivalentes por 1  
10 equivalente por mol de un compuesto de Fórmula (Va), Fórmula (Va-1), o Fórmula (Va-2). En otras realizaciones adicionales, la cantidad es de 2,5 equivalentes a 8 equivalentes por 1 equivalente por mol de un compuesto de Fórmula (Va), Fórmula (Va-1), o Fórmula (Va-2). En otras realizaciones más, la cantidad es 0,5, 1, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 equivalentes por 1 equivalente por mol de un compuesto de Fórmula (Va), Fórmula (Va-1), o Fórmula (Va-2).

15 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método dos divulgado en el presente documento, la reacción de halogenación en la etapa (3) se realiza en un cuarto disolvente orgánico, en algunas realizaciones, el cuarto disolvente orgánico es uno o más alcoholes C<sub>1-4</sub>, uno o más haloalcanos C<sub>1-4</sub>, acetato de etilo, acetonitrilo, isopropil éter, éter de petróleo, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, acetona, o una combinación de los  
20 mismos. En otras realizaciones, el cuarto disolvente orgánico es diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, acetonitrilo, isopropil éter, éter de petróleo, tetrahidrofurano, metanol, etanol, propanol, *i*-propanol, *n*-butanol, *terc*-butanol, acetato de etilo, acetona, o una combinación de los mismos.

25 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, en el método dos divulgado en el presente documento, en algunas realizaciones, la reacción de halogenación de la etapa (2) se realiza en presencia de un agente de halogenación, y en la que el agente de halogenación es *N*-bromosuccinimida, *N*-clorosuccinimida, *N*-yodosuccinimida, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, o 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína, o una combinación de las mismas.

### 30 DEFINICIONES Y TERMINOLOGÍA GENERAL

El término "alquilo" o "alc-" o "grupo alquilo" tal como se utiliza de forma indistinta en el contexto de la presente invención, tal como alquilo, aminoalquilo, alquilamino, alquilitio o alcoxi, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado, de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. En el que, el grupo alquilo puede  
35 estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-10 átomos de carbono. En otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-6 átomos de carbono. En otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono. En otras realizaciones adicionales, el grupo alquilo contiene 1-3 átomos de carbono.

40 Algunos ejemplos no limitantes de los grupos alquilo incluyen, metilo (Me, -CH<sub>3</sub>), etilo (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), *n*-propilo (*n*-Pr, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), isopropilo (*i*-Pr, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), *n*-butilo (*n*-Bu, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), isobutilo (*i*-Bu, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), *sec*-butilo (*s*-Bu, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), *terc*-butilo (*t*-Bu, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), *n*-pentilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2- metil-1-butil (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), *n*-hexil (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-hexilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-hexilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-3-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), *n*-heptilo y *n*-octilo, etc.

50 El término "aminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-10</sub> de cadena lineal o ramificada sustituido con uno o más grupos amino. En algunas realizaciones, el grupo aminoalquilo se refiere a un grupo aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el grupo alquilo es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo aminoalquilo incluyen, 2-aminoetilo, 2-aminoisopropilo, aminopropilo, aminobutilo y aminohexilo, etc.

55 El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo unido a la parte restante de la molécula a través de un átomo de oxígeno, en el que el grupo alquilo es como se define en el presente documento. Salvo que se especifique otra cosa, el grupo alcoxi contiene 1-10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alcoxi contiene 1-6 átomos de carbono. En otras realizaciones, el grupo alcoxi contiene 1-4 átomos de carbono. En otras realizaciones adicionales, el grupo alcoxi contiene 1-3 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes del grupo alcoxi incluyen metoxi (MeO, -OCH<sub>3</sub>), etoxi (EtO, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), propoxi (*n*-PrO, *n*-propoxi, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), isopropoxi (*i*-PrO, *i*-propoxi, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), *n*-butoxi (*n*-BuO, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-metil-propoxi (*s*-BuO, *s*-butoxi, -OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-1-propoxi (*i*-BuO, *i*-butoxi, -OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), *terc*-butoxi (*t*-BuO, *t*-butoxi, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), *n*-pentoxi (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentoxi (-OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentoxi (-OCH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-2-butoxi (-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-butoxi (-OCH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-1-butoxi (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-1-butoxi (-OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) y *n*-hexiloxi (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), etc.

Los términos "haloalquilo", "haloalqueno" y "haloalcoxi" respectivamente se refieren a alquilo, alqueno o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. En el que el alquilo, alqueno y alcoxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes de estos grupos incluyen  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCHCl}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CHCl}_2$  y  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CHF}_2$ , etc.

5 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 dos radicales alquilo, respectivamente. En el que el grupo amino y el grupo alquilo son como se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, el radical alquilamino es un radical "alquilamino inferior" que tiene uno o dos grupos alquilo  $\text{C}_{1-6}$  unidos a un átomo de nitrógeno. En otras realizaciones, el radical alquilamino se refiere a un grupo alquilamino  $\text{C}_{1-4}$  inferior. En otras realizaciones adicionales, el radical alquilamino se refiere a un grupo alquilamino  $\text{C}_{1-3}$  inferior. Algunos ejemplos no limitantes de un radical alquilamino adecuado incluyen mono o dialquilamino. Algunos ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, metilamino, etilamino, isopropilamino, propilamino, *terc*-butilamino, *n*-butilamino, 1-metilpropilamino, *n*-pentilamino, *n*-hexilamino, *N,N*-dimetilamino y *N,N*-dietilamino, etc.

15 El término "alquiltio" se refiere a un radical que contiene un radical alquilo lineal o ramificado de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. En el que el grupo alquilo es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo alquiltio incluyen metiltio ( $\text{CH}_3\text{S}$ -) y etiltio, etc.

20 El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado monovalente o multivalente que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico. En el que, el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento. En algunas realizaciones, el cicloalquilo contiene de 3 a 12 átomos de carbono. En otras realizaciones adicionales, el cicloalquilo contiene de 3 a 8 átomos de carbono. En otras realizaciones más, el cicloalquilo contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, ciclohendecilo y cicloalquilo, etc.

30 El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un radical alquilo sustituido con uno o más radicales cicloalquilo, en el que el cicloalquilo y alquilo son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilpropilo, ciclobutilmetilo, ciclobutilletilo, ciclobutilpropilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclopentilpropilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo y ciclohexilpropilo, etc.

35 El término "cicloalquiloxi" o "cicloalcoxi" se refiere a un grupo cicloalquilo, unido a la parte restante de la molécula a través de un átomo de oxígeno. En el que el grupo cicloalquilo es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo cicloalquiloxi incluyen ciclopropoxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi, etc.

40 El término "cicloalquilamino" se refiere a un grupo amino que está sustituido con uno o dos radicales cicloalquilo. Algunos ejemplos no limitantes de dicho radical incluyen ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino y ciclohexilamino, etc. En algunas realizaciones, el cicloalquilo del grupo cicloalquilamino puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento.

45 El término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo saturado o insaturado, no aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico en que al menos un miembro del anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno. En el que, el grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento. Salvo que se especifique otra cosa, el grupo heterociclilo puede ser un carbono o nitrógeno unidos, y un grupo  $-\text{CH}_2-$  puede estar opcionalmente sustituido por un grupo  $-\text{C}(=\text{O})-$ . En el que, el azufre puede estar opcionalmente oxigenado a *S*-óxido y el nitrógeno puede estar opcionalmente oxigenado a *N*-óxido. En algunas realizaciones, el grupo heterociclilo puede ser un grupo heterociclilo  $\text{C}_{2-10}$ , que se refiere a un grupo heterociclilo que contiene 2 a 10 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, azufre y oxígeno. En otras realizaciones, el grupo heterociclilo puede ser un grupo heterociclilo  $\text{C}_{2-9}$ , que se refiere a un grupo heterociclilo que contiene 2 a 9 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, azufre y oxígeno. En otras realizaciones adicionales, el grupo heterociclilo puede ser un grupo heterociclilo  $\text{C}_{2-7}$ , que se refiere a un grupo heterociclilo que contiene 2 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, azufre y oxígeno. En otras realizaciones más, el grupo heterociclilo puede ser un grupo heterociclilo  $\text{C}_{2-5}$ , que se refiere a un grupo heterociclilo que contiene 2 a 5 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heterociclilo incluyen oxiranilo, tianilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrotienilo, dihidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropirimidinilo, oxazinanilo, tiomorfolinilo y piperazinilo, etc. Un grupo  $-\text{CH}_2-$  del grupo heterociclilo puede estar sustituido con  $-\text{C}(=\text{O})$ , algunos ejemplos no limitantes de dicho grupo incluyen 2-oxopirrolidinilo, 2-piperidinonilo, 3-morfolinonilo, 3-tiomorfolinonilo y oxotetrahidropirimidinilo, etc.

65 El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto de la molécula a través de un grupo alquilo, en el que el heterociclilo y alquilo son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes de dicho grupo incluyen pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, morfolinilmetilo y morfoliniletilo, etc.

El término "halógeno" se refiere a flúor(F), cloro(Cl), bromo(Br) o yodo(I).

El término "arilo" se refiere a sistemas de anillos carbocíclicos monocíclicos bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de seis a catorce miembros del anillo, o seis a doce miembros del anillo, o seis a diez miembros del anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático, en el que cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros del anillo y que tiene un único punto o multipunto de unión al resto de la molécula. en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con el sustituyente divulgado en el presente documento. El término "arilo" y "anillo aromático" se puede usar de forma indistinta en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo arilo incluyen fenilo, 2,3-dihidro-1*H*-indenilo, naftalenilo y antraceno, *etc.*

El término "arilalquilo" o "aralquilo" se refiere a un grupo arilo unido al resto de la molécula a través de un grupo alquilo, en el que el arilo y alquilo son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes de dicho grupo incluyen bencilo, feniletilo y naftalenilmetilo, *etc.*

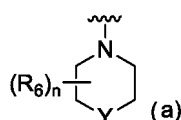
El término "arilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con uno o dos grupos arilo. Algunos ejemplos no limitantes de dicho grupo incluyen *N*-fenilamino. En algunas realizaciones, el grupo arilo del arilamino puede sustituirse adicionalmente.

El término "heteroarilo" se refiere a sistemas de anillos carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a doce miembros del anillo, o cinco a diez miembros de anillo, o cinco a seis miembros del anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático, y en el que al menos un miembro del anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y en el que cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros del anillo y que tiene un punto único o multipunto de unión al resto de la molécula. El término "heteroarilo" y "anillo heteroaromático" o "compuesto heteroaromático" se pueden usar de forma indistinta en el presente documento. En otras realizaciones, el grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo C<sub>1-9</sub>, que se refiere a un grupo heteroarilo que contiene 1 a 9 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, azufre y oxígeno. En otras realizaciones, el grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo C<sub>1-7</sub>, que se refiere a un grupo heteroarilo que contiene 1 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, azufre y oxígeno. En otras realizaciones adicionales, el grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo C<sub>1-6</sub>, que se refiere a un grupo heteroarilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, azufre y oxígeno. En otras realizaciones, el grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo C<sub>1-5</sub>, que se refiere a un grupo heteroarilo que contiene 1 a 5 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, azufre y oxígeno. En otras realizaciones adicionales, el grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo C<sub>1-4</sub>, que se refiere a un grupo heteroarilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, azufre y oxígeno. En otras realizaciones más, el grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo C<sub>1-3</sub>, que se refiere a un grupo heteroarilo que contiene 1 a 3 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Algunos ejemplos no limitantes de dicho grupo incluyen furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piranilo y triazinilo, *etc.*, y también incluyen los siguientes anillos biciclo, pero no se limitan a: benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, oxoindolilo, indolinilo, imidazopiridilo, pirazopiridilo, pirazopirimidinilo, quinolilo, isoquinolilo y quinazolinilo, *etc.* El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento.

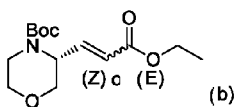
El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto de la molécula a través de un grupo alquilo, en el que el heteroarilo y alquilo son como se definen en el presente documento. El grupo "heteroarilalquilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes de dicho grupo incluyen piridilmetilo, pirroliletilo y quinolilmetilo, *etc.*

El término "comprende" es una expresión abierta, esto significa que comprende los contenidos divulgados en el presente documento, pero que no excluyen otros contenidos.

Además, salvo que se indique otra cosa, la frase "cada...es independientemente" se usa de forma indistinta con la frase "cada (de)...y...es independientemente". Debe entenderse de forma amplia que las opciones específicas expresadas por el mismo símbolo están independientemente entre sí en diferentes radicales; o las opciones específicas expresadas por el mismo símbolo están independientemente entre sí en los mismos radicales. Tal como la Fórmula (a), múltiples *n* están independientemente entre sí, múltiples R<sup>6</sup> están independientemente entre sí,



Como se describe en el presente documento, un sistema que contiene un grupo formado conectando un doble enlace con un enlace ondulado indica que este es una configuración (Z) o (E), o una combinación de los mismos.



El disolvente utilizado para la reacción de la invención no está particularmente restringido, cualquier disolvente está contenido en la invención siempre que pueda disolver el material de partida en una determinada extensión y no inhíba la reacción. Además, muchas modificaciones similares en la técnica, sustituciones en el mismo objeto, o disolvente, composición de disolvente y la composición del disolvente con diferentes proporciones que son equivalentes a las descritas en la invención, se consideran incluidas en la presente invención. En el que el disolvente podrían ser alcoholes, mezclas de alcohol-agua, éteres, halohidrocarburos, ésteres, cetonas, hidrocarburos aromáticos, alcanos, acetonitrilo, trifluoroetanol, *N,N*-dimetil formamida (DMF), *N*-metilpirrolidona (NMP), o una combinación de los mismos. Tal como metanol, etanol, *n*-propanol, *i*-propanol, *n*-butanol, *i*-butanol, una mezcla de etanol-agua en una relación volumétrica de 50:50, trifluoroetanol, *terc*-butanol, éter de petróleo, *n*-pentano, *n*-hexano, *n*-heptano, ciclohexano, isopropil éter, DMF, tetrahidrofurano, éter etílico, dioxano, metil *terc* butil éter (MTBE), 1,2-dimetoxietano, NMP, 2-metoxietanol, 1,2-dimetoxietano, dietilenglicol dimetil éter, trietilenglicol dimetil éter, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetraclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetona, butanona, benceno, tolueno, xileno o una combinación de los mismos.

La cantidad de agua en el disolvente no está particularmente restringida. Siempre que el disolvente contenga una determinada cantidad de agua se puede usar en la reacción divulgada en el presente documento, que se considera que está incluida en la presente invención. La cantidad de agua en el disolvente es aproximadamente menor de 0,05 %, menor del 0,1 %, menor del 0,2 %, menor del 0,5 %, menor del 5 %, menor del 10 %, menor del 25 %, menor del 30 %, o 0 %.

El disolvente utilizado para la recristalización de la invención no está particularmente restringido, cualquier disolvente está contenido en la invención siempre que pueda disolver el producto en bruto y el producto cristalino pueda precipitar en determinadas condiciones. Además, muchas modificaciones similares en la técnica, sustituciones en el mismo objeto, o disolvente, composición de disolvente y la composición del disolvente con diferentes proporciones que son equivalentes a las descritas en la invención, se consideran incluidas en la presente invención. En el que el disolvente podrían ser alcoholes, mezclas de alcohol-agua, éteres, alcanos, halohidrocarburos, ésteres, cetonas, hidrocarburos aromáticos, acetonitrilo, *N,N*-dimetil formamida (DMF), *N*-metilpirrolidona (NMP), o una combinación de los mismos. Tal como metanol, etanol, *n*-propanol, *i*-propanol, *n*-butanol, *i*-butanol, *terc*-butanol, trifluoroetanol, una mezcla de etanol-agua en una relación volumétrica de 50:50, éter de petróleo, *n*-pentano, *n*-hexano, *n*-heptano, ciclohexano, DMF, tetrahidrofurano, éter etílico, isopropil éter, dioxano, metil *terc* butil éter (MTBE), 1,2-dimetoxietano, NMP, 2-metoxietanol, 1,2-dimetoxietano, dietilenglicol dimetil éter, trietilenglicol dimetil éter, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetraclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetona, butanona, benceno, tolueno, xileno o una combinación de los mismos.

Se incluye cualquier temperatura en la presente invención siempre que sea aplicable para la reacción en un único recipiente. Además, muchas modificaciones similares en la técnica, sustituciones en el mismo objeto, o temperatura y temperatura objetivo que son equivalentes a las descritas en la invención, se consideran incluidas en la presente invención. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción en un único recipiente es de aproximadamente la temperatura ambiente (normalmente 25 °C) a 154 °C. La reacción se realiza a baja temperatura al comienzo o en la etapa anterior, tras aumentar la temperatura, la reacción se realiza a una temperatura superior, que puede ser de aproximadamente 25 °C al punto de ebullición del disolvente, de aproximadamente 30 °C al punto de ebullición del disolvente, de aproximadamente 25 °C a 154 °C, o de aproximadamente 30 °C a 154 °C.

Se incluye cualquier temperatura en la presente invención siempre que sea aplicable para el enfriamiento tras una reacción en un único recipiente. Además, muchas modificaciones similares en la técnica, sustituciones en el mismo objeto, o temperatura y temperatura objetivo que son equivalentes a las descritas en la invención, se consideran incluidas en la presente invención. En algunas realizaciones, la temperatura de enfriamiento es aproximadamente de -80 °C a 60 °C. Después que se ha completado la reacción en un único recipiente, el enfriamiento de la mezcla de reacción se realiza a una temperatura mayor, puede ser desde el punto de ebullición del disolvente a 60 °C, desde el punto de ebullición del disolvente a 40 °C, desde el punto de ebullición del disolvente a 30 °C, desde el punto de ebullición del disolvente a 25 °C, desde el punto de ebullición del disolvente a 0 °C, desde el punto de ebullición del disolvente a -10 °C, desde el punto de ebullición del disolvente a -15 °C, desde el punto de ebullición del disolvente a -20 °C, desde el punto de ebullición del disolvente a -40 °C, desde el punto de ebullición del disolvente a -50 °C, o el punto de ebullición del disolvente a -80 °C, y puede ser desde aproximadamente 60 °C a -20 °C, desde aproximadamente 50 °C a -20 °C, desde aproximadamente 40 °C a 10 °C, desde aproximadamente 30 °C a 10 °C, o desde aproximadamente la temperatura ambiente (normalmente 25 °C) a 10 °C. El enfriamiento de la mezcla de reacción en la última etapa se realiza a una temperatura inferior, puede ser desde aproximadamente -80 °C a aproximadamente 10 °C, desde aproximadamente -60 °C a aproximadamente 10 °C, desde aproximadamente -40 °C a aproximadamente 10 °C, desde aproximadamente -20 °C a aproximadamente 10 °C, o desde aproximadamente -10 °C a aproximadamente 10 °C, desde aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C.

Se incluye cualquier temperatura en la presente invención siempre que pueda ser aplicable para el proceso de cristalización de la recristalización. Además, muchas modificaciones similares en la técnica, sustituciones en el mismo objeto, o temperatura y temperatura objetivo que son equivalentes a las descritas en la invención, se consideran incluidas en la presente invención. En algunas realizaciones, la temperatura de cristalización es

5 aproximadamente de -80 °C a 60 °C. Después, todo el producto en bruto se disuelve completamente, la cristalización es a una temperatura superior, puede ser desde el punto de ebullición del disolvente a 60 °C, desde el punto de ebullición del disolvente a 50 °C, desde el punto de ebullición del disolvente a 40 °C, desde el punto de ebullición del disolvente a 30 °C, desde el punto de ebullición del disolvente a 25 °C, desde el punto de ebullición del disolvente a 0 °C, desde el punto de ebullición del disolvente a -10 °C, desde el punto de ebullición del disolvente a -

10 15 °C, desde el punto de ebullición del disolvente a -20 °C, desde el punto de ebullición del disolvente a -30 °C, desde el punto de ebullición del disolvente a -40 °C, desde el punto de ebullición del disolvente a -50 °C, o el punto de ebullición del disolvente a -80 °C, y puede ser desde aproximadamente 60 °C a -20 °C, desde aproximadamente 50 °C a -20 °C, desde aproximadamente 40 °C a 10 °C, desde aproximadamente 30 °C a 10 °C, o desde aproximadamente la temperatura ambiente (normalmente 25 °C) a 10 °C. La cristalización en la última etapa es a una temperatura inferior, puede ser desde aproximadamente -80 °C a aproximadamente 10 °C, desde aproximadamente -60 °C a aproximadamente 10 °C, desde aproximadamente -40 °C a aproximadamente 10 °C, desde aproximadamente -20 °C a aproximadamente 10 °C, desde aproximadamente -10 °C a aproximadamente 10 °C, o desde aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C.

20 Se incluye cualquier agente halogenante en la presente invención siempre que sea aplicable para la reacción halogenante. Por ejemplo, *N*-bromosuccinimida (NBS), *N*-clorosuccinimida (NCS), *N*-yodosuccinimida (NIS), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína, yodometano, etc., o una combinación de las mismas.

25 La base utilizada en la presente invención puede ser una base orgánica o una base inorgánica. La base orgánica puede ser trietilamina, trimetilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina o una combinación de las mismas; y puede ser también una base formada haciendo reaccionar un disolvente orgánico con un metal alcalino. El metal alcalino comprende litio, sodio y potasio, o una combinación de los mismos. El disolvente orgánico puede ser uno o más alcoholes, o una combinación de los mismos. Los alcoholes incluyen, aunque no de forma

30 limitativa, metanol, etanol, propanol, *i*-propanol, *n*-butanol, *i*-butanol, *terc*-butanol y una combinación de los mismos. Las bases inorgánicas incluyen, aunque no de forma limitativa, hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos, alcóxidos de metales alcalinos, alcóxidos de metales alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinotérreos y amoniaco. En algunas realizaciones, la base inorgánica es amoniaco, hidróxido sódico, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido potásico, hidróxido de litio,

35 carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de litio, *terc*-butóxido sódico, isopropóxido sódico *terc*-butóxido de potasio.

Después la reacción continúa en una determinada extensión en la presente invención, de tal manera que se consume la materia prima más de un 20 %, más de un 30 %, más de un 40 %, más de un 50 %, más de un 70 %, más de un 80 %, más de un 90 %, más de un 95 %, o completamente, vigilando que se está trabajando la mezcla de

40 reacción, tal como enfriándose, recogiendo, retirándose, filtrándose, separándose, purificándose o una combinación de los mismos. La reacción se puede vigilar mediante métodos convencionales tales como cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía de gases (GC), y similares. La mezcla de reacción puede trabajarse mediante métodos convencionales, por ejemplo, el producto en

45 bruto puede recogerse concentrando la mezcla de reacción a través de una evaporación a vacío o una destilación convencional y que se usa directamente en la siguiente operación; o el producto en bruto puede obtenerse mediante filtración de la mezcla de reacción y que se usa directamente en la siguiente operación; o el producto en bruto se puede obtener vertiendo el líquido sobrenadante de la mezcla de reacción después de estar en posición vertical durante un tiempo y que se usa directamente en la siguiente operación. Y la mezcla de reacción puede purificarse

50 mediante métodos adecuados tales como extracción, destilación, cristalización, cromatografía en columna, lavado, trituración con disolventes orgánicos adecuados o una combinación de los mismos.

Salvo que se indique otra cosa, se entiende también que las estructuras representadas en el presente documento incluyen todas las formas isómeras (por ejemplo, enantiómeras, diastereómeras, y geométricas (o

55 conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S de cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E) e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantiómeras, diastereómeras, o geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están comprendidas en el alcance divulgado en el presente documento.

60 Las definiciones y convenciones estereoquímicas utilizadas en el presente documento siguen generalmente a Parker *et al.*, *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York y 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 lo tanto existen en distintas formas estereoisómeras. Se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos divulgados en el presente

65 documento, incluyendo, aunque no de forma limitativa, 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 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 del plano de luz polarizada por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos salvo por que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico se denomina enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se denomina a menudo una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en un proceso o reacción química. La expresión "mezcla racémica" o "racemato" se refiere a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

La expresión "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de distintas energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Si pudiera suceder el tautomerismo (tal como en un disolvente), se puede alcanzar el equilibrio químico entre tautómeros. Por ejemplo, los tautómeros por transferencia de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace. El ejemplo específico de tautomerismos ceto-enol es hexano-2,4-diona y de tautomerismo 4-hidroxihex-3-en-2-ona. Otro ejemplo de tautomerismos es el tautomerismo fenol-ceto. El ejemplo específico de tautomerismos fenol-ceto es piridin-4-ol y el tautomerismo piridin-4(3*H*)-ona. Salvo que se indique otra cosa, todos los tautómeros de los presentes compuestos están comprendidos en el alcance divulgado en el presente documento.

#### PROCEDIMIENTOS GENERALES DE SÍNTESIS

En la presente invención, si el nombre químico del compuesto no se corresponde con la estructura correspondiente, el compuesto se caracteriza por la estructura correspondiente.

En general, los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (I-1), Fórmula (Ia-1), Fórmula (I-2) o Fórmula (Ia-2) divulgados en el presente documento pueden prepararse mediante los métodos descritos en el presente documento, en los que los sustituyentes son como se define en la Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (I-1), Fórmula (Ia-1), Fórmula (I-2) o Fórmula (Ia-2), excepto donde se señala además. Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar adicionalmente la invención.

Las personas expertas en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar numerosos compuestos diferentes divulgados en el presente documento, y se considera que los métodos alternativos para preparar los compuestos divulgados en el presente documento se encuentran comprendidos en el alcance divulgado en el presente documento. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ilustrados de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo satisfactoriamente mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, *por ejemplo*, protegiendo de manera adecuada los grupos implicados, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos a los descritos y/o realizando modificaciones rutinarias en las condiciones de reacción. Como alternativa, otras reacciones divulgadas en el presente documento o conocidos en la técnica se reconocerán que tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos divulgados en el presente documento.

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

Se llevó a cabo la cromatografía en columna usando una columna de gel de sílice. Se adquirió gel de sílice (malla 200 - 300) de Qingdao Ocean Chemical Factory. Se registraron los espectros de RMN <sup>1</sup>H mediante un espectrómetro Bruker Avance 400 MHz o un espectrómetro Bruker Avance III HD 600, usando CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>, CD<sub>3</sub>OD o acetona-*d*<sub>6</sub> (indicado en ppm) como disolvente, y 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), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes), ddd (doblete de doblete de dobletes), ddt (doblete de doblete de tripletes), dddd (doblete de doblete de doblete de dobletes), td (triplete de dobletes), brs (singlete amplio). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se indican en Hertzios (Hz).

Se determinaron también los datos espectrales de masa de baja resolución (EM) en un espectrómetro CL-EM de la serie 6320 de Agilent equipado con bombas binarias G1312A, una G1316A TCC (Columna de temperatura controlada, mantenida a 30 °C), se utilizaron un automuestreador G1329A y un detector G1315B DAD en el análisis.

Se usó una fuente IEP en el espectrómetro CL-EM.

Se determinaron también los datos espectrales de masa de baja resolución (EM) en un espectrómetro CL-EM de la serie 6120 de Agilent equipado con bombas binarias G1312A, una G1316A TCC (Columna de temperatura controlada, mantenida a 30 °C), se utilizaron un automuestreador G1329A y un detector G1315B DAD en el análisis. Se usó una fuente IEP en el espectrómetro CL-EM.

Ambos espectrómetros CL-EM estaban equipados con una columna Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 30 mm, 5 µm. Se decidió el volumen de inyección según la concentración de la muestra. El caudal fue de 0,6 ml/min. Se registraron los picos de HPLC a una longitud de onda UV-Vis de 210 nm y 254 nm. La fase móvil era 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo (fase A) y 0,1 % de ácido fórmico en agua ultrapura (fase B). En la Tabla 1 se muestra la condición del gradiente:

Tabla 1: La condición del gradiente de la fase móvil en un análisis de espectrometría de masas de baja resolución

Tiempo (min)	A(CH <sub>3</sub> CN, 0,1 % de HCOOH)	B(H <sub>2</sub> O, 0,1 % de HCOOH)
0-3	5 - 100	95 - 0
3-6	100	0
6-6,1	100 - 5	0 - 95
6,1-8	5	95

Se evaluaron las purzas de los compuestos mediante cromatografía de alto rendimiento en un equipo de la Serie 1100 de Agilent (HPLC) con detección UV a 210 nm y 254 nm (Zorbax SB-C18, 2,1 x 30 mm, 4 microm., 10 min, caudal de 0,6 ml/min, 5 to 95 % (0.1 % ácido fórmico en CH<sub>3</sub>CN) en (0.1 % ácido fórmico en H<sub>2</sub>O). La columna normalmente se maneja a 40 °C.

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

CDCl<sub>3</sub> cloroformo-*d*  
 DMF-*d*<sub>6</sub> *N,N*-dimetilformamida-*d*<sub>6</sub>,  
 DMSO-*d*<sub>6</sub> dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>  
 Acetona-*d*<sub>6</sub> acetona-*d*<sub>6</sub>  
 D<sub>2</sub>O agua-*d*<sub>2</sub>  
 AE, EtOAc acetato de etilo  
 DMF *N,N*-dimetil formamida  
 THF tetrahidrofurano  
 NMP *N*-metilpirrolidona  
 MeCN, CH<sub>3</sub>CN acetonitrilo  
 DCM, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> diclorometano  
 CHCl<sub>3</sub> cloroformo  
 CCl<sub>4</sub> tetraclorometano  
 PE éter de petróleo  
 CH<sub>3</sub>OH, MeOH metanol  
 g gramo  
 c concentración  
 mol moles  
 mmol milimoles  
 h hora, horas  
 min minuto, minutos  
 ml mililitro  
 v/v. v:v la relación de volumen  
 DMSO dimetilsulfóxido  
 NBS *N*-bromosuccinimida  
 NCS *N*-clorosuccinimida  
 NIS *N*-yodosuccinimida

## Ejemplos

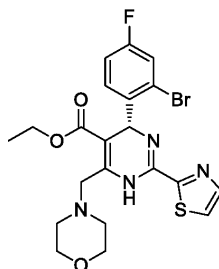
los métodos de preparación de los compuestos de dihidropirimidina ópticamente puros divulgados en los ejemplos de la presente invención. Los expertos en la técnica pueden aprender de este artículo para mejorar adecuadamente los parámetros de proceso para implementar el método de preparación. De particular interés es que todas las sustituciones y modificaciones similares para las personas expertas son obvias y se considera que están incluidas en la presente invención. Los métodos divulgados en el presente documento se describieron en los ejemplos preferidos. Las personas relacionadas pueden realizar y aplicar claramente las técnicas divulgadas en el presente documento haciendo algunos cambios, alteraciones o combinaciones adecuados sin apartarse del espíritu, los

principios y el alcance de la presente divulgación.

A fin de comprender adicionalmente la invención, esta se detalla a continuación a través de ejemplos.

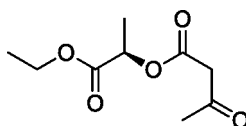
## 5 Ejemplo

**Ejemplo 1:** la preparación de *R*-4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (etilo



10

Etapa 1) 3-oxobutanoato de (*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo

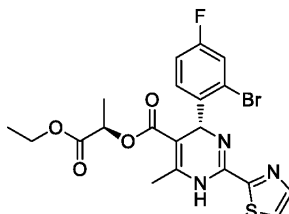


15

Se cargó un matraz con (*D*)-2-hidroxi-propanoato de etilo (11,8 g, 10 mmol) y 2,2,6-trimetil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona (14,2 g, 10 mmol) a la vez, y a continuación se equipó con un aparato de destilación o un separador de agua. La mezcla se agitó a 120 °C durante 4 horas. Después de la reacción, la mezcla se enfrió y se concentró para obtener el compuesto del título como líquido de color morado (12,9 g, 64 %).

20 EM (IEP, ion. pos) *m/z*: 203,1 [M+H]<sup>+</sup>;

Etapa 2) (*R*)-(*R*)-4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de 1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo



25

Método uno:

30 A un matraz se añadieron clorhidrato de 2-tiazolcarboxamida (16,4 g, 0,1 mol), 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (20,3 g, 0,1 mol), 3-oxobutanoato de (*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (20,2 g, 0,1 mol), acetato sódico anhidro (8,2 g, 0,1 mol) y etanol (74 g) a la vez. La mezcla se agitó a 78 °C durante 16 horas. Después de la reacción, la mezcla se enfrió a 30 °C, se mantuvo a 30 °C y se agitó durante 6 horas. La mezcla resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (330 ml) y se secó al vacío a 60 °C durante 8 horas para obtener el producto en bruto. Al producto en bruto se añadió *n*-propanol (74 g). La mezcla se calentó hasta que se disolvió completamente, se enfrió a 25 °C, y a continuación se mantuvo a 25 °C, se agitó y cristalizó durante 5 horas. La mezcla resultante se filtró. La torta de filtro se secó al vacío a 60 °C durante 8 horas para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (13,4 g, 27 %).

35

$$[\alpha]_D^{25} = -112,46 \text{ (c = 0,3054 g/100 ml, MeOH);}$$

40

EM (IEP, ion. pos) *m/z*: 497,7 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,02 (s,1H), 7,97 (d,1H), 7,89 (d,1H), 7,54 (dd,1H), 7,36 (dd,1H), 7,23 (td,1H), 6,00 (s, 1H), 4,82 (q,1H), 4,14-4,01 (m, 2H), 2,47 (s,3H), 1,22 (d,3H), 1,13 (t,3H).

45

El compuesto 5 se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 2 usando el método uno descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1.



Tabla 2: Las condiciones de reacción

N.º											Calidad; rendimiento o (%) del producto	
	(1):(2):(3):(4) (mol); la cantidad del compuesto (1) es 16,4 g	Disolvente de reacción	La relación másica del disolvente de reacción al compuesto (1)	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Temperatura de enfriamiento (°C)	Tiempo de enfriamiento (h)	Disolvente de recristalización	La relación másica del disolvente de recristalización al compuesto	Temperatura de recristalización (°C)		Tiempo de recristalización (h)
1	1:1:2:1	-	-	78	12	40	6	etanol	20	0	3	8,8 g; 17,8
2	1:1:1:1	etanol	1	78	12	40	8	etanol	15	10	6	9,6 g; 19,4
3	1:1:1:1	etanol	4,5	25	72	25	-	etanol	4,5	5	2	7,5 g; 15,2
4	1:1:1:1	etanol	4,5	78	12	25	6	etanol	3	25	1	12,9 g; 26,1
5	1:1:1:1	etanol	20	60	24	-20	12	etanol	4,5	25	6	10,1 g; 20,3
6	1:1:1:1	etanol	80	78	12	-30	24	etanol	5	25	4	7,5 g; 15,1
7	1:1:1:1	DMF	4,5	154	1	-30	6	<i>n</i> -propanol	4	10	4	5,9 g; 11,9
8	1:1:1:1	<i>n</i> -butanol	5	100	5	0	6	<i>n</i> -butanol	4	25	6	11,2 g; 22,5
9	1:1:1:1	<i>n</i> -propanol	4,5	80	12	25	6	<i>n</i> -propanol	3,5	40	10	12,4 g; 25,1
10	1:1:1:1	<i>i</i> -propanol	4,5	82	12	25	1	<i>i</i> -propanol	5	25	4	9,6 g; 19,3
11	1:1:1:1	<i>t</i> -butanol	4,5	82	12	30	12	<i>i</i> -propanol	4,5	25	6	10,6 g; 21,4

12	1:1:1:1	2- metoxietanol	4,5	78	12	-10	12	<i>i</i> -propanol	5	25	4	10,1 g; 20,3
13	1:1:1:1	1,2- dimetoxietan o	4,5	78	12	-10	12	<i>n</i> -propanol	5	25	4	5,9 g; 11,8
14	1:1:1:1	acetato de etilo	3	77	12	-10	12	<i>i</i> -propanol	4,5	25	4	7,6 g; 15,4
15	1:1:1:1	acetona	3	56	12	-20	12	<i>i</i> -propanol	5	25	4	4,2 g; 8,5
16	1:1:1:1	metanol	3	64	12	0	12	<i>n</i> -propanol	5	25	4	7,8 g; 15,8
17	1:1:1:1	2-metoxi etil éter	5	78	6	-20	12	<i>n</i> -propanol	5	25	6	4,8 g; 9,7
18	1:1:1:1	etanol	10	78	12	-20	12	etanol	4,5	30	6	11,6 g; 23,3
19	1:1:1:1	acetato de etilo	3	77	12	-10	12	acetato de etilo	2	-10	4	5,7 g; 11,4
20	1:1:1:1	etanol	2	78	12	40	12	etanol	15	10	6	9,9 g; 19,9
21	1:1:1:1	etanol	1	78	12	40	12	etanol	10	10	6	10,3 g; 20,7

Método dos:

5 A un matraz se añadieron clorhidrato de 2-tiazolcarboxamidina (16,4 g, 0,1 mol), 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (20,3 g, 0,1 mol), 3-oxobutanoato de (*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (20,2 g, 0,1 mol), acetato sódico anhidro (8,2 g, 0,1 mol) y etanol (74 g) a la vez. La mezcla se agitó a 78 °C durante 16 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 30 °C, se mantuvo a 30 °C y se agitó durante 6 horas. La mezcla se filtró. El filtrado se lavó con etanol (50 g) y agua (330 ml) a la vez, y después se secó al vacío a 60 °C durante 8 horas para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (14,4 g, 29 %).

10 
$$[\alpha]_D^{25} = -112,46 \text{ (c = 0,3054 g/100 ml, MeOH);}$$

EM (IEP, ion. pos)  $m/z$ : 497,7  $[M+H]^+$ ;

15 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,02 (s,1H), 7,97 (d,1H), 7,89 (d,1H), 7,54 (dd,1H), 7,36 (dd,1H), 7,23 (td,1H), 6,00 (s, 1H), 4,82 (q,1H), 4,14-4,01 (m, 2H), 2,47 (s,3H), 1,22 (d,3H), 1,13 (t,3H).

El compuesto 5 se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 3 usando el método dos descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1.

Tabla 3: Las condiciones de reacción

N.º											Calidad; rendimiento (%) del producto
	(1):(2):(3):(4) (mol); la cantidad del compuesto (1) es 16,4 g	Disolvente de reacción	La relación molar del disolvente de reacción al compuesto (1)	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Temperatura de enfriamiento (°C)	Tiempo de enfriamiento (h)	Disolvente de lavado	La relación molar del disolvente de lavado al compuesto (1)	Temperatura de lavado (°C)	
1	1:1:2:1	-	-	78	12	40	6	etanol	15	25	9,5 g; 19,2
2	1:1:1:1	etanol	1	78	12	40	6	etanol	10	25	10,3 g; 20,8
3	1:1:1:1	etanol	4,5	25	72	25	-	etanol	3	25	8,5 g; 17,1
4	1:1:1:1	etanol	4,5	78	12	25	6	etanol	3,5	25	13,7 g; 27,6
5	1:1:1:1	etanol	20	60	24	-10	6	etanol	4,5	25	11,1 g; 22,4
6	1:1:1:1	etanol	80	78	12	-30	12	etanol	5	25	8,4 g; 16,9
7	1:1:1:1	etanol	8	78	12	25	6	-	-	-	13,1 g; 26,5
8	1:1:1:1	DMF	4,5	154	1	-30	6	etanol	4	25	6,6 g; 13,3
9	1:1:1:1	<i>n</i> -butanol	5	100	5	0	6	<i>n</i> -butanol	2	25	12,3 g; 24,7
10	1:1:1:1	<i>n</i> -propanol	4,5	80	12	25	6	<i>n</i> -propanol	3	25	14,2 g; 28,6
11	1:1:1:1	<i>i</i> -propanol	4,5	82	12	25	1	<i>i</i> -propanol	3	25	10,7 g; 21,5
12	1:1:1:1	<i>t</i> -butanol	4,5	82	12	30	12	<i>t</i> -butanol	3	30	11,7 g; 23,6

13	1:1:1:1	2- metoxietanol	4,5	78	12	-10	12	2-metoxietanol	1	0	10,9 g; 21,9
14	1:1:1:1	1,2- dimetoxietano	4,5	78	12	-10	12	<i>n</i> -propanol	3	25	6,6 g; 13,4
15	1:1:1:1	acetato de etilo	3	77	12	-10	12	<i>i</i> -propanol	3,5	25	8,33 g; 16,8
16	1:1:1:1	acetona	3	56	12	-20	12	<i>i</i> -propanol	3	25	5,3 g; 10,6
17	1:1:1:1	metanol	3	64	12	0	6	<i>n</i> -propanol	2	25	8,8 g; 17,7
18	1:1:1:1	2-metoxietil éter	5	78	6	-20	12	<i>n</i> -propanol	2	25	5,6 g; 11,3
19	1:1:1:1	<i>n</i> -propanol	4,5	80	12	25	6	<i>i</i> -propanol	20	0	10,4 g; 20,9

Método tres:

5 A un matraz se añadieron clorhidrato de 2-tiazolcarboxamidina (16,4 g, 0,1 mol), 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (20,3 g, 0,1 mol), 3-oxobutanoato de (*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (20,2 g, 0,1 mol), acetato sódico anhidro (8,2 g, 0,1 mol) y etanol (74 g) a la vez. La mezcla se agitó a 78 °C durante 16 horas. Después de la reacción, la mezcla se enfrió a 30 °C, se mantuvo a 30 °C y se agitó durante 6 horas. La mezcla resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (330 ml) y se secó al vacío a 60 °C durante 8 horas para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se trituró con *n*-propanol (50 g) a 30 °C durante 5 horas y se filtró. La torta de filtro se lavó con *n*-propanol (12,8 g) y se secó al vacío a 60 °C durante 8 horas para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (13,9 g, 28 %).

$$[\alpha]_D^{25} = -112,46 (c = 0,3054 \text{ g}/100 \text{ ml, MeOH});$$

15 EM (IEP, ion. pos)  $m/z$ : 497,7  $[M+H]^+$ ;  
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,02 (s,1H), 7,97 (d,1H), 7,89 (d,1H), 7,54 (dd,1H), 7,36 (dd,1H), 7,23 (td,1H), 6,00 (s, 1H), 4,82 (q,1H), 4,14-4,01 (m, 2H), 2,47 (s,3H), 1,22 (d,3H), 1,13 (t,3H).

20 El compuesto 5 se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 4 usando el método tres descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1.

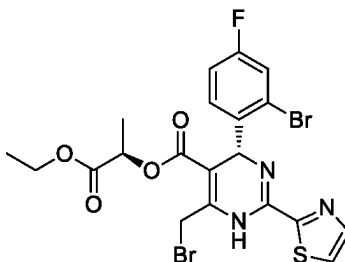
Tabla 4: Las condiciones de reacción

N.º											Temperatura de trituración (°C)	Tiempo de trituración (h)	Calidad: rendimiento (%) del producto
	(1):(2):(3):(4) (mol); la cantidad del compuesto (1) es 16,4 g	Disolvente de reacción	La relación másica del disolvente de reacción al compuesto (1)	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Temperatura de enfriamiento (°C)	Tiempo de enfriamiento (h)	Disolvente de trituración	La relación másica del disolvente de trituración al compuesto (l)				
1	1:1:2:1	-	-	78	12	40	6	etanol	13	25	10	9,2 g; 18,6	
2	1:1:1:1	etanol	1	78	12	40	6	etanol	9	25	5	10 g; 20,2	
3	1:1:1:1	etanol	4,5	25	72	25	-	etanol	3	25	4	8,2 g; 16,5	
4	1:1:1:1	etanol	4,5	78	12	25	6	etanol	6	5	2	13,3 g; 26,8	
5	1:1:1:1	etanol	20	60	24	-20	12	etanol	4	25	1	10,7 g; 21,5	
6	1:1:1:1	etanol	80	78	12	-30	24	etanol	4	25	5	7,9 g; 15,9	
7	1:1:1:1	DMF	4,5	154	1	-30	6	<i>n</i> -propanol	3,5	25	6	6,3 g; 12,7	
8	1:1:1:1	<i>n</i> -butanol	5	100	5	0	6	<i>n</i> -butanol	3,5	25	4	11,6 g; 23,4	
9	1:1:1:1	<i>n</i> -propanol	4,5	80	12	25	6	<i>n</i> -propanol	3	40	8	13,7 g; 27,7	
10	1:1:1:1	<i>i</i> -propanol	4,5	82	12	25	1	<i>i</i> -propanol	4	25	3	10,1 g; 20,4	
11	1:1:1:1	<i>t</i> -butanol	4,5	82	12	30	12	<i>i</i> -propanol	4	30	5	11,2 g; 22,5	
12	1:1:1:1	2-metoxietanol	4,5	78	12	-10	12	<i>i</i> -propanol	4	25	5	10,5 g; 21,1	

13	1:1:1:1	1,2-dimetoxietano	4,5	78	12	-10	12	<i>n</i> -propanol	3,5	25	3	6,3 g; 12,7
14	1:1:1:1	acetato de etilo	3	77	12	-10	12	<i>i</i> -propanol	4	25	4	8 g; 16,2
15	1:1:1:1	acetona	3	56	12	-20	12	<i>i</i> -propanol	4	25	6	4,7 g; 9,4
16	1:1:1:1	metanol	3	64	12	0	12	<i>n</i> -propanol	3,5	25	3	8,2 g; 16,5
17	1:1:1:1	2-metoxietil éter	5	78	6	-20	12	<i>n</i> -propanol	3,5	25	3	5,3 g; 10,6
18	1:1:1:1	etanol	1	78	12	40	12	etanol	10	25	5	9,4 g; 18,8
19	1:1:1:1	<i>i</i> -propanol	4,5	82	12	25	12	<i>i</i> -propanol	20	5	3	8,9 g; 17,9
20	1:1:1:1	acetato de etilo	3	77	12	-10	12	acetato de etilo	2	-10	12	6,7 g; 13,5
21	1:1:2:1	-	-	78	12	40	12	etanol	15	25	10	9,0 g; 18,1



Etapa 3) 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-bromometil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (R)-(R)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo



5

A un matraz se añadieron 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (R)-(R)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (49,6 g, 0,1 mol) y tetraclorometano (1000 g). La mezcla se calentó a 76 °C, se añadió NBS (19,6 g, 0,11 mol) y a continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Después de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró. Al residuo se añadió etanol (250 g). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C, se mantuvo a 0 °C y se agitó. Después de que el sólido precipitara completamente, la mezcla se filtró. La torta del filtro se lavó con etanol (50 g) y se secó al vacío a 60 °C durante 6 horas para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (37,4 g, 65 %).

EM (IEP, ion. pos)  $m/z$ : 575,8  $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,03 (d,1H), 7,98 (a,1H), 7,58 (dd,2H), 7,43 (dd,1H), 7,27(td,1H), 6,01 (s, 1H), 4,94 (q,1H), 4,85 (a,2H), 4,14-4,02 (m, 2H), 1,28 (d,3H), 1,16 (t,3H).

15

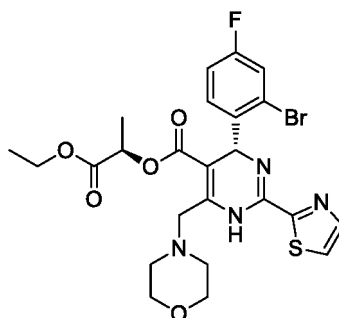
El compuesto A1 se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 5 de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1

20

Tabla 5: Las condiciones de reacción

N.º	Compuesto (5):NBS (mol) la cantidad del compuesto (5) es 49,6 g	Disolvente de reacción	La relación másica del disolvente de reacción al compuesto (5)	Temperatura de reacción (°C)	El disolvente añadido al residuo	La relación másica del disolvente adicional al compuesto (5)	Calidad; rendimiento ( %) del producto
1	1:1.1,	DCM	30	39	<i>i</i> -propanol	7	41,4 g;72
2	1:1.05,	DCM	10	39	etanol	5	38 g;66
3	1:1.15,	CHCl <sub>3</sub>	20	61	<i>n</i> -propanol	6	42 g;73
4	1:1.1,	CCl <sub>4</sub>	20	76	etanol	5	43,1 g;75

Etapa 4) 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (R)-(R)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo



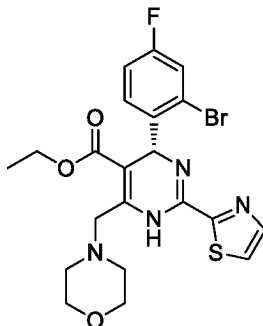
25

A un matraz se añadieron 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (*R*)-(*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (57,5 g, 0,1 mol), *i*-propanol (287 g) y morfolina (34,8 g, 0,4 mol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 4 horas. Después de la reacción, la mezcla se enfrió a 0 °C, se mantuvo a esta temperatura y se agitó. Después de que el sólido precipitara completamente, la mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con *i*-propanol (58 g) seguido de agua (575 g), y después se secó *al vacío* a 60 °C durante 8 horas para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillento (40,1 g, 69 %).

EM (IEP, ion. pos)  $m/z$ : 581,2  $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,98 (s,1H), 8,03 (d,1H), 7,96 (d,1H), 7,56 (d,1H), 7,42 (dd,1H), 7,23 (td,1H), 6,05 (s, 1H), 4,84 (q,1H), 4,14-4,05 (m, 2H), 3,92 (dd,2H), 3,67 (br,4H), 2,55 (br,4H), 1,23 (d,3H), 1,16 (t,3H).

Etapas 5) (*R*)-4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de-etilo

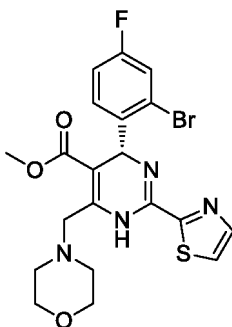


A un matraz se añadieron etanol anhidro (435 g) y litio (1,74 g, 0,25 mol) a la vez. La mezcla se agitó a 43 °C hasta que el litio se consumió completamente, y a continuación se añadió una solución de 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (*R*)-(*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (58,1 g, 0,1 mol) en etanol (435 g). La mezcla de reacción se agitó a 78 °C durante 1,5 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró. Al residuo se añadió acetato de etilo (580 g). La mezcla se lavó con agua (250 g x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (39,7 g, 78 %).

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

RMN  $^1H$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,69 (s,1H), 8,02 (d,1H), 7,93 (d,1H), 7,57 (dd,1H), 7,40 (dd,1H), 7,22 (td,1H), 6,05 (s, 1H), 3,96 (q,2H), 3,93 (dd,2H), 3,68 (br,4H), 2,56 (br,4H), 1,05 (t,3H).

**Ejemplo 2:** la preparación de (*R*)-4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo

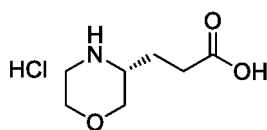


A un matraz se añadieron metanol anhidro (870 g) y litio (1,74 g, 0,25 mol) a la vez. La mezcla se agitó a 43 °C hasta que el litio se consumió completamente, y a continuación se añadió 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (*R*)-(*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (58,1 g, 0,1 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 60 °C y se agitó durante 1,5 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró. Al residuo se añadió acetato de etilo (580 g). La mezcla se lavó con agua (250 g x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener el producto como un aceite espeso de color amarillo (36,1 g, 73 %).

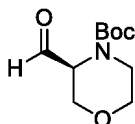
EM (IEP, ion. pos)  $m/z$ : 494,7  $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,71 (s,1H), 8,02 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,55 (dd,1H), 7,37 (dd,1H), 7,20 (td,1H), 6,02 (s, 1H), 3,91 (dd,2H), 3,67 (br,4H), 3,52 (s,3H), 2,55 (a,4H).

**Ejemplo 3:** la preparación del clorhidrato del ácido (*R*)-3-(morfolin-3-il)propanoico



Etapa 1) (S)-3-formilmorfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo



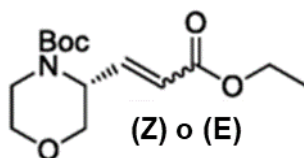
5

A un matraz se añadieron (R)-3-(hidroximetil)morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo (1,47 g, 6,77 mmol) y DCM (30 ml) a la vez, y a continuación se añadió peryodinano de Dess-Martin (3,44 g, 8,12 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después de la reacción, la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml x 3) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se usó directamente en la siguiente operación.

10

Etapa 2) (R)-3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo

15



A un matraz se añadieron (R)-3-formilmorfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo (1,46 g, 6,77 mmol), DCM (40 ml) y acetato de etilo (trifenilfosforanilideno) (2,36 g, 6,77 mmol) a la vez. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Después de la reacción, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EP/EtOAc (V/V) = 10/1 para dar el producto en forma de un aceite incoloro (1,05 g, 54 %).

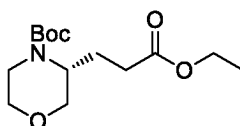
20

EM (IEP, ion. pos)  $m/z$ : 186,1 [M+H-100]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,69 (dd,1H), 5,89 (dd,1H), 4,56 (s, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H), 3,94-3,82 (m, 2H), 3,77-3,65 (m, 2H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,27-3,10 (m, 1H), 1,41 (s,9H), 1,29-1,23 (m,3H).

25

Etapa 3) (R)-3-(3-etoxi-3-oxopropil)morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo



A un matraz se añadieron (R)-3-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo (1,05 g, 3,68 mmol), etanol anhidro (20 ml) y Pd-C (10 %, 0,2 g) a la vez. La mezcla se agitó a 30 °C en atmósfera de hidrógeno durante una noche y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto en forma de un aceite incoloro (0,96 g, 91 %).

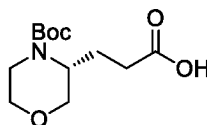
30

EM (IEP, ion. pos)  $m/z$ : 188,1 [M+H-100]<sup>+</sup>;

35

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,12 (c,2H), 3,98 (s, 1H), 3,84-3,69 (m, 3H), 3,56 (dd,1H), 3,42 (td,1H), 3,12 (t,1H), 2,37-2,27 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,45 (s,9H), 1,25 (t,3H).

Etapa 4) Ácido (R)-3-(4-(*tert*-butoxicarbonil)morfolin-3-il)propanoico



40

A un matraz se añadieron (R)-3-(3-etoxi-3-oxopropil)morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo (0,96 g, 3,34 mmol), etanol anhidro (10 ml) y una solución de hidróxido de litio hidratado (1,4 g, 33,4 mmol) en agua (10 ml) a la vez. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. Después de la reacción, a la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo (150 ml) y agua (50 ml). La mezcla resultante se ajustó a pH 5-6 con ácido clorhídrico concentrado a 0 °C. Después la mezcla se repartió. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó con sulfato

45

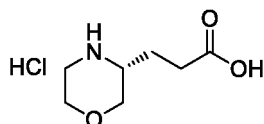
sódico anhidro y se concentró para dar el producto en forma de un aceite incoloro (0,85 g, 98 %).

EM (IEP, ion. pos)  $m/z$ : 160,1  $[M+H]^+$

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,08 (a, 1H), 4,03 (brs,1H), 3,88-3,72 (m, 3H), 3,58 (dd,1H), 3,44 (td,1H), 3,13 (t,1H), 2,43-2,29 (m, 2H), 2,27-2,20 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,46 (s,9H).

5

Etapa 5) Clorhidrato del ácido (*R*)-3-(morfolin-3-il)propanoico



10 A un matraz se añadieron ácido (*R*)-3-(4-(*tert*-butoxicarbonil)morfolin-3-il)propanoico (0,9 g, 3,47 mmol) y una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (4 mol/l, 15 ml) a la vez. La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. Después de la reacción, la mezcla se filtró para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,53 g, 78 %).

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

15 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$  4,04-3,96 (m,2H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,52 (dd,1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,34-3,29 (m, 1H), 3,22-3,15 (m, 1H), 2,47 (t,2H), 1,83 (ddd,2H).

El compuesto de clorhidrato VI se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en tabla 6 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3.

20

Tabla 6: Las condiciones de reacción para la preparación del compuesto de (VI)

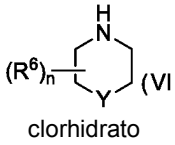
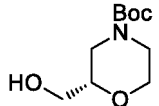
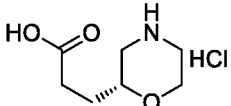
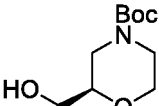
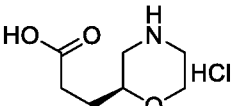
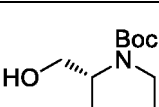
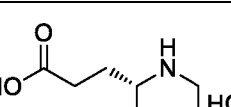
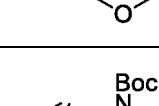
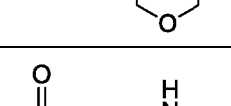
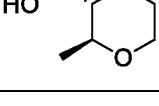
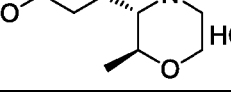
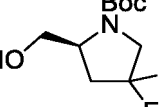
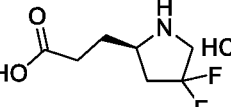
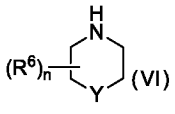
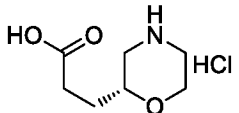
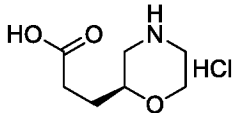
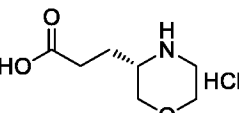
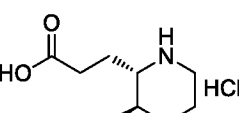
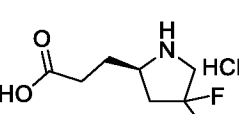
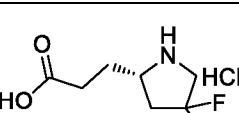
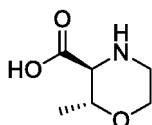
Materia prima	La cantidad de material de partida	 clorhidrato	Carácter del producto	Calidad; rendimiento (%) del producto
	50 g		sólido de color blanco	23 g;51
	50 g		sólido de color blanco	21,2 g;47
	50 g		sólido de color blanco	18,5 g;41
	50 g		sólido de color blanco	17,8 g;39
	50 g		sólido de color gris	16,4 g;36
	50 g		sólido de color gris	17,3 g;38

Tabla 6-1: Los datos de RMN y EM del compuesto de clorhidrato (VI)

 clorhidrato	RMN	EM
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, D <sub>2</sub> O): δ 4,03 (dd,1H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,25 (t,2H), 3,08 (td,1H), 2,85 (dd,1H), 2,27-2,23 (m, 2H), 1,73-1,67 (m,2H).	EM (IEP, ion.neg) <i>m/z</i> : 158,2[M-H] <sup>-</sup>
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, D <sub>2</sub> O): δ 4,10-4,02 (m,1H), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 2H), 3,10 (td,1H), 2,89 (t,1H), 2,47-2,43 (m, 2H), 1,88 - 1,70 (m, 2H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 160,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, D <sub>2</sub> O): δ 4,07-3,98 (m,2H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,55 (dd,1H), 3,43-3,38 (m, 1H), 3,35 (dt,1H), 3,24-3,17 (m, 1H), 2,50 (t,2H), 1,89-1,83 (m,2H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 160,3 [M+H] <sup>+</sup> ;
	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, D <sub>2</sub> O): δ 4,05 (dd,1H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,34 (d,1H), 3,21 (td,1H), 3,10 (td,1H), 2,55 (t,2H), 2,06-2,03 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 1H), 1,26 (d, 3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 174,3 [M+H] <sup>+</sup> ;
	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,21 (br, 1H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,66-3,59 (m, 1H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,05-1,95 (m,2H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 180,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, D <sub>2</sub> O): δ 4,00-3,94 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,72 (dd, 1H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,57-2,47 (m, 2H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 2H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 180,2 [M+H] <sup>+</sup> ;

**Ejemplo 4:** la preparación del (ácido (2R,3S)-2-metilmorfolina-3-carboxílico)



5

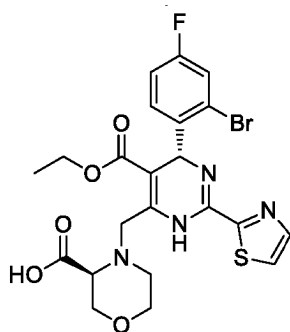
El compuesto del título (ácido (2R,3S)-2-metilmorfolina-3-carboxílico) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en ejemplo 34 de la patente WO2014029193.

EM (IEP, ion. pos) *m/z*: 146,2 [M+H]<sup>+</sup>;

10 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, D<sub>2</sub>O): 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).

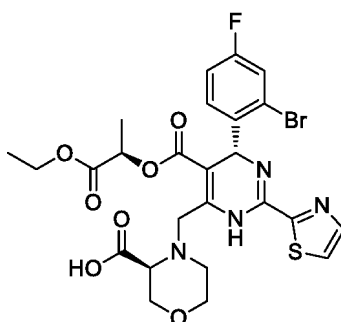
**Ejemplo 5:** la preparación del ácido (S)-4-(((R)-6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

15



Etapa 1) Ácido (S)-4-(((R)-6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(((R)-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)oxi)carbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

5



A un matraz se añadieron 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (R)-(R)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (57,5 g, 0,1 mol), etanol (840 g), ácido (S)-morfolina-3-carboxílico (13,1 g, 0,1 mol) y carbonato potásico (27,6 g, 0,2 mol) a la vez. La mezcla se agitó a 30 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. Después de la reacción, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró. Al residuo se añadió agua (840 g), la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (840 ml). La capa orgánica se descartó. A la capa acuosa se añadió acetato de etilo (900 ml) y la mezcla se ajustó a pH 3-6 con ácido clorhídrico concentrado. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (46,3 g, 74 %).

10

15

EM (IEP, ion. pos)  $m/z$ : 624,5  $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,56 (dd,1H), 7,42 (dd,1H), 7,22 (td,1H), 6,06 (s, 1H), 4,84 (q,1H), 4,23-4,13 (m, 1H), 4,12-4,03 (m, 3H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,85 (dd,1H), 3,73-3,65 (m, 2H), 3,58-3,51 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,42-2,38 (m, 1H), 1,24 (d,3H), 1,13 (t,3H).

20

El compuesto E puede prepararse en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 7 de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 5.

Tabla 7: Las condiciones de reacción para la preparación del compuesto E

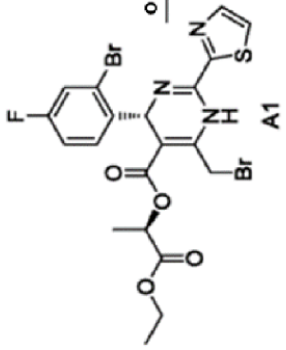
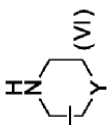
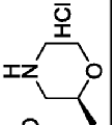
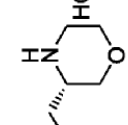
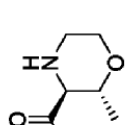
N.º	 o un clorhidrato del mismo	Compuesto A1: Compuesto (VI) (mol) la cantidad del compuesto A1 es 5,75 g	Disolvente de reacción	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Carácter del producto	Calidad; rendimiento (%) del producto
E1	 o un clorhidrato del mismo	1:1	etanol	30	12	sólido de color amarillo	4,58 g; 70
E2	 o un clorhidrato del mismo	1:1	etanol	30	12	sólido de color amarillo	4,32 g; 66
E3	 o un clorhidrato del mismo	1:1	etanol	30	12	sólido de color amarillo	3,2 g; 49
E4	 o un clorhidrato del mismo	1:1	etanol	30	12	sólido de color amarillo	5,11 g; 80



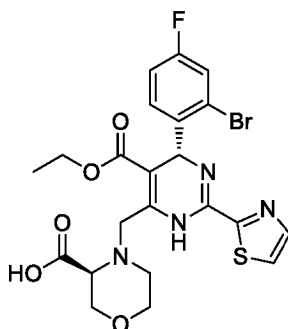


Tabla 7-1: Los datos de RMN y EM del compuesto E

N.º	RMN <sup>1</sup> H	EM
E1	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,02 (a, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,95 (d,1H), 7,56 (dd,1H), 7,40 (dd,1H), 7,22 (td,1H), 6,06 (s, 1H), 4,85 (q,1H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,92-3,85 (m, 3H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,52-3,48 (m, 1H), 2,79 (t,2H), 2,35-2,23 (m, 3H), 2,02 (t,1H), 1,65-1,61 (m, 2H), 1,24 (d,3H), 1,14 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 652,5 [M+H] <sup>+</sup> ;
E2	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,06 (a, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,04 (d,1H), 7,96 (d,1H), 7,56 (dd,1H), 7,40 (dd,1H), 7,23 (td,1H), 6,04 (s, 1H), 4,86 (q,1H), 4,14-4,06 (m, 2H), 3,94-3,86 (m, 3H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,51-3,48 (m, 1H), 2,77 (t,2H), 2,35-2,22 (m, 3H), 2,01 (t,1H), 1,65-1,62 (m, 2H), 1,25 (d,3H), 1,12 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 652,5 [M+H] <sup>+</sup> ;
E3	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,16 (s,1H), 9,91 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,55 (dd,1H), 7,40 (dd,1H), 7,22 (td,1H), 6,05 (s, 1H), 4,85 (q,1H), 4,18 (d,1H), 4,13-4,01 (m, 2H), 3,86 (d,1H), 3,80 (d,1H), 3,73-3,71 (m, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,36-3,33 (m, 1H), 2,94-2,73 (m, 1H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,28-2,22 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,25 (d,3H), 1,13 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 653,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
E4	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,98 (a, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,04 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,56 (dd,1H), 7,43 (dd,1H), 7,21 (td,1H), 6,04 (s, 1H), 4,86 (q,1H), 4,14-4,03 (m, 3H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,01 (d,1H), 2,92 (d,1H), 2,49-2,44 (m, 1H), 1,23 (d,3H), 1,21 (d,3H), 1,13 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 639,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
E5	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,10 (s,1H), 9,75 (s, 1H), 8,04 (d,1H), 7,96 (d,1H), 7,56 (dd,1H), 7,40 (dd,1H), 7,20 (td,1H), 6,05 (s, 1H), 4,87 (q,1H), 4,15 (d,1H), 4,11-4,02 (m, 2H), 3,85 (d,1H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,53-3,46 (m, 1H), 2,66 (d,1H),2,46-2,41 (m,1H), 2,37-2,32 (m, 3H), 2,07-1,87 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,24 (d,3H), 1,20 (d,3H), 1,14 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 668,6 [M+H] <sup>+</sup> ;
E6	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,05 (a, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,98 (d,1H), 7,92 (d,1H), 7,57 (dd,1H), 7,43 (dd,1H), 7,23 (td,1H), 6,04 (s, 1H), 4,85 (q,1H), 4,31 (d,1H), 4,13-4,05 (m, 3H), 3,92 (t,1H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,48-2,43 (m, 1H), 1,24 (d,3H), 1,16 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 644,5 [M+H] <sup>+</sup> ;
E7	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,56 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,24(td,1H), 6,04 (s, 1H), 4,86 (c, 1H), 4,12-4,03 (m, 4H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,08-2,94 (m, 2H), 2,48-2,44 (m, 1H), 2,37-2,19 (m, 2H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,58-1,52 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 1,16 (t, 3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 673,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
E8	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,52 (a, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,56 (dd,1H), 7,40 (dd,1H), 7,23 (td,1H), 6,03 (s, 1H), 4,87 (q,1H), 4,14 (d,1H), 3,47-3,42 (m, 3H), 3,02 (t,1H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,41-2,21 (m, 1H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,61-1,59 (m, 1H), 1,24 (d,3H), 1,14 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 672,7 [M+H] <sup>+</sup> ;

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

5



A un matraz se añadieron etanol anhidro (940 g) y litio (2,43 g, 0,35 mol) a la vez. La mezcla se agitó a 43 °C hasta que el litio se consumió completamente, y a continuación se añadió ácido (S)-4-(((R)-6-(2-bromo)-4-fluorofenil)-5-(((R)-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)oxi)carbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico (62,5 g, 0,1 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 78 °C y se agitó durante 12 horas. Después de la reacción, la mezcla se enfrió y se concentró. Al residuo se añadió agua (1200 g), la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (1000 ml). La capa orgánica se descartó. A la capa acuosa se añadió acetato de etilo (1280 ml), la mezcla se ajustó a pH 3-6 con ácido clorhídrico concentrado. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (37,1 g, 67 %).

EM (IEP, ion. pos) *m/z*: 553,2 [M+H]<sup>+</sup>;


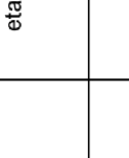
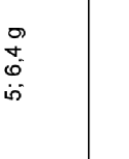
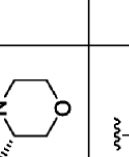
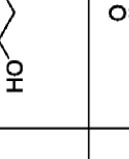
15

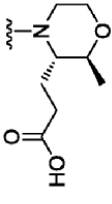
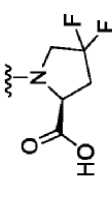


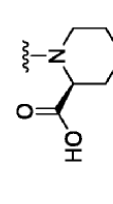
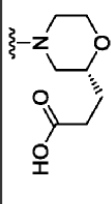
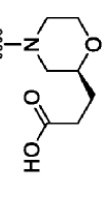
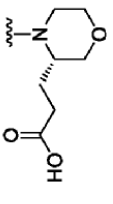
## ES 2 688 600 T3

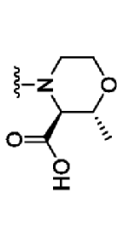
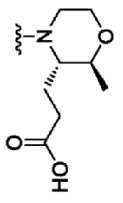
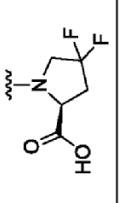
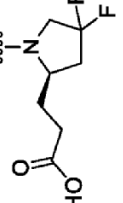

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,85 (a, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,00 (d,1H), 7,91 (d,1H), 7,54 (dd,1H), 7,39 (dd,1H), 7,19 (td,1H), 6,01 (s, 1H), 4,25 (d,1H), 4,02 (d,1H), 3,97-3,91 (m, 3H), 3,81 (dd,1H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,61-3,58 (m, 1H), 3,10-3,03 (m, 1H), 2,42-2,35 (m, 1H), 1,04 (t,3H).

- 5 El compuesto F se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 8 de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 5.

Tabla 8: Las condiciones de reacción para la preparación del compuesto F

N.º	R <sup>3</sup>		La relación molar de Litio a compuesto E; la cantidad de compuesto E	Disolvente de reacción	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Carácter del producto	Calidad; rendimiento (%) del producto
F1	etilo		6; 6,4 g	etanol	78	2	sólido de color amarillo	3,78 g; 65
F2	etilo		5; 6,4 g	etanol	78	2	sólido de color amarillo	3,66 g; 63
F3	etilo		5; 6,4 g	etanol	78	2	sólido de color amarillo	3,02 g; 52
F4	etilo		5; 6,26 g	etanol	78	12	sólido de color amarillo	3,97 g; 70

F5	etilo		5; 6,54 g	etanol	78	2	sólido de color amarillo	2,86 g; 48
F6	etilo		5; 6,3 g	etanol	78	12	sólido de color amarillo	3,5 g; 61
F7	etilo		5; 6,6 g	etanol	78	2	sólido de color amarillo	3,13 g; 52
F8	etilo		5; 6,6 g	etanol	78	2	sólido de color amarillo	3 g; 50
F9	metilo		2; 6,1 g	metanol	64	18	sólido de color amarillo	3,61 g; 67
F10	metilo		5; 6,4 g	metanol	64	6	sólido de color amarillo	3,52 g; 62
F11	metilo		5; 6,4 g	metanol	64	4	sólido de color amarillo	3,4 g; 60
F12	metilo		5; 6,4 g	metanol	64	8	sólido de color amarillo	2,72 g; 48

F13	metilo		5; 6,26 g	metanol	64	18	sólido de color amarillo	3-87 g; 70
F14	metilo		5; 6,54 g	metanol	64	5	sólido de color amarillo	2,73 g; 47
F15	metilo		5; 6,3 g	metanol	64	12	sólido de color amarillo	3,75 g; 67
F16	metilo		5; 6,87 g	metanol	64	6	sólido de color amarillo	2,88 g; 49
F17	metilo		5; 6,87 g	metanol	64	6	sólido de color amarillo	2,82 g; 48

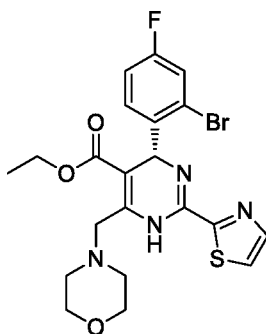
ES 2 688 600 T3

Tabla 8-1: Los datos de RMN y EM del compuesto F

N.º	RMN <sup>1</sup> H	EM
F1	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,06 (s,1H), 9,65 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,57 (dd,1H), 7,39 (dd,1H), 7,22 (td,1H), 6,03 (s, 1H), 3,96 (q,2H), 3,89-3,85 (m, 3H), 3,61-3,47 (m, 2H), 2,81-2,75 (m, 2H), 2,38-2,21 (m, 3H), 2,04-2,02 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 2H), 1,06 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 581,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
F2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,06 (s,1H), 9,66 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,95 (d,1H), 7,56 (dd,1H), 7,41 (dd,1H), 7,20 (td,1H), 6,03 (s, 1H), 3,97 (q,2H), 3,93-3,83 (m, 3H), 3,57-3,46 (m, 2H), 2,88 (d,1H), 2,63 (d,1H), 2,37-2,22 (m, 3H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,06 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 580,9 [M+H] <sup>+</sup> ;
F3	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,14 (a, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,92 (d,1H), 7,54 (dd,1H), 7,40 (dd,1H), 7,22 (td,1H), 6,03 (s, 1H), 4,18 (d,1H), 3,96 (q,2H), 3,91 (d,1H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,37-3,32 (m, 1H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,57-2,53 (m, 1H), 2,49-2,47 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 2H), 1,89-1,84 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,06 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 580,9 [M+H] <sup>+</sup> ;
F4	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,02 (s,1H), 9,78 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,93 (d,1H), 7,56 (dd,1H), 7,39 (dd,1H), 7,22 (td,1H), 6,00 (s, 1H), 4,10 (d,1H), 3,95 (q,2H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,76-3,60 (m, 3H), 3,46-3,42 (m, 1H), 2,98 (d,1H), 2,93 (d,1H), 1,21 (d,3H), 1,05 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 567,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
F5	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,11 (s,1H), 9,74 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,95 (d,1H), 7,56 (dd,1H), 7,39 (dd,1H), 7,19 (td,1H), 6,04 (s, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,86 (d,1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 2,66 (d,1H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 3H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 1H), 1,20 (d,3H), 1,06 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 594,6 [M+H] <sup>+</sup>
F6	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,98 (a, 1H), 8,03 (d,1H), 8,00 (d,1H), 7,61 (dd,1H), 7,48 (dd,1H), 7,28 (td,1H), 6,02 (s, 1H), 4,35 (d,1H), 4,13 (d,1H), 4,01-3,94 (m, 3H), 3,61-3,51 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,86-2,68 (m, 1H), 1,20 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 573,0 [M+H] <sup>+</sup> ;
F7	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,08 (s,1H), 9,51 (s, 1H), 8,01 (d,1H), 7,93 (d,1H), 7,57 (dd,1H), 7,41 (dd,1H), 7,24 (td,1H), 6,01 (s, 1H), 4,12 (dd,2H), 3,97 (q,2H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,04-2,96 (m, 2H), 2,58-2,56 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,93-1,90 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,06 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 601,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
F8	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 12,19 (a, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,86 (d,1H), 7,50 (d,1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,00 (td,1H), 6,19 (s, 1H), 4,52 (d,1H), 4,14-4,03 (m, 2H), 3,65 (d,1H), 3,31-3,23 (m, 2H), 3,02-2,91 (m, 1H), 2,57-2,25 (m, 5H), 1,79-1,74 (m, 1H), 1,16 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 601,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
F9	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,88 (a, 1H), 10,07 (a,1H), 8,02 (d,1H), 7,93 (d,1H), 7,56 (dd,1H), 7,39 (dd,1H), 7,23 (td,1H), 6,01 (s, 1H), 4,25 (d,1H), 4,04 (d,1H), 3,99 (dd,1H), 3,84 (dd,1H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,51 (s,3H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,41-2,39 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 539,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
F10	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,03 (s,1H), 9,69 (s, 1H), 8,01 (d,1H), 7,93 (d,1H), 7,56 (dd,1H), 7,38 (dd,1H), 7,23 (td,1H), 6,01 (s, 1H), 3,93-3,83 (m, 3H), 3,60-3,53 (m, 2H), 3,52 (s,3H), 2,77 (dd,2H), 2,38-2,25 (m, 3H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,65-1,59 (m,2H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 567,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
F11	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,06 (s,1H), 9,70 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,57 (dd,1H), 7,39 (dd,1H), 7,23 (td,1H), 6,02 (s, 1H), 3,95 (d,1H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,56-3,54 (m, 1H), 3,53 (s,3H), 3,52-3,49 (m, 1H), 2,88 (d,1H), 2,62 (d,1H), 2,37-2,21 (m, 3H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,72-1,64 (m,2H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 567,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
F12	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,87 (s,1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,56 (dd,1H), 7,38 (dd,1H), 7,23 (td,1H), 6,01 (s, 1H), 4,18 (d,1H), 3,91 (d,1H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,61-3,56 (m, 1H), 3,53 (s,3H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,04-2,86 (m, 1H), 2,77-2,75 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,37-2,22 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,65-1,58 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 567,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
F13	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,02 (s,1H), 9,83 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,56 (dd,1H), 7,38 (dd,1H), 7,22 (td,1H), 5,99 (s, 1H), 4,05 (d,1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,75-3,60 (m, 3H), 3,52 (s,3H), 3,47-3,42 (m, 1H), 3,00 (d,1H), 2,92 (d,1H), 1,21 (d,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 553,0 [M+H] <sup>+</sup> ;
F14	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,10 (s,1H), 9,75 (s, 1H), 8,01 (d,1H), 7,96 (d,1H), 7,54 (dd,1H), 7,40 (dd,1H), 7,20 (td,1H), 6,02 (s, 1H), 4,18 (d,1H), 3,88 (d, 1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,52 (s,3H), 3,50-3,45 (m, 1H), 2,68 (d,1H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 3H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,21 (d,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 581,2 [M+H] <sup>+</sup> ;

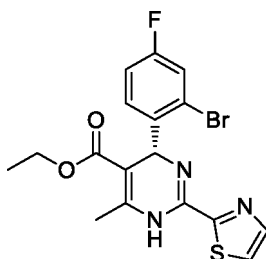
F15	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,71 (a, 1H), 7,98 (d,1H), 7,91 (d,1H), 7,56 (dd,1H), 7,40 (dd,1H), 7,23 (td,1H), 5,99 (s, 1H), 4,33 (d,1H), 4,09 (d,1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,52 (s,3H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 558,6 [M+H] <sup>+</sup> ;
F16	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 11,03 (s,1H), 9,57 (s, 1H), 7,99 (d,1H), 7,92 (d,1H), 7,55 (dd,1H), 7,39 (dd,1H), 7,23 (td,1H), 6,00 (s, 1H), 4,14 (dd,2H), 3,62-3,54 (m,1H),3,53 (s,3H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,57-2,56 (m, 1H), 2,36-2,20 (m, 2H), 2,13-1,98 (m, 1H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 587,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
F17	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 12,15 (a, 1H), 9,47 (s, 1H), 7,85 (d,1H), 7,51 (d,1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,01 (td,1H), 6,17 (s, 1H), 4,50 (d,1H), 3,66 (d,1H), 3,55 (s,3H), 3,33-3,23 (m, 2H), 3,04-2,92 (m, 1H), 2,58-2,25 (m, 5H), 1,78-1,74 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 587,2 [M+H] <sup>+</sup> ;

**Ejemplo 6:** la preparación de 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4 -dihidropirimidina-5-carboxilato de (*R*)-etilo



5

Etapa 1) 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (*R*)-etilo



10

A un matraz se añadieron etanol anhidro (500 g) y litio (2,43 g, 0,35 mol) a la vez. La mezcla se agitó a 43 °C hasta que el litio se consumió completamente, y a continuación se añadió 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato ((*R*)-(*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (49,6 g, 0,1 mol). La mezcla de reacción se agitó a 78 °C durante 6 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 10 °C, se mantuvo a 10 °C y se agitó durante 8 horas. La mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con etanol anhidro (50 g) y agua (500 g) a la vez, y después se secó *al vacío* a 60 °C durante 8 horas para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillento (31,8 g, 75 %).

15

$$[\alpha]_D^{25} = -80,71 \text{ (c = 0,3023 g/100 mL, MeOH);}$$

20

EM (IEP, ion. pos) *m/z*: 424,0 [M+H]<sup>+</sup>;  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,88 (s,1H), 7,97 (d,1H), 7,89 (d,1H), 7,54 (dd,1H), 7,35 (dd,1H), 7,23 (td,1H), 5,96 (s, 1H), 3,93 (q,2H), 2,46 (s,3H), 1,03 (t,3H).

25

El compuesto G se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 9 de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 6.

Tabla 9: Las condiciones de reacción para la preparación del compuesto G

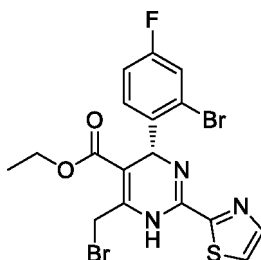
N.º	R <sup>3</sup>	La relación molar de litio a compuesto (5); la cantidad del compuesto (5) es 49,6 g	Disolvente de reacción	La relación másica del disolvente de reacción al compuesto (5)	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Carácter del producto	Calidad; rendimiento (%) del producto
G1	etilo	2,5	etanol	10	78	12	sólido de color amarillo	19,5 g;46
G1	etilo	3	etanol	6	78	8	sólido de color amarillo	31,8 g;75
G1	etilo	4	etanol	10	78	4	sólido de color amarillo	29,7 g;70
G1	etilo	5	etanol	20	78	24	sólido de color amarillo	24,2 g;57
G1	etilo	6	etanol	30	78	12	sólido de color amarillo	20,4 g;48
G1	etilo	8	etanol	20	78	12	sólido de color amarillo	25,4 g;60
G2	metilo	3	metanol	3	64	20	sólido de color amarillo	25,4 g;62
G2	metilo	3	metanol	4	64	6	sólido de color amarillo	18,5 g;45
G2	metilo	4	metanol	6	64	8	sólido de color amarillo	15,6 g;38



Tabla 9-1: Los datos de RMN, EM y rotación específica del compuesto G

N.º	RMN <sup>1</sup> H	EM	rotación específica
G1	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,88 (s,1H), 7,97 (d,1H), 7,89 (d,1H), 7,54 (dd,1H), 7,35 (dd,1H), 7,23 (td,1H), 5,96 (s, 1H), 3,93 (q,2H), 2,46 (s,3H), 1,03 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 424,0 [M+H] <sup>+</sup> ;	[ <i>a</i> ] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -80.71 (c = 0.3023 g/100 mL, MeOH);
G2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 7,79 (d,1H), 7,67 (d,1H), 7,42 (dd,2H), 7,36 (dd,1H), 7,15 (td,1H), 5,85 (s, 1H), 3,40 (s,3H), 2,33 (s,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 410,0 [M+H] <sup>+</sup> ;	[ <i>a</i> ] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -86.04 (c = 0.3022 g/100 mL, MeOH);

Etapas 2) 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-bromometil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (*R*)-etilo



5

A un matraz se añadieron 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (*R*)-etilo (42,4 g, 0,1 mol) y CCl<sub>4</sub> (800 ml), seguido de NBS (19,6 g, 0,11 mol) a 70 °C. La mezcla se agitó durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió y filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (34,2 g, 68 %).

10

EM (IEP, ion. pos) *m/z*: 503,9 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,23 (s,1H), 8,01 (d,1H), 7,98 (d,1H), 7,62 (dd,1H), 7,42 (dd,1H), 7,29 (td,1H), 6,01 (s, 1H), 4,79 (a,2H), 4,01 (q,2H), 1,08 (t,3H).

15

El compuesto J se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 10 de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 6.

Tabla 10: Las condiciones de reacción para la preparación del compuesto J

N.º	R <sup>3</sup>	La relación molar de NBS al compuesto G; la cantidad del compuesto G	Disolvente de reacción	La relación másica del disolvente de reacción al compuesto G	Temperatura de reacción (°C)	Carácter del producto	Calidad; rendimiento (%) del producto
J1	etilo	1,0;42,4 g	DCM	10	39	sólido de color amarillo	35,2 g; 70
J1	etilo	1,0;42,4 g	CHCl <sub>3</sub>	20	61	sólido de color amarillo	36,3 g; 72
J1	etilo	1,1;42,4 g	CCl <sub>4</sub>	30	76	sólido de color amarillo	44,3 g; 88

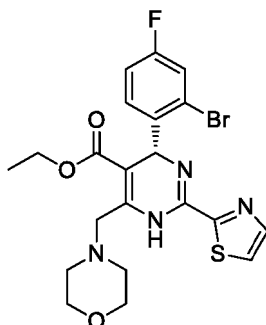
J2	metilo	1,0;41 g	DCM	10	39	sólido de color amarillo	29,9 g; 73
J2	metilo	1,1;41 g	CHCl <sub>3</sub>	20	61	sólido de color amarillo	30,8 g; 75
J2	metilo	1,1;41 g	CCl <sub>4</sub>	30	76	sólido de color amarillo	34,9 g; 85

Tabla 10-1: Los datos de RMN y EM del compuesto J

N.º	RMN <sup>1</sup> H	EM
J1	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,23 (s,1H), 8,01 (d,1H), 7,98 (d,1H), 7,62 (dd,1H), 7,42 (dd,1H), 7,29 (td,1H), 6,01 (s, 1H), 4,79 (a,2H), 4,01 (q,2H), 1,08 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 503,9 [M+H] <sup>+</sup> ;
J2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,87 (d,1H), 7,54 (d,1H), 7,40 (dd,1H), 7,35 (dd,1H), 7,03 (td,1H), 6,11 (s, 1H), 4,97 (d,1H), 4,64 (d,1H), 3,69 (s,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 489,9 [M+H] <sup>+</sup> ;

Etapa 3) (R)-4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo

5



A un matraz se añadieron (R)-4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4 -dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (50,3 g, 0,1 mol), etanol anhidro (302 g) y morfolina (34,8 g, 0,4 mol). La mezcla se agitó a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Después de la reacción, la mezcla se concentró. Al residuo se añadió acetato de etilo (500 g), la mezcla resultante se lavó con agua (250 ml x 2). La capa orgánica se concentró para dar el producto como un aceite de color ámbar oscuro (37,7 g, 74 %)

10

EM (IEP, ion. pos) *m/z*: 509,1 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,69 (s,1H), 8,02 (d,1H), 7,93 (d,1H), 7,57 (dd,1H), 7,40 (dd,1H), 7,22 (td,1H), 6,05 (s, 1H), 3,96 (c,4H), 3,93 (dd,2H), 3,68 (br,4H), 2,56 (br,4H), 1,05 (t,3H).

15

El compuesto L se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 11 de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 6.

20

Tabla 11: Las condiciones de reacción para la preparación del compuesto L

N.º	R <sup>3</sup>	La relación molar del compuesto (6) al compuesto (J); la cantidad de compuesto (J)	Disolvente de reacción	La relación másica del disolvente de reacción al compuesto (J)	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Carácter del producto	Calidad; rendimiento (%) del producto

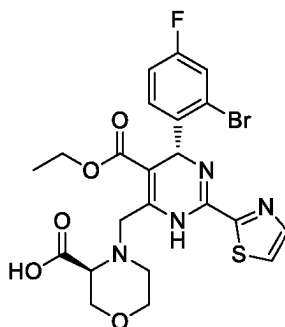
ES 2 688 600 T3

L1	etilo	2;50,3 g	etanol	20	25	2	aceite de color ámbar oscuro	38,2 g; 75
L1	etilo	3;50,3 g	acetona	10	40	10	aceite de color ámbar oscuro	40,8 g; 80
L1	etilo	4;50,3 g	metanol	10	30	6	aceite de color ámbar oscuro	38,7 g; 76
L1	etilo	5;50,3 g	acetato de etilo	20	50	24	aceite de color ámbar oscuro	35,7 g; 70
L1	etilo	6;50,3 g	DCM	8	39	6	aceite de color ámbar oscuro	36,2 g; 71
L1	etilo	3;50,3 g	DMF	4	60	1	aceite de color ámbar oscuro	36,7 g; 72
L1	etilo	4;50,3 g	THF	6	50	8	aceite de color ámbar oscuro	38,2 g; 75
L2	metilo	2;48,9 g	etanol	20	25	2	aceite de color ámbar oscuro	36,2 g; 73
L2	metilo	3;48,9 g	acetona	10	40	10	aceite de color ámbar oscuro	37,6 g; 76
L2	metilo	4;48,9 g	metanol	10	30	6	aceite de color ámbar oscuro	39,6 g; 80
L2	metilo	5;48,9 g	acetato de etilo	20	50	24	aceite de color ámbar oscuro	38,6 g; 78
L2	metilo	6;48,9 g	DCM	8	39	6	aceite de color ámbar oscuro	35,2 g; 71
L2	metilo	3;48,9 g	DMF	4	60	1	aceite de color ámbar oscuro	36,2 g; 73
L2	metilo	4;48,9 g	THF	6	50	8	aceite de color ámbar oscuro	35,7 g; 72

Tabla 11-1: Los datos de RMN y EM del compuesto L

N.º	RMN <sup>1</sup> H	EM
L1	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,69 (s,1H), 8,02 (d,1H), 7,93 (d,1H), 7,57 (dd,1H), 7,40 (dd,1H), 7,22 (td,1H), 6,05 (s, 1H), 3,96 (c,4H), 3,93 (dd,2H), 3,68 (br,4H), 2,56 (br,4H), 1,05 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 509,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
L2	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,71 (s,1H), 8,02 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,55 (dd,1H), 7,37 (dd,1H), 7,20 (td,1H), 6,02 (s, 1H), 3,91 (dd,2H), 3,67 (br,4H), 3,52 (s,3H), 2,55 (a,4H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 494,7 [M+H] <sup>+</sup> ;

**Ejemplo 7:** la preparación del ácido (S)-4-(((R)-6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



5

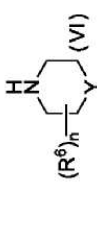
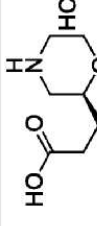

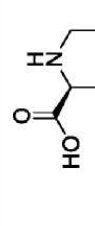
A un matraz se añadieron (R)-4-(2-bromo-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (5,03 g, 10 mmol), ácido (S)-morfolina-3-carboxílico (1,31 g, 10 mmol), carbonato potásico (2,76 g, 20 mmol) y etanol (100 ml). La mezcla se agitó a 30 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. Después de la reacción, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró. Al residuo se añadió agua (100 ml), la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se descartó. A la capa acuosa se añadió acetato de etilo (100 ml), la mezcla se ajustó a pH 3-6 con ácido clorhídrico concentrado. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (4,4 g, 80 %).

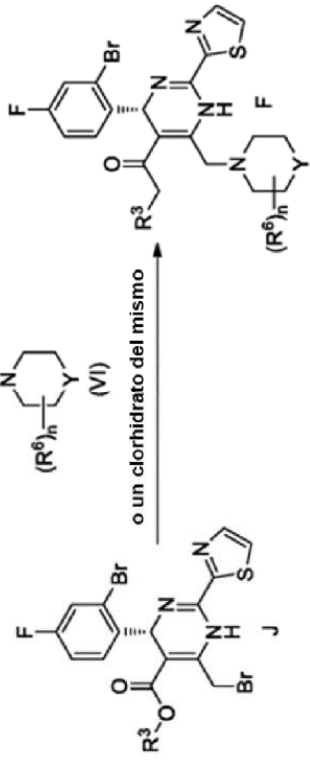
EM (IEP, ion. pos) *m/z*: 553,2 [M+H]<sup>+</sup>;  
 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12,85 (a, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,00 (d,1H), 7,91 (d,1H), 7,54 (dd,1H), 7,39 (dd,1H), 7,19 (td,1H), 6,01 (s, 1H), 4,25 (d,1H), 4,02 (d,1H), 3,97-3,91 (m, 3H), 3,81 (dd,1H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,61-3,58 (m, 1H), 3,10-3,03 (m, 1H), 2,42-2,35 (m, 1H), 1,04 (t,3H).

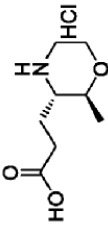
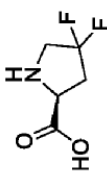
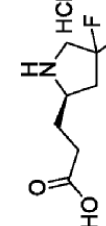

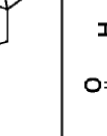
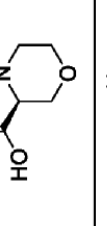
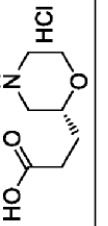
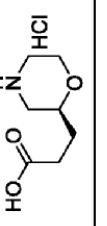
El compuesto F se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 12 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7.

20

Tabla 12: Las condiciones de reacción para la preparación del compuesto F

N.º	R <sup>3</sup>	(R <sup>6</sup> ) <sub>n</sub> Y (VI) o un clorhidrato del mismo	La relación molar del compuesto (J) al compuesto (VI); la cantidad de compuesto (J)	Disolvente de reacción	La relación másica del disolvente de reacción al compuesto (J)	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Carácter del producto	Calidad; rendimiento (%) del producto
F1	etilo		1; 5,03 g	etanol	8	30	4	sólido de color amarillo	4,07 g; 70
F2	etilo		1; 5,03 g	etanol	4	30	8	sólido de color amarillo	4,12 g; 71
F3	etilo		1; 5,03 g	etanol	20	30	24	sólido de color amarillo	2,61 g; 45
F4	etilo		1; 5,03 g	etanol	30	30	6	sólido de color amarillo	4,54 g; 80



F5	etilo		1; 5,03 g	etanol	15	30	24	sólido de color amarillo	3,04 g; 51
F6	etilo		1; 5,03 g	etanol	20	30	6	sólido de color amarillo	4,47 g; 78
F7	etilo		1; 5,03 g	etanol	25	30	12	sólido de color amarillo	3,91 g; 65
F8	etilo		1; 5,03 g	etanol	14	30	12	sólido de color amarillo	4,09 g; 68
F9	metilo		1; 4,89 g	etanol	8	30	4	sólido de color amarillo	3,83 g; 71
F10	metilo		1; 4,89 g	etanol	4	30	8	sólido de color amarillo	3,85 g; 68
F11	metilo		1; 4,89 g	etanol	10	30	12	sólido de color amarillo	3,74 g; 66
F12	metilo		1; 4,89 g	etanol	30	30	6	sólido de color amarillo	2,50 g; 44

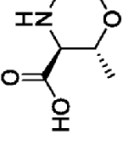
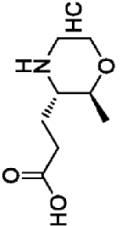
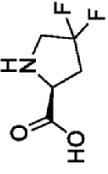
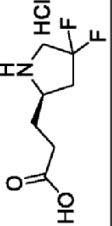
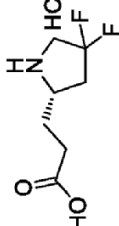
F13	metilo		1; 4,89 g	etanol	8	30	12	sólido de color amarillo	4,32 g; 78
F14	metilo		1; 4,89 g	etanol	20	30	6	sólido de color amarillo	2,79 g; 48
F15	metilo		1; 4,89 g	etanol	25	30	12	sólido de color amarillo	4,14 g; 74
F16	metilo		1; 4,89 g	etanol	14	30	12	sólido de color amarillo	3,64 g; 62
F17	metilo		1; 4,89 g	etanol	15	30	24	sólido de color amarillo	3,7 g; 63

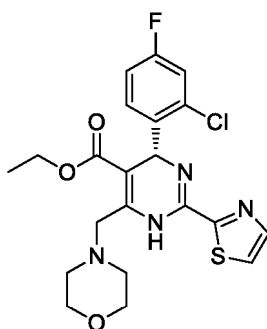
Tabla 12-1: Los datos de RMN y EM del compuesto L

N.º	RMN <sup>1</sup> H	EM
F1	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,06 (s,1H), 9,65 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,57 (dd,1H), 7,39 (dd,1H), 7,22 (td,1H), 6,03 (s, 1H), 3,96 (q,2H), 3,89-3,85 (m, 3H), 3,61-3,47 (m, 2H), 2,81-2,75 (m, 2H), 2,38-2,21 (m, 3H), 2,04-2,02 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 2H), 1,06 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 581,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
F2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,06 (s,1H), 9,66 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,95 (d,1H), 7,56 (dd,1H), 7,41 (dd,1H), 7,20 (td,1H), 6,03 (s, 1H), 3,97 (q,2H), 3,93-3,83 (m, 3H), 3,57-3,46 (m, 2H), 2,88 (d,1H), 2,63 (d,1H), 2,37-2,22 (m,3H),2,13-2,08 (m,1H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,06 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 580,9 [M+H] <sup>+</sup> ;
F3	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,14 (a, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,92 (d,1H), 7,54 (dd,1H), 7,40 (dd,1H), 7,22 (td,1H), 6,03 (s, 1H), 4,18 (d,1H), 3,96 (q,2H), 3,91 (d,1H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,37-3,32 (m, 1H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,57-2,53 (m, 1H), 2,49-2,47 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 2H), 1,89-1,84 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,06 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 580,9 [M+H] <sup>+</sup> ;
F4	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,02 (s,1H), 9,78 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,93 (d,1H), 7,56 (dd,1H), 7,39 (dd,1H), 7,22 (td,1H), 6,00 (s, 1H), 4,10 (d,1H), 3,95 (q,2H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,76-3,60 (m, 3H), 3,46-3,42 (m, 1H), 2,98 (d,1H), 2,93 (d,1H), 1,21 (d,3H), 1,05 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 567,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
F5	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,11 (s,1H), 9,74 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,95 (d,1H), 7,56 (dd,1H), 7,39 (dd,1H), 7,19 (td,1H), 6,04 (s, 1H), 4,16 (d,1H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,86 (d,1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 2,66 (d,1H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 3H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 1H), 1,20 (d,3H), 1,06 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 594,6 [M+H] <sup>+</sup> ;
F6	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,98 (a, 1H), 8,03 (d,1H), 8,00 (d,1H), 7,61 (dd,1H), 7,48 (dd,1H), 7,28 (td,1H), 6,02 (s, 1H), 4,35 (d,1H), 4,13 (d,1H), 4,01-3,94 (m, 3H), 3,61-3,51 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,86-2,68 (m, 1H), 1,20 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 573,0 [M+H] <sup>+</sup> ;
F7	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,08 (s,1H), 9,51 (s, 1H), 8,01 (d,1H), 7,93 (d,1H), 7,57 (dd,1H), 7,41 (dd,1H), 7,24 (td,1H), 6,01 (s, 1H), 4,12 (dd,2H), 3,97 (q,2H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,04-2,96 (m, 2H), 2,58-2,56 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,93-1,90 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,06 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 601,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
F8	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 12,19 (a, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,86 (d,1H), 7,50 (d,1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,00 (td,1H), 6,19 (s, 1H), 4,52 (d,1H), 4,14-4,03 (m, 2H), 3,65 (d,1H), 3,31-3,23 (m, 2H), 3,02-2,91 (m, 1H), 2,57-2,25 (m, 5H), 1,79-1,74 (m, 1H), 1,16 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 601,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
F9	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,88 (a, 1H), 10,07 (a,1H), 8,02 (d,1H), 7,93 (d,1H), 7,56 (dd,1H), 7,39 (dd,1H), 7,23 (td,1H), 6,01 (s, 1H), 4,25 (d,1H), 4,04 (d,1H), 3,99 (dd,1H), 3,84 (dd,1H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,51 (s,3H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,41-2,39 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 539,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
F10	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,03 (s,1H), 9,69 (s, 1H), 8,01 (d,1H), 7,93 (d,1H), 7,56 (dd,1H), 7,38 (dd,1H), 7,23 (td,1H), 6,01 (s, 1H), 3,93-3,83 (m, 3H), 3,60-3,53 (m, 2H), 3,52 (s,3H), 2,77 (dd,2H), 2,38-2,25 (m, 3H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,65-1,59 (m,2H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 567,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
F11	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,06 (s,1H), 9,70 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,57 (dd,1H), 7,39 (dd,1H), 7,23 (td,1H), 6,02 (s, 1H), 3,95 (d,1H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,56-3,54 (m, 1H), 3,53 (s,3H), 3,52-3,49 (m, 1H), 2,88 (d,1H), 2,62 (d,1H), 2,37-2,21 (m, 3H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,72-1,64 (m,2H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 567,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
F12	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,87 (s,1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,56 (dd,1H), 7,38 (dd,1H), 7,23 (td,1H), 6,01 (s, 1H), 4,18 (d,1H), 3,91 (d,1H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,61-3,56 (m, 1H), 3,53 (s,3H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,04-2,86 (m, 1H), 2,77-2,75 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,37-2,22 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,65-1,58 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 567,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
F13	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,02 (s,1H), 9,83 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,56 (dd,1H), 7,38 (dd,1H), 7,22 (td,1H), 5,99 (s, 1H), 4,05 (d,1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,75-3,60 (m, 3H), 3,52 (s,3H), 3,47-3,42 (m, 1H), 3,00 (d,1H), 2,92 (d,1H), 1,21 (d,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 553,0 [M+H] <sup>+</sup> ;



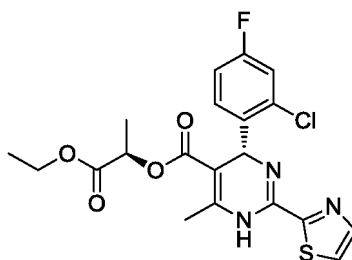
F14	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,10 (s,1H), 9,75 (s, 1H), 8,01 (d,1H), 7,96 (d,1H), 7,54 (dd,1H), 7,40 (dd,1H), 7,20 (td,1H), 6,02 (s, 1H), 4,18 (d,1H), 3,88 (d,1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,52 (s,3H), 3,50-3,45 (m, 1H), 2,68 (d,1H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 3H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,21 (d,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 581,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
F15	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,71 (a, 1H), 7,98 (d,1H), 7,91 (d,1H), 7,56 (dd,1H), 7,40 (dd,1H), 7,23 (td,1H), 5,99 (s, 1H), 4,33 (d,1H), 4,09 (d,1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,52 (s,3H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 558,6 [M+H] <sup>+</sup> ;
F16	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 11,03 (s,1H), 9,57 (s, 1H), 7,99 (d,1H), 7,92 (d,1H), 7,55 (dd,1H), 7,39 (dd,1H), 7,23 (td,1H), 6,00 (s, 1H), 4,14 (dd,2H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,53 (s,3H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,57-2,56 (m, 1H), 2,36-2,20 (m, 2H), 2,13-1,98 (m, 1H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 587,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
F17	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 12,15 (a, 1H), 9,47 (s, 1H), 7,85 (d,1H), 7,51 (d, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,01 (td,1H), 6,17 (s, 1H), 4,50 (d,1H), 3,66 (d,1H), 3,55 (s,3H), 3,33-3,23 (m, 2H), 3,04-2,92 (m, 1H), 2,58-2,25 (m, 5H), 1,78-1,74 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 587,2 [M+H] <sup>+</sup> ;

**Ejemplo 8:** la preparación de (*R*)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4 -dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



5

Eta 1) 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (*R*)-(*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo



10

Método uno:

A un matraz se añadieron clorhidrato de 2-tiazolcarboxamida (16,4 g, 0,1 mol), 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (15,9 g, 0,1 mol), 3-oxobutanoato de (*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (20,2 g, 0,1 mol) y acetato sódico anhidro (8,2 g, 0,1 mol) y etanol (74 g) a la vez. La mezcla se agitó a 78 °C durante 16 horas. Después de la reacción, la mezcla se enfrió a 30 °C, se mantuvo a 30 °C y se agitó durante 6 horas. La mezcla resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (330 ml) y se secó al vacío a 60 °C durante 8 horas para obtener el producto en bruto. Al producto en bruto se añadió *n*-propanol (50 g). La mezcla se calentó hasta que se disolvió completamente, se enfrió a 30 °C, y a continuación se mantuvo a 30 °C, se agitó y cristalizó durante 8 horas. La mezcla resultante se filtró. La torta de filtro se secó al vacío a 60 °C durante 8 horas para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (10,4 g, 23 %).

20

$$[\alpha]_D^{25} = -91,47 (c = 0,3083g/100 ml, MeOH);$$

25

EM (IEP, ion. pos) *m/z*: 452,2 [M+H]<sup>+</sup>;  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,05 (s,1H), 7,98 (d,1H), 7,91 (d,1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,20 (td,1H), 6,03 (s, 1H), 4,84 (q,1H), 4,12-4,04 (m, 2H), 2,47 (s,3H), 1,22 (d,3H), 1,14 (t,3H).

El compuesto 8 se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 13 usando el método uno descrito en la etapa 1 del Ejemplo 8.

Tabla 13: Las condiciones de reacción

N.º												Calidad: rendimiento o (%) del producto
	(1):(7):(3):(4): la cantidad del compuesto (1) es 16,4 g	Disolvente de reacción	La relación másica del disolvente de reacción al compuesto (1)	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Temperatura de enfriamiento (°C)	Tiempo de enfriamiento (h)	Disolvente de recristalización	La relación másica del disolvente de recristalización al compuesto (1)	Temperatura de cristalización (°C)	Tiempo de cristalización (h)	
1	1:1:2:1	-	-	78	12	40	6	etanol	20	0	3	7,9 g; 17,5
2	1:1:1:1	etanol	1	78	12	40	6	etanol	15	25	10	8,5 g; 18,8
3	1:1:1:1	etanol	4,5	25	72	25	-	etanol	4	5	8	9,1 g; 20,2
4	1:1:1:1	etanol	5	78	12	25	6	etanol	3	15	5	10,2 g; 22,5
5	1:1:1:1	etanol	20	60	24	-20	12	etanol	3	25	6	8,9 g; 19,6
6	1:1:1:1	etanol	80	78	12	-40	24	etanol	5	25	4	7,6 g; 16,9
7	1:1:1:1	<i>n</i> -butanol	4,5	100	5	25	6	<i>n</i> -butanol	4	25	6	10,4 g; 23,1
8	1:1:1:1	<i>n</i> -propanol	4,5	80	12	25	6	<i>n</i> -propanol	3	25	6	11,8 g; 26,2
9	1:1:1:1	<i>i</i> -propanol	4,5	82	12	25	2	<i>i</i> -propanol	3	30	6	11,4 g; 25,3
10	1:1:1:1	<i>t</i> -butanol	4,5	82	12	30	12	<i>t</i> -butanol	4	25	6	11 g; 24,4
11	1:1:1:1	2-metoxietanol	4,5	78	12	-10	12	<i>i</i> -propanol	3,5	25	4	9 g; 20
12	1:1:1:1	1,2-dimetoxietanol	4,5	78	12	-15	12	<i>i</i> -propanol	3,5	25	6	8,6 g; 19,1

## Método dos

5 A un matraz se añadieron clorhidrato de 2-tiazolcarboxamidina (16,4 g, 0,1 mol), 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (15,9 g, 0,1 mol), 3-oxobutanoato de (*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (20,2 g, 0,1 mol), acetato sódico anhidro (8,2 g, 0,1 mol) y etanol (74 g) a la vez. La mezcla se agitó a 78 °C durante 16 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 30 °C, se mantuvo a 30 °C y se agitó durante 6 horas. La mezcla se filtró. El filtrado se lavó con etanol (16,4 g) y agua (330 ml) a la vez, y después se secó al vacío a 60 °C durante 8 horas para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (12,2 g, 27 %).

10 
$$[\alpha]_D^{25} = -91,47 \text{ (c = 0,3083g/100 ml, MeOH)};$$

EM (IEP, ion. pos)  $m/z$ : 452,2  $[M+H]^+$ ;

15 RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,05 (s,1H), 7,98 (d,1H), 7,91 (d,1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,20 (td,1H), 6,03 (s, 1H), 4,84 (q,1H), 4,12-4,04 (m, 2H), 2,47 (s,3H), 1,22 (d,3H), 1,14 (t,3H).

El compuesto 8 se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 14 usando el método dos descrito en la etapa 1 del Ejemplo 8.

Tabla 14: Las condiciones de reacción

N.º									Temperatura de lavado (°C)	Calidad; rendimiento (%) del producto	
	(1):(7):(3):(4); (mol); la cantidad del compuesto (1) es 16,4 g	Disolvente de reacción	La relación másica del disolvente de reacción al compuesto (1)	Temperatura de reacción	Tiempo de reacción (h)	Temperatura de enfriamiento (°C)	Tiempo de enfriamiento (h)	Disolvente de lavado			La relación másica del disolvente de lavado al compuesto (1)
1	1:1:2:1	-	-	78	12	40	6	etanol	10	25	8,8 g; 19,4
2	1:1:1:1	etanol	1	78	12	40	6	etanol	7,5	25	9,3 g; 20,5
3	1:1:1:1	etanol	4,5	25	72	25	-	etanol	2	25	10 g; 22,2
4	1:1:1:1	etanol	5	78	12	25	6	etanol	3	25	11,1 g; 24,6
5	1:1:1:1	<i>n</i> -propanol	6	80	12	25	6	-	-	-	13,1 g; 28,9
6	1:1:1:1	etanol	20	60	24	-20	6	etanol	3	25	9,6 g; 21,3
7	1:1:1:1	etanol	80	78	12	-30	24	etanol	5	25	9,3 g; 18,8
8	1:1:1:1	<i>n</i> -butanol	4,5	100	5	25	6	<i>n</i> -butanol	3	25	11,4 g; 25,2
9	1:1:1:1	<i>n</i> -propanol	4,5	80	12	25	6	<i>n</i> -propanol	2	25	12,8 g; 28,4
10	1:1:1:1	<i>i</i> -propanol	4,5	82	12	25	2	<i>i</i> -propanol	2	30	12,6 g; 27,8
11	1:1:1:1	<i>t</i> -butanol	4,5	82	12	30	12	<i>t</i> -butanol	3	25	12 g; 26,5
12	1:1:1:1	2-metoxietanol	4,5	78	12	-10	12	2-metoxietanol	1	0	9,9 g; 21,8
13	1:1:1:1	1,2-dimetoxietano	4,5	78	12	-15	12	<i>i</i> -propanol	2	25	9,6 g; 21,3

Método tres:

5 A un matraz se añadieron clorhidrato de 2-tiazolcarboxamidina (16,4 g, 0,1 mol), 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (15,9 g, 0,1 mol), 3-oxobutanoato de (*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (20,2 g, 0,1 mol), acetato sódico anhidro (8,2 g, 0,1 mol) y etanol (74 g) a la vez. La mezcla se agitó a 78 °C durante 16 horas. Después de la reacción, la mezcla se enfrió a 30 °C, se mantuvo a 30 °C y se agitó durante 6 horas. La mezcla resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (330 ml) y se secó al vacío a 60 °C durante 8 horas para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se trituró con *n*-propanol (50 g) a 30 °C durante 5 horas y se filtró. La torta de filtro se secó al vacío a 60 °C durante 8 horas para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (11,3 g, 25 %).

10

$$[\alpha]_D^{25} = -91,47 \text{ (c = 0,3083g/100 ml, MeOH);}$$

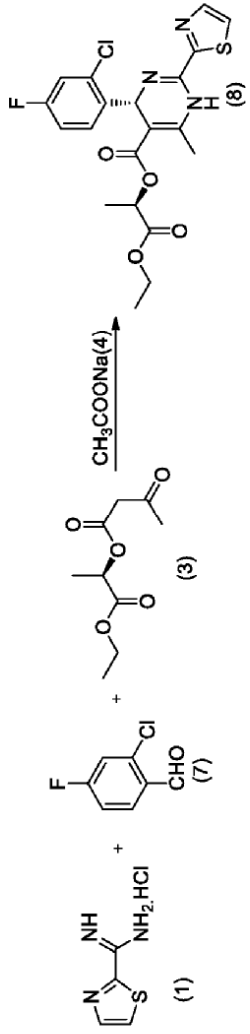
15 EM (IEP, ion. pos)  $m/z$ : 452,2  $[M+H]^+$ ;  
 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,05 (s,1H), 7,98 (d,1H), 7,91 (d,1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,20 (td,1H), 6,03 (s, 1H), 4,84 (q,1H), 4,12-4,04 (m, 2H), 2,47 (s,3H), 1,22 (d,3H), 1,14 (t,3H).

20

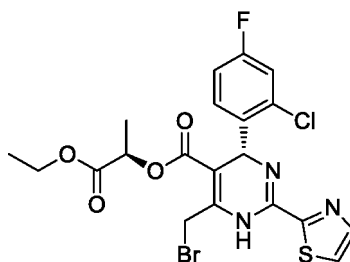
El compuesto 8 se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 15 usando el método tres descrito en la etapa 1 del Ejemplo 8.

Tabla 15: Las condiciones de reacción

N.º	(1):(7):(3):(4) (mol); la cantidad del compuesto (1) es 16,4 g	Disolvente de reacción	La relación másica de reacción al compuesto (1)	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Temperatura de enfriamiento (°C)	Tiempo de enfriamiento (h)	Disolvente de trituration	La relación másica del disolvente de trituration al compuesto (1)	Temperatura de trituration (°C)	Tiempo de trituration (h)	Calidad, rendimiento (%) del producto
1	1:1:2:1	-	-	78	12	40	6	etanol	8	25	10	8,4 g; 18,6
2	1:1:1:1	etanol	1	78	12	40	6	etanol	7	25	5	8,8 g; 19,5
3	1:1:1:1	etanol	4,5	25	72	25	-	etanol	3	25	3	9,6 g; 21,3
4	1:1:1:1	etanol	5	78	12	25	6	etanol	4	5	1	10,5 g; 23,2
5	1:1:1:1	etanol	20	60	24	-20	12	etanol	3	25	4	9,3 g; 20,6
6	1:1:1:1	etanol	80	78	12	-40	24	etanol	5	25	2	8,1 g; 17,8
7	1:1:1:1	n-butanol	4,5	100	5	25	6	n-butanol	4	25	3	10,9 g; 24,1
8	1:1:1:1	n-propanol	4,5	80	12	25	6	n-propanol	3	25	4	12,4 g; 27,5
9	1:1:1:1	i-propanol	4,5	82	12	25	2	i-propanol	3	30	2	12,1 g; 26,7
10	1:1:1:1	t-butanol	4,5	82	12	30	12	t-butanol	4	25	4	11,4 g; 25,3
11	1:1:1:1	2- metoxietanol	4,5	78	12	-10	12	i-propanol	3	25	3	9,4 g; 20,9
12	1:1:1:1	1,2- dimetoxietano	4,5	78	12	-15	12	i-propanol	3	25	2	9,2 g; 20,4



Etapa 2) 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-bromometil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (R)-(R)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo



5

A un matraz se añadieron 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (R)-(R)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (45,2 g, 0,1 mol) y tetraclorometano (900 g). La mezcla se calentó a 76 °C, se añadió NBS (19,6 g, 0,11 mol) y a continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Después de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró. Al residuo se añadió etanol (226 g). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C, se mantuvo a 0 °C y se agitó. Después de que el sólido precipitara completamente, la mezcla se filtró. La torta del filtro se lavó con etanol (45 g) y se secó al vacío a 60 °C durante 6 horas para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (31,3 g, 59 %).

10

EM (IEP, ion. pos)  $m/z$ : 531,6  $[M+H]^+$ ;

15

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,37 (s,1H), 8,03 (d,1H), 8,00 (d,1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,23 (td,1H), 6,01 (s, 1H), 4,94 (q,1H), 4,87-4,78 (m, 2H), 4,16-4,04 (m, 2H), 1,27 (d,3H), 1,15 (t,3H).

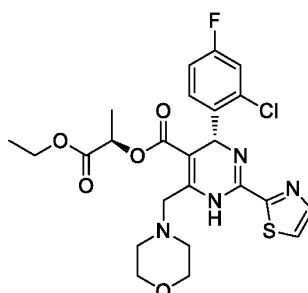
El compuesto A2 se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 16 de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 8.

20

Tabla 16: Las condiciones de reacción

N.º	Compuesto (8):NBS (mol) la cantidad del compuesto (8) es 45,2 g	Disolvente de reacción	La relación másica del disolvente de reacción al compuesto (8)	Temperatura de reacción (°C)	El disolvente añadido al residuo	La relación másica del disolvente adicional al compuesto (8)	Calidad; rendimiento (%) del producto
1	1:1.1,	DCM	30	39	<i>i</i> -propanol	7	33,5 g; 63 %
2	1:1.05,	DCM	10	39	etanol	5	31,9 g; 60 %
3	1:1.15,	CHCl <sub>3</sub>	20	61	<i>n</i> -propanol	6	34,5 g; 65 %
4	1:1.1,	CCl <sub>4</sub>	20	76	etanol	5	36,1 g; 68 %

Etapa 3) 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-morfolinometil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (R)-(R)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo

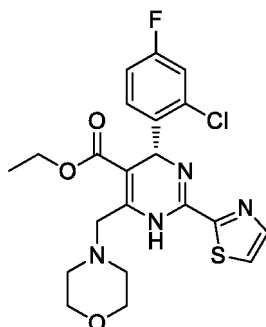


25

A un matraz se añadieron 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (*R*)-(*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (53,1 g, 0,1 mol), *i*-propanol (287 g) y morfolina (34,8 g, 0,4 mol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 4 horas. Después de la reacción, la mezcla se enfrió a 0 °C, se mantuvo a esta temperatura y se agitó. Después de que el sólido precipitara completamente, la mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con *i*-propanol (53 g) seguido de agua (530 g), y después se secó *al vacío* a 60 °C durante 8 horas para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillento (34,4 g, 64 %).

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

RMN  $^1H$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,77 (s,1H), 8,04 (d,1H), 7,95 (d,1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,18 (td,1H), 6,09 (s, 1H), 4,86 (q,1H), 4,12-4,04 (m, 2H), 3,90 (dd,2H), 3,68 (t,4H), 2,56 (br,4H), 1,25 (d,3H), 1,14 (t,3H). Etapa 4) 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina -5-carboxilato de (*R*)-etilo

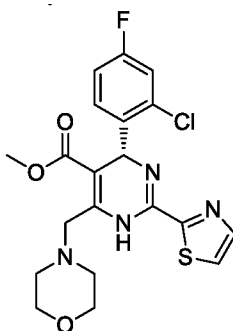


A un matraz se añadieron etanol anhidro (403 g) y litio (1,74 g, 0,25 mol) a la vez. La mezcla se agitó a 43 °C hasta que el litio se consumió completamente, y a continuación se añadió una solución de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (*R*)-(*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (53,7 g, 0,1 mol) en etanol (403 g). La mezcla de reacción se agitó a 78 °C durante 1,5 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró. Al residuo se añadió acetato de etilo (540 g). La mezcla se lavó con agua (250 g x 2). La capa orgánica se concentró para obtener el producto como un aceite espeso de color amarillo (34,9 g, 75 %).

EM (IEP, ion. pos)  $m/z$ : 465,2  $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,65 (s,1H), 8,00 (d,1H), 7,91 (d,1H), 7,40-7,37 (m,2H), 7,15 (td,1H), 6,03 (s, 1H), 3,94 (q,2H), 3,88 (dd,2H), 3,65 (br,4H), 2,56 (br,4H), 1,05 (t,3H).

**Ejemplo 9:** la preparación de (*R*)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4 -dihidropirimidina-5 -carboxilato de metilo



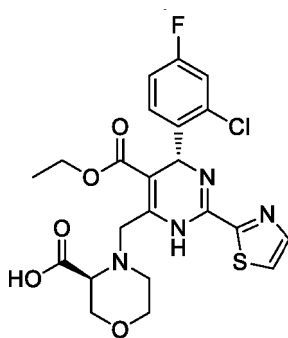
A un matraz se añadieron metanol anhidro (806 g) y litio (1,74 g, 0,25 mol) a la vez. La mezcla se agitó a 43 °C hasta que el litio se consumió completamente, y a continuación se añadió (*R*)-(*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-il 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato (53,7 g, 0,1 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 60 °C y se agitó durante 1,5 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró. Al residuo se añadió acetato de etilo (540 g). La mezcla se lavó con agua (250 g x 2). La capa orgánica se concentró para obtener el producto como un aceite espeso de color amarillo (32,9 g, 73 %).

EM (IEP, ion. pos)  $m/z$ : 450,8  $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,72 (s,1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,17 (td,1H), 6,05 (s,1H), 3,93 (dd,2H), 3,68 (a,4H), 3,53 (s,3H), 2,56 (a,4H).

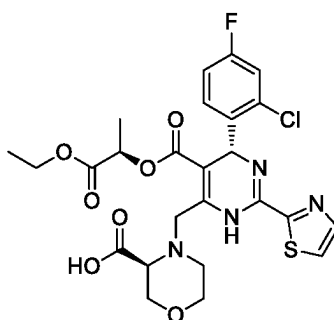
**Ejemplo 10:** la preparación del ácido (*S*)-4-(((*R*)-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico





Etapa 1) Ácido (S)-4-(((R)-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(((R)-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)oxi)carbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

5



A un matraz se añadieron 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (R)-(R)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (53,1 g, 0,1 mol), etanol (800 g), ácido (S)-morfolina-3-carboxílico (13,1 g, 0,1 mol) y carbonato potásico (27,6 g, 0,2 mol) a la vez. La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 horas. Después de la reacción, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró. Al residuo se añadió agua (840 g), la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (840 ml), la capa orgánica se descartó. A la capa acuosa se añadió acetato de etilo (900 ml), la mezcla se ajustó a pH 3-6 con ácido clorhídrico concentrado. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (41,8 g, 72 %).

15 EM (IEP, ion. pos)  $m/z$ : 581,1  $[M+H]^+$ ;  
 RMN  $^1H$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,01 (d,1H), 7,96 (d,1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,18 (td,1H), 6,04 (s, 1H), 4,86 (q,1H), 4,25-4,14 (m, 1H), 4,11-4,02 (m, 3H), 3,99-3,87 (m, 1H), 3,84 (dd,1H), 3,74-3,65 (m, 2H), 3,57-3,51 (m, 1H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,43-2,38 (m, 1H), 1,22 (d,3H), 1,14 (t,3H).

20 El compuesto Q se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 17 de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 10.

Tabla 17: Las condiciones de reacción para la preparación del compuesto Q

N.º		compuesto A2: compuesto (VI)(mol); la cantidad del compuesto A2 es 5,31 g	Disolvente de reacción	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Carácter del producto	Calidad; rendimiento (%) del producto
Q1	 o un clorhidrato del mismo	1:1	etanol	30	12	sólido de color amarillo	4,14 g; 68
Q2	 o un clorhidrato del mismo	1:1	etanol	30	12	sólido de color amarillo	4,08 g; 67
Q3	 o un clorhidrato del mismo	1:1	etanol	30	12	sólido de color amarillo	2,68 g; 44
Q4	 o un clorhidrato del mismo	1:1	etanol	30	12	sólido de color amarillo	4,22 g; 71
Q5	 o un clorhidrato del mismo	1:1	etanol	30	12	sólido de color amarillo	2,68 g; 43

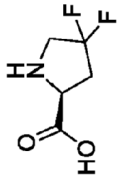
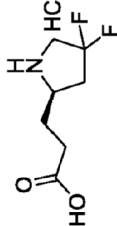
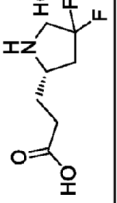
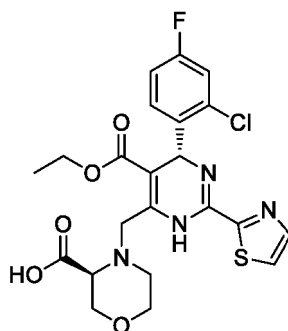
Q6		1:1	etanol	30	12	sólido de color amarillo	4,09 g; 68
Q7		1:1	etanol	30	12	sólido de color amarillo	3,4 g; 54
Q8		1:1	etanol	30	12	sólido de color amarillo	3,2 g; 51

Tabla 17-1: Los datos de RMN y EM del compuesto Q

N.º	RMN <sup>1</sup> H	EM
Q1	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,03 (a, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,95 (d,1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,20 (td,1H), 6,05 (s, 1H), 4,86 (q,1H), 4,13-4,05 (m, 2H), 3,93-3,85 (m, 3H), 3,59-3,56 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 2,78 (t,2H), 2,36-2,23 (m, 3H), 2,01 (t,1H), 1,65-1,62 (m, 2H), 1,24 (d,3H), 1,13 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 609,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
Q2	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,06 (a, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,04 (d,1H), 7,96 (d,1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,19 (td,1H), 6,04 (s, 1H), 4,84 (q,1H), 4,14-4,06 (m, 2H), 3,94-3,86 (m, 3H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,52-3,48 (m, 1H), 2,77 (t,2H), 2,37-2,23 (m, 3H), 2,02 (t,1H), 1,66-1,62 (m, 2H), 1,24 (d,3H), 1,14 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 608,7 [M+H] <sup>+</sup> ;
Q3	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,78 (s,1H), 8,04 (d,1H), 7,96 (d,1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,20 (td,1H), 6,03 (s, 1H), 4,84 (q,1H), 4,16 (d,1H), 4,12-4,02 (m, 2H), 3,86 (d,1H), 3,81 (d,1H), 3,74-3,72 (m, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,35-3,33 (m, 1H), 2,93-2,73 (m, 1H), 2,57-2,54 (m, 1H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,29-2,23 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,25 (d,3H), 1,12 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 609,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
Q4	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,91 (s,1H), 8,04 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,44-7,41 (m,2H), 7,18 (td,1H), 6,06 (s, 1H), 4,85 (q,1H), 4,13-4,04 (m, 3H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,73-3,68 (m, 2H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,00 (d,1H), 2,91 (d,1H), 2,49-2,45 (m, 1H), 1,24 (d,3H), 1,22 (d,3H), 1,14 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 595,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
Q5	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,12 (s,1H), 9,76 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,96 (d,1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,18 (td,2H), 6,05 (s, 1H), 4,86 (q,1H), 4,15 (d,1H), 4,10-4,01 (m, 2H), 3,84 (d,1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,61-3,56 (m, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 2,68 (d,1H),2,46-2,41 (m,1H), 2,38-2,32 (m, 3H), 2,08-1,87 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,24 (d,3H), 1,21 (d,3H), 1,16 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 623,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
Q6	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,78 (s,1H), 7,98 (d,1H), 7,92 (d,1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,87-4,77 (m, 1H), 4,33 (dd,1H), 4,11-4,04 (m, 3H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,52-3,50 (m, 1H), 3,17-3,11 (m, 1H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,47-2,42 (m, 1H), 1,24 (d,3H), 1,14 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 601,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
Q7	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,06 (s,1H), 9,58 (s, 1H), 8,01 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,20 (td,1H), 6,08 (s, 1H), 4,87 (q,1H), 4,17-4,05 (m, 4H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,36-2,19 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,25 (d,3H), 1,14 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 629,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
Q8	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,15 (s,1H), 9,55 (s, 1H), 8,01 (d,1H), 7,95 (d,1H), 7,47 (dd,1H), 7,43 (dd,1H), 7,19 (td,1H), 6,09 (s, 1H), 4,86 (q,1H), 4,17-4,05 (m, 4H), 3,48-3,43 (m, 1H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,59-2,52 (m, 1H), 2,40-2,23 (m, 2H), 2,14-1,97 (m, 2H), 1,63-1,60 (m, 1H), 1,26 (d,3H), 1,14 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 629,2 [M+H] <sup>+</sup> ;

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

5



A un matraz se añadieron etanol anhidro (870 g) y litio (2,43 g, 0,35 mol) a la vez. La mezcla se agitó a 43 °C hasta que el litio se consumió completamente, y a continuación se añadió ácido (S)-4-(((R)-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(((R)-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)oxi)carbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico (58,1 g, 0,1 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 78 °C y se agitó durante 12 horas. Después de la reacción, la mezcla se enfrió y se concentró. Al residuo se añadió agua (1100 g), la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (1000 ml). La capa orgánica se descartó. A la capa acuosa se añadió acetato de etilo (1280 ml), la mezcla se ajustó a pH 3-6 con ácido clorhídrico concentrado. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (33,1 g, 65 %).

EM (IEP, ion. pos) *m/z*: 509,2 [M+H]<sup>+</sup>;

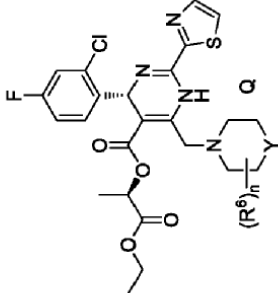
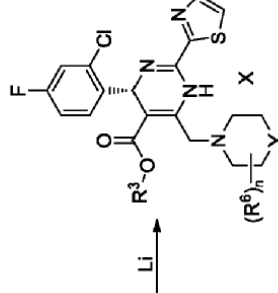
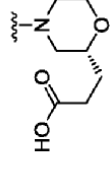
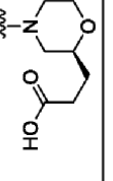
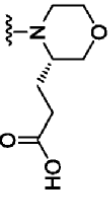
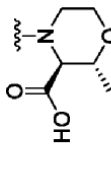
15

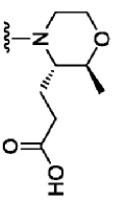
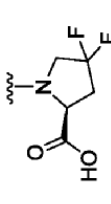
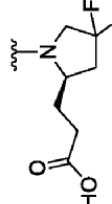

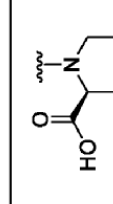
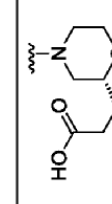
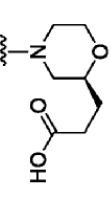
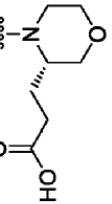
## ES 2 688 600 T3

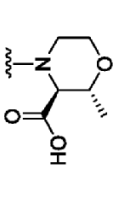
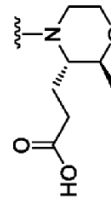
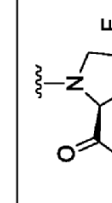
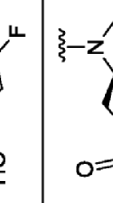
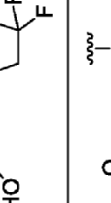
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  13,00 (a, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,93 (d,1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,17 (td,1H), 6,05 (s, 1H), 4,20 (d,1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,97-3,91 (m, 3H), 3,81 (dd,1H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,42-2,38 (m, 1H), 1,06 (t,3H).

- 5 El compuesto X se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 18 de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 10.

Tabla 18: Las condiciones de reacción para la preparación del compuesto X

N.º	R <sup>3</sup>		La relación molar de litio a compuesto Q; la cantidad de compuesto Q	Disolvente de reacción	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Carácter del producto	Calidad; rendimiento (%) del producto
								
X1	etilo		5:6,4 g	etanol	78	2	sólido de color amarillo	3,38 g;63
X2	etilo		5:6,4 g	etanol	78	2	sólido de color amarillo	3,33 g;62
X3	etilo		5:6,4 g	etanol	78	2	sólido de color amarillo	2,63 g;49
X4	etilo		5:6,26 g	etanol	78	12	sólido de color amarillo	3,77 g;72

X5	etilo		5;6,54 g	etanol	78	2	sólido de color amarillo	2,48 g;45
X6	etilo		5;6,3 g	etanol	78	12	sólido de color amarillo	3,07 g;58
X7	etilo		5;6,6 g	etanol	78	2	sólido de color amarillo	2,73 g;49
X8	etilo		5;6,6 g	etanol	78	2	sólido de color amarillo	2,9 g;52
X9	metilo		5;6,1 g	metanol	64	18	sólido de color amarillo	3,47 g;70
X10	metilo		5;6,4 g	metanol	64	6	sólido de color amarillo	3,14 g;60
X11	metilo		5;6,4 g	metanol	64	4	sólido de color amarillo	3,09 g;59
X12	metilo		5;6,4 g	metanol	64	8	sólido de color amarillo	2,41 g;46

X13	metilo		5;6,26 g	metanol	64	18	sólido de color amarillo	3,51 g;69
X14	metilo		5;6,54 g	metanol	64	5	sólido de color amarillo	2,31 g;43
X15	metilo		5;6,3 g	metanol	64	12	sólido de color amarillo	2,83 g;55
X16	metilo		5;6,87 g	metanol	64	6	sólido de color amarillo	2,55 g;47
X17	metilo		5;6,87 g	metanol	64	6	sólido de color amarillo	2,66 g;49



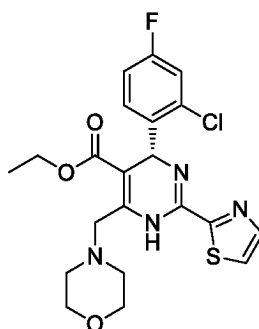
ES 2 688 600 T3

Tabla 18-1: Los datos de RMN y EM del compuesto X

N.º	RMN <sup>1</sup> H	EM
X1	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,65 (s,1H), 8,02 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,18 (td,1H), 6,05 (s, 1H), 3,96 (q,2H), 3,89-3,85 (m, 3H), 3,59-3,46 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,36-2,21 (m, 3H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,64-1,59 (m, 2H), 1,06 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 537,3 [M+H] <sup>+</sup> ;
X2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,07 (s,1H), 9,65 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,19 (td,1H), 6,06 (s, 1H), 3,97 (q,2H), 3,92-3,82 (m, 3H), 3,58-3,46 (m, 2H), 2,88 (d,1H), 2,63 (d,1H), 2,37-2,22 (m,3H),2,08-1,99 (m,1H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,05 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 536,9 [M+H] <sup>+</sup> ;
X3	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,13 (a, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,18 (td,1H), 6,02 (s, 1H), 4,20 (d,1H), 3,98 (q,2H), 3,92 (d,1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, 1H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 1H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,39-2,32 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,06 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 537,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
X4	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,00 (s,1H), 9,78 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,93 (d,1H), 7,43-7,30 (m, 2H), 7,18 (td,1H), 6,03 (s, 1H), 4,06 (d,1H), 3,95 (q,2H), 3,90 (d,1H), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 1H), 2,98 (d,1H), 2,89 (d,1H), 2,49-2,45 (m, 1H), 1,21 (d,3H), 1,04 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 523,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
X5	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,12 (s,1H), 9,75 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,95 (d,1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,15 (td,1H), 6,06 (s, 1H), 4,15 (d,1H), 4,02-3,91 (m, 2H), 3,86 (d,1H), 3,75-3,73 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 2,66 (d,1H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 3H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,80-1,74 (m, 1H), 1,20 (d,3H), 1,06 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 551,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
X6	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,01 (a, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,98 (d,1H), 7,91 (d,1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,19 (td,1H), 6,04 (s, 1H), 4,33 (d,1H), 4,08 (d,1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,97 (q,2H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 1,05 (t, 3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 529,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
X7	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,08 (s,1H), 9,52 (s, 1H), 7,99 (d,1H), 7,92 (d,1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,19 (td,1H), 6,03 (s, 1H), 4,13 (dd,2H), 3,97 (q,2H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,59-2,56 (m, 1H), 2,36-2,20 (m, 2H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,57-1,44 (m, 1H), 1,05 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 556,9 [M+H] <sup>+</sup> ;
X8	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,16 (a, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,00 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,18 (td,1H), 6,06 (s, 1H), 4,12 (dd,2H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,01-2,85 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,40-2,23 (m, 2H), 2,15-1,99 (m, 2H), 1,66-1,56 (m, 1H), 1,05 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 557,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
X9	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,52 (a, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,16 (td,1H), 6,04 (s, 1H), 4,24 (d,1H), 4,06-3,97 (m, 2H), 3,84 (dd,1H), 3,73-3,66 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,51 (s,3H), 3,10-3,06 (m, 1H), 2,43-2,39 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 494,9 [M+H] <sup>+</sup> ;
X10	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,12 (s,1H), 9,71 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,96 (d,1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,18 (td,1H), 6,02 (s, 1H), 3,94-3,82 (m, 3H), 3,62-3,54 (m, 2H), 3,53 (s,3H), 2,78 (dd,2H), 2,38-2,26 (m, 3H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,66-1,59 (m,2H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 522,9 [M+H] <sup>+</sup> ;
X11	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,09 (a, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,18 (td,1H), 6,04 (s, 1H), 3,95 (d,1H), 3,86-3,81 (m, 2H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,52 (s,3H), 3,50-3,47 (m, 1H), 2,87 (d,1H), 2,62 (d,1H), 2,35-2,19 (m, 3H), 2,14-2,08 (m, 1H), 1,73-1,61 (m,2H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 523,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
X12	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,87 (s,1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,16 (td,1H), 6,02 (s, 1H), 4,20 (d,1H), 3,93 (d,1H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,52 (s,3H), 3,48-3,41 (m, 1H), 3,05-2,87 (m, 1H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,58-2,56 (m, 1H), 2,38-2,23 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 523,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
X13	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,01 (s,1H), 9,83 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,93 (d,1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,17 (td,1H), 6,02 (s, 1H), 4,07 (d,1H), 3,89 (d,1H), 3,76-3,62 (m, 3H), 3,51 (s,3H), 3,47-3,43 (m, 1H), 2,98 (d,1H), 2,89 (d,1H), 1,20 (d,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 508,7 [M+H] <sup>+</sup> ;
X14	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,11 (s,1H), 9,76 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,96 (d,1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,16 (td,1H), 6,01 (s, 1H), 4,16 (d,1H), 3,88 (d,1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,53 (s,3H), 3,50-3,46 (m, 1H), 2,68 (d,1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,36-2,31 (m, 3H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,21 (d,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 537,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
X15	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,70 (a, 1H), 8,01 (d,1H), 7,92 (d,1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,18 (td,1H), 6,01 (s, 1H), 4,31 (d,1H), 4,09 (d,1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,53 (s,3H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,23-3,07 (m, 2H), 2,84-2,75 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 515,1 [M+H] <sup>+</sup> ;

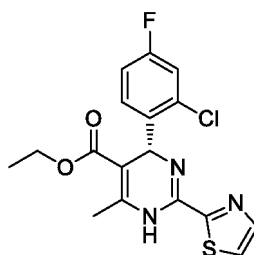
X16	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,07 (a, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,99 (d,1H), 7,92 (d,1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,18 (td,1H), 6,03 (s, 1H), 4,15 (d,1H), 4,09 (d,1H), 3,56-3,54 (m, 1H), 3,53 (s,3H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,48-2,46 (m, 1H), 2,36-2,17 (m, 2H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 543,0 [M+H] <sup>+</sup> ;
X17	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,06 (a, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,01 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,16 (td,1H), 6,05 (s, 1H), 4,13 (d,1H), 4,09 (d,1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,52 (s,3H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,47-2,45 (m, 1H), 2,37-2,17 (m, 2H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,60-1,51 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 543,0 [M+H] <sup>+</sup> ;

**Ejemplo 11:** la preparación de (R)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4 -dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



5

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



10

A un matraz se añadieron etanol anhidro (360 g) y litio (2,43 g, 0,35 mol) a la vez. La mezcla se agitó a 43 °C hasta que el litio se consumió completamente, y a continuación se añadió 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (R)-(R)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (45,2 g, 0,1 mol). La mezcla de reacción se agitó a 78 °C durante 6 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 10 °C, se mantuvo a 10 °C y se agitó durante 8 horas. La mezcla se filtró. El filtrado se lavó con etanol anhidro (45 g) y agua (500 g) a la vez, y después se secó *al vacío* a 60 °C durante 8 horas para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (23,6 g, 62 %).

15

$$[\alpha]_D^{25} = -59,6 \text{ (c = 0,3020 g/100 ml, MeOH);}$$

20

EM (IEP, ion. pos) *m/z*: 380,2 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,92 (s,1H), 7,97 (d,1H), 7,90 (d,1H), 7,41 (dd,1H), 7,37 (dd,1H), 7,19 (td,1H), 6,00 (s, 1H), 3,93 (q,2H), 2,46 (s,3H), 1,03 (t,3H).

25

El compuesto T se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 19 de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 11.

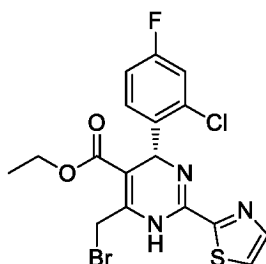
Tabla 19: las condiciones de reacción para la preparación del compuesto T

N.º	R <sup>3</sup>	La relación molar de litio a compuesto (8); la cantidad del compuesto (8) es 49,6 g	Disolvente de reacción	La relación másica del disolvente de reacción al compuesto (8)	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Carácter del producto	Calidad; rendimiento (%) del producto
<p>(8)</p>								
T1	etilo	2,5	etanol	10	78	12	sólido de color amarillo	15,2 g;40
T1	etilo	3	etanol	6	78	8	sólido de color amarillo	26,6 g;70
T1	etilo	4	etanol	10	78	4	sólido de color amarillo	22 g;58
T1	etilo	5	etanol	20	78	24	sólido de color amarillo	17,1 g;45
T1	etilo	6	etanol	30	78	12	sólido de color amarillo	14,1 g;37
T1	etilo	8	etanol	20	78	12	sólido de color amarillo	17,9 g;47
T2	metilo	3	metanol	3	64	20	sólido de color amarillo	20,9 g;57
T2	metilo	3	metanol	4	64	6	sólido de color amarillo	17,9 g;49
T2	metilo	4	metanol	6	64	8	sólido de color amarillo	11,7 g;32

Tabla 19-1: Los datos de RMN, EM y rotación específica del compuesto T

N.º	RMN <sup>1</sup> H	EM	rotación específica
T1	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,92 (s,1H), 7,97 (d,1H), 7,90 (d,1H), 7,41 (dd,1H), 7,37 (dd,1H), 7,19 (td,1H), 6,00 (s, 1H), 3,93 (q,2H), 2,46 (s,3H), 1,03 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 380,2 [M+H] <sup>+</sup> ;	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -59.6 (c = 0.3020 g/100 mL, MeOH);
T2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 7,81 (d,1H), 7,68 (d,1H), 7,36 (dd,1H), 7,29 (dd,1H), 7,11 (td,1H), 5,90 (s, 1H), 3,41 (s,3H), 2,34 (s,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 366,1 [M+H] <sup>+</sup> ;	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -81.49 (c = 0.5031 g/100 mL, MeOH);

Etapla 2) (*R*)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-bromometil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



5

A un matraz seco se añadieron (*R*)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6- metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (38 g, 0,1 mol) y CCl<sub>4</sub> (760 g), seguido de NBS (19,6 g, 0,11 mol) a 70 °C. La mezcla se agitó durante 30 min y se enfrió, y a continuación se filtró. El filtrado se concentró para obtener un sólido de color amarillo (37,6 g, 82 %).

10 EM (IEP, ion. pos) *m/z*: 457,9 [M+H]<sup>+</sup>;  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,67 (s,1H), 8,01 (d,1H), 7,97 (a,1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,22 (td,1H), 5,99 (s, 1H), 4,83 (br,2H), 4,02 (q,2H), 1,07 (t,3H).

15 El compuesto W se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 20 de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 11.

Tabla 20: Las condiciones de reacción para la preparación del compuesto W

N.º	R <sup>3</sup>	La relación molar de NBS a compuesto T; la cantidad de compuesto T	Disolvente de reacción	La relación másica del disolvente de reacción al compuesto (W)	Temperatura de reacción (°C)	Carácter del producto	Calidad; rendimiento (%) del producto
W1	etilo	1,0;38 g	DCM	10	39	sólido de color amarillo	37,2 g;81
W1	etilo	1,0;38 g	CHCl <sub>3</sub>	20	61	sólido de color amarillo	35,8 g;78
W1	etilo	1,1;38 g	CCl <sub>4</sub>	30	76	sólido de color amarillo	38,6 g;84

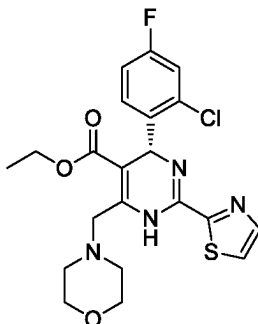
W2	metilo	1,0;36,6 g	DCM	10	39	sólido de color amarillo	32 g;72
W2	metilo	1,1;36,6 g	CHCl3	20	61	sólido de color amarillo	32,5 g;73
W2	metilo	1,1;36,6 g	CCl4	30	76	sólido de color amarillo	36,5 g;82

Tabla 20-1: Los datos de RMN y EM del compuesto W

N.º	RMN <sup>1</sup> H	EM
W1	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,62 (s,1H), 8,01 (d,1H), 7,92 (d,1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,18 (td,1H), 6,04 (s, 1H), 4,94 (d,1H), 4,62 (d,1H), 4,15 (c,2H),1,12(t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 457,9 [M+H] <sup>+</sup> ;
W2	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,02 (d,1H), 7,96 (a,1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,22 (td,1H), 5,98 (s, 1H), 4,83 (a,2H), 3,57 (s,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 445,6 [M+H] <sup>+</sup> ;

Etapa 3) 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina -5-carboxilato de (*R*)-etilo

5



A un matraz se añadieron (*R*)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4 -dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (45,9 g, 0,1 mol), etanol anhidro (275 g) y morfolina (34,8 g, 0,4 mol). La mezcla se agitó a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Después de la reacción, la mezcla se concentró. Al residuo se añadió acetato de etilo (500 g), la mezcla resultante se lavó con agua (250 ml x 2). La capa orgánica se concentró para dar el producto como un aceite de color ámbar oscuro (35,8 g, 77 %)

10

EM (IEP, ion. pos) *m/z*: 465,2 [M+H]<sup>+</sup>;

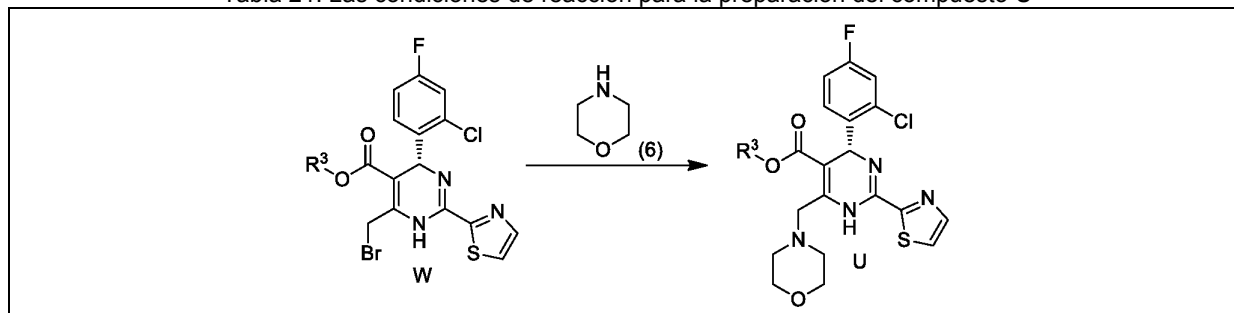
15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,65 (s,1H), 8,00 (d,1H), 7,91 (d,1H),7,40-7,37 (m,2H), 7,15 (td,1H), 6,03 (s, 1H), 3,94 (q,2H), 3,88 (dd,2H), 3,65 (br,4H), 2,56 (br,4H), 1,05 (t,3H).

El compuesto U se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 21 de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 11.

20

Tabla 21: Las condiciones de reacción para la preparación del compuesto U



ES 2 688 600 T3

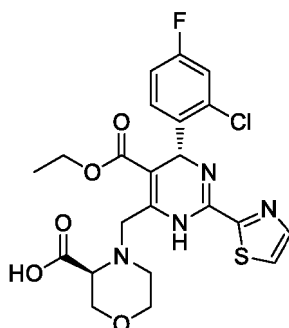
N.º	R <sup>3</sup>	La relación molar del compuesto (6) al compuesto W; la cantidad de compuesto W	Disolvente de reacción	La relación másica del disolvente de reacción al compuesto (J)	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Carácter del producto	Calidad; rendimiento (%) del producto
U1	etilo	2;45,9 g	etanol	20	25	2	aceite de color ámbar oscuro	34 g;73
U1	etilo	3;45,9 g	acetona	10	40	10	aceite de color ámbar oscuro	36,3 g;78
U1	etilo	4;45,9 g	metanol	10	30	6	aceite de color ámbar oscuro	33,5 g;72
U1	etilo	5;45,9 g	acetato de etilo	20	50	24	aceite de color ámbar oscuro	34,4 g;74
U1	etilo	6;45,9 g	DCM	8	39	6	aceite de color ámbar oscuro	33 g;71
U1	etilo	3;45,9 g	DMF	4	60	1	aceite de color ámbar oscuro	31,6 g;68
U1	etilo	4;45,9 g	THF	6	50	8	aceite de color ámbar oscuro	33,5 g;72
U2	metilo	2;44,5 g	etanol	20	25	2	aceite de color ámbar oscuro	33,8 g;75
U2	metilo	3;44,5 g	acetona	10	40	10	aceite de color ámbar oscuro	32,4 g;72
U2	metilo	4;44,5 g	metanol	10	30	6	aceite de color ámbar oscuro	34,6 g;77
U2	metilo	5;44,5 g	acetato de etilo	20	50	24	aceite de color ámbar oscuro	33,3 g;74
U2	metilo	6;44,5 g	DCM	8	39	6	aceite de color ámbar oscuro	30,2 g;67
U2	metilo	3;44,5 g	DMF	4	60	1	aceite de color ámbar oscuro	32 g;71

U2	metilo	4;44,5 g	THF	6	50	8	aceite de color ámbar oscuro	30,6 g;68
----	--------	----------	-----	---	----	---	------------------------------	-----------

Tabla 21-1: Los datos de RMN y EM del compuesto U

N.º	RMN <sup>1</sup> H	EM
U1	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,65 (s,1H), 8,00 (d,1H), 7,91 (d,1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,15 (td,1H), 6,03 (s, 1H), 3,94 (q,2H), 3,88 (dd,2H), 3,65 (br,4H), 2,56 (br,4H), 1,05 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 465,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
U2	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,72 (s,1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H),7,43-7,38 (m,2H), 7,17 (td,1H), 6,05 (s, 1H), 3,93 (dd,2H), 3,68 (br,4H), 3,53 (s,3H), 2,56 (a,4H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 450,8 [M+H] <sup>+</sup> ;

5 **Ejemplo 12:** la preparación del ácido (S)-4-(((R)-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



10 A un matraz se añadieron (R)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (4,59 g, 10 mmol), ácido (S)-morfolina-3-carboxílico (1,31 g, 10 mmol), carbonato potásico (2,76 g, 20 mmol) y etanol (90 ml). La mezcla se agitó a 30 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. Después de la reacción, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró. Al residuo se añadió agua (100 ml), la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se descartó. A la capa acuosa se añadió acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se ajustó a pH 3-6 con ácido clorhídrico concentrado. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (3,96 g, 78 %).

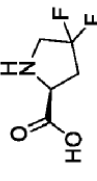


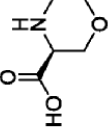
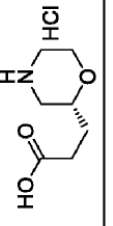
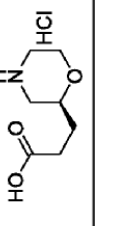
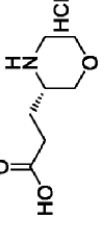
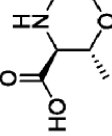
15 EM (IEP, ion. pos) *m/z*: 509,2 [M+H]<sup>+</sup>;  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,00 (a, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,93 (d,1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,17 (td,1H), 6,05 (s, 1H), 4,20 (d,1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,97-3,91 (m, 3H), 3,81 (dd,1H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,42-2,38 (m, 1H), 1,06 (t,3H).

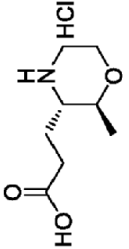
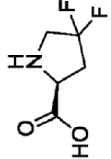
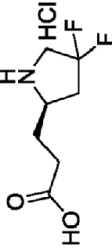

20 El compuesto X se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 22 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12.

Tabla 22: Las condiciones de reacción para la preparación del compuesto X

N.º	R <sup>3</sup>	 o un clorhidrato del mismo	La relación molar del compuesto W al compuesto (VI); la cantidad de compuesto W	Disolvente de reacción	La relación másica del disolvente de reacción al compuesto (W)	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Carácter del producto	Calidad; rendimiento (%) del producto
X1	etilo		1:4,59 g	etanol	20	30	4	sólido de color amarillo	3,65 g; 68
X2	etilo		1:4,59 g	etanol	15	30	6	sólido de color amarillo	3,6 g; 67
X3	etilo		1:4,59 g	etanol	10	30	12	sólido de color amarillo	2,31 g; 43
X4	etilo		1:4,59 g	etanol	4	30	24	sólido de color amarillo	4,1 g; 78
X5	etilo		1:4,59 g	etanol	12	30	16	sólido de color amarillo	2,76 g; 50



X6	etilo		1,4,59 g	etanol	20	30	24	sólido de color amarillo	3,97 g; 75
X7	etilo		1,4,59 g	etanol	10	30	12	sólido de color amarillo	3,45 g; 62
X8	etilo		1,4,59 g	etanol	15	30	18	sólido de color amarillo	3,4 g; 61
X9	metilo		1,4,45 g	etanol	6	30	24	sólido de color amarillo	3,47 g; 70
X10	metilo		1,4,45 g	etanol	10	30	12	sólido de color amarillo	3,45 g; 66
X11	metilo		1,4,45 g	etanol	20	30	16	sólido de color amarillo	3,29 g; 63
X12	metilo		1,4,45 g	etanol	15	30	20	sólido de color amarillo	2,2 g; 42
X13	metilo		1,4,45 g	etanol	30	30	2	sólido de color amarillo	3,82 g; 75

X14	metilo		1,4,45 g	etanol	8	30	10	sólido de color amarillo	2,47 g; 46
X15	metilo		1,4,45 g	etanol	15	30	16	sólido de color amarillo	3,71 g; 72
X16	metilo		1,4,45 g	etanol	10	30	8	sólido de color amarillo	3,2 g; 59
X17	metilo		1,4,45 g	etanol	20	30	8	sólido de color amarillo	3,15 g; 58

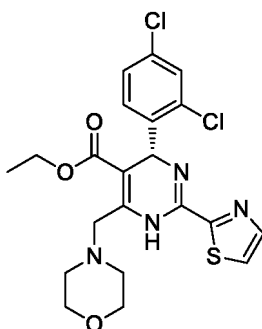
ES 2 688 600 T3

Tabla 22-1: Los datos de RMN y EM del compuesto X

N.º	RMN <sup>1</sup> H	EM
X1	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,65 (s,1H), 8,02 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,18 (td,1H), 6,05 (s, 1H), 3,96 (q,2H), 3,89-3,85 (m, 3H), 3,59-3,46 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,36-2,21 (m, 3H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,64-1,59 (m, 2H), 1,06 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 537,3 [M+H] <sup>+</sup> ;
X2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,07 (s,1H), 9,65 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,19 (td,1H), 6,06 (s, 1H), 3,97 (q,2H), 3,92-3,82 (m, 3H), 3,58-3,46 (m, 2H), 2,88 (d,1H), 2,63 (d,1H), 2,37-2,22 (m,3H),2,08-1,99 (m,1H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,05 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 536,9 [M+H] <sup>+</sup> ;
X3	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,13 (a, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,18 (td,1H), 6,02 (s, 1H), 4,20 (d,1H), 3,98 (q,2H), 3,92 (d,1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, 1H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 1H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,39-2,32 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,06 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 537,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
X4	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,00 (s,1H), 9,78 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,93 (d,1H), 7,43-7,30 (m, 2H), 7,18 (td,1H), 6,03 (s, 1H), 4,06 (d,1H), 3,95 (q,2H), 3,90 (d,1H), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 1H), 2,98 (d,1H), 2,89 (d,1H), 2,49-2,45 (m, 1H), 1,21 (d,3H), 1,04 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 523,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
X5	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,12 (s,1H), 9,75 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,95 (d,1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,15 (td,1H), 6,06 (s, 1H), 4,15 (d,1H), 4,02-3,91 (m, 2H), 3,86 (d,1H), 3,75-3,73 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 2,66 (d,1H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 3H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,80-1,74 (m, 1H), 1,20 (d,3H), 1,06 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 551,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
X6	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,01 (a, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,98 (d,1H), 7,91 (d,1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,19 (td,1H), 6,04 (s, 1H), 4,33 (d,1H), 4,08 (d,1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,97 (q,2H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 1,05 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 529,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
X7	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,08 (s,1H), 9,52 (s, 1H), 7,99 (d,1H), 7,92 (d,1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,19 (td,1H), 6,03 (s, 1H), 4,13 (dd,2H), 3,97 (q,2H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,59-2,56 (m, 1H), 2,36-2,20 (m, 2H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,57-1,44 (m, 1H), 1,05 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 556,9 [M+H] <sup>+</sup> ;
X8	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,16 (a, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,00 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,18 (td,1H), 6,06 (s, 1H), 4,12 (dd,2H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,01-2,85 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,40-2,23 (m, 2H), 2,15-1,99 (m, 2H), 1,66-1,56 (m, 1H), 1,05 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 557,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
X9	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,52 (a, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,16 (td,1H), 6,04 (s, 1H), 4,24 (d,1H), 4,06-3,97 (m, 2H), 3,84 (dd,1H), 3,73-3,66 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,51 (s,3H), 3,10 - 3,06 (m,1H), 2,43-2,39 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 494,9 [M+H] <sup>+</sup> ;
X10	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,12 (s,1H), 9,71 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,96 (d,1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,18 (td,1H), 6,02 (s, 1H), 3,94-3,82 (m, 3H), 3,62-3,54 (m, 2H), 3,53 (s,3H), 2,78 (dd,2H), 2,38-2,26 (m, 3H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,66-1,59 (m,2H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 522,9 [M+H] <sup>+</sup> ;
X11	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,09 (a, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,18 (td,1H), 6,04 (s, 1H), 3,95 (d,1H), 3,86-3,81 (m, 2H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,52 (s,3H), 3,50-3,47 (m, 1H), 2,87 (d,1H), 2,62 (d,1H), 2,35-2,19 (m, 3H), 2,14-2,08 (m, 1H), 1,73-1,61 (m,2H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 523,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
X12	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,87 (s,1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,16 (td,1H), 6,02 (s, 1H), 4,20 (d,1H), 3,93 (d,1H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,52 (s,3H), 3,48-3,41 (m, 1H), 3,05-2,87 (m, 1H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,58-2,56 (m, 1H), 2,38-2,23 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 523,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
X13	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,01 (s,1H), 9,83 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,93 (d,1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,17 (td,1H), 6,02 (s, 1H), 4,07 (d,1H), 3,89 (d,1H), 3,76-3,62 (m, 3H), 3,51 (s,3H), 3,47-3,43 (m, 1H), 2,98 (d,1H), 2,89 (d,1H), 1,20 (d,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 508,7 [M+H] <sup>+</sup> ;
X14	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,11 (s,1H), 9,76 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,96 (d,1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,16 (td,1H), 6,01 (s, 1H), 4,16 (d,1H), 3,88 (d,1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,53 (s,3H), 3,50-3,46 (m, 1H), 2,68 (d,1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,36-2,31 (m, 3H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,21 (d,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 537,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
X15	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,70 (a, 1H), 8,01 (d,1H), 7,92 (d,1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,18 (td,1H), 6,01 (s, 1H), 4,31 (d,1H), 4,09 (d,1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,53 (s,3H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,23-3,07 (m, 2H), 2,84-2,75 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 515,1 [M+H] <sup>+</sup> ;

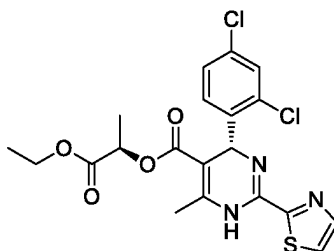
X16	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,07 (a, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,99 (d,1H), 7,92 (d,1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,18 (td,1H), 6,03 (s, 1H), 4,15 (d,1H), 4,09 (d,1H), 3,56-3,54 (m, 1H), 3,53 (s,3H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,48-2,46 (m, 1H), 2,36-2,17 (m, 2H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 543,0 [M+H] <sup>+</sup> ;
X17	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,06 (a, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,01 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,16 (td,1H), 6,05 (s, 1H), 4,13 (d,1H), 4,09 (d,1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,52 (s,3H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,47-2,45 (m, 1H), 2,37-2,17 (m, 2H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,60-1,51 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 543,0 [M+H] <sup>+</sup> ;

**Ejemplo 13:** la preparación de (*R*)-4-(2,4-diclorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4 -dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



5

Etapa 1) 4-(2,4-diclorofenil)-6-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (*R*)-(*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo



10

Método uno:

A un matraz se añadieron clorhidrato de 2-tiazolcarboxamidina (16,4 g, 0,1 mol), 2,4-diclorobenzaldehído (17,5 g, 0,1 mol), 3-oxobutanoato de (*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (20,2 g, 0,1 mol), acetato sódico anhidro (8,2 g, 0,1 mol) y etanol (107 g) a la vez. La mezcla se agitó a 78 °C durante 16 horas. Después de la reacción, la mezcla se enfrió a 30 °C, se mantuvo a 30 °C y se agitó durante 6 horas. La mezcla resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (330 ml) y se secó al vacío a 60 °C durante 8 horas para obtener el producto en bruto. Al producto en bruto se añadió *n*-propanol (82 g). La mezcla se calentó hasta que se disolvió completamente, se enfrió a 30 °C, y a continuación se mantuvo a 30 °C, se agitó y cristalizó durante 5 horas. La mezcla resultante se filtró. La torta de filtro se secó al vacío a 60 °C durante 8 horas para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (12,1 g, 25,9 %).

25

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -74,42 \text{ (c = 0,3037 g/100 ml, MeOH)};$$

EM (IEP, ion. pos) *m/z*: 467,7 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,07 (s,1H), 7,98 (d,1H), 7,91 (d,1H), 7,59 (d,1H), 7,41 (dd,1H), 7,36 (d, H), 6,03 (s, 1H), 4,83 (q,1H), 4,12-4,03 (m, 2H), 2,47 (s,3H), 1,22 (d,3H), 1,13 (t,3H).

30

El compuesto 10 se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 23 usando el método uno descrito en la etapa 1 del Ejemplo 13.

Tabla 23: Las condiciones de reacción

N.º												
	(1):(9):(3):(4) (mol); la cantidad del compuesto (1) es 16,4 g	Disolvente de reacción	La relación máxima del disolvente de reacción al compuesto (1)	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Temperatura de enfriamiento (°C)	Tiempo de enfriamiento (h)	Disolvente de recristalización	La relación máxima de recristalización del disolvente al compuesto (1)	Temperatura de cristalización (°C)	Tiempo de cristalización (h)	Calidad; rendimiento o (%) del producto
1	1:1:2:1	-	-	78	12	40	6	etanol	20	5	6	9,8 g; 20,9
2	1:1:1:1	etanol	1	78	12	40	6	etanol	15	15	8	10,6 g; 22,6
3	1:1:1:1	etanol	4,5	25	72	25	-	etanol	5	0	6	9,3 g; 19,8
4	1:1:1:1	etanol	20	60	24	-10	12	etanol	6	25	4	11,1 g; 23,7
5	1:1:1:1	etanol	80	78	12	-40	24	etanol	6	25	6	10,7 g; 22,8
6	1:1:1:1	DMF	4,5	154	1	-20	6	<i>i</i> -propanol	6	20	4	7,3 g; 15,7
7	1:1:1:1	<i>n</i> -butanol	4,5	100	2	-5	10	<i>n</i> -butanol	4,5	25	4	9,1 g; 19,4
8	1:1:1:1	<i>n</i> -propanol	4,5	80	12	30	6	<i>n</i> -propanol	4	40	10	12,8 g; 27,4
9	1:1:1:1	<i>i</i> -propanol	4,5	82	12	25	1	<i>i</i> -propanol	5	25	1	13,2 g; 28,3
10	1:1:1:1	<i>t</i> -butanol	5	82	12	30	6	<i>t</i> -butanol	5	25	6	13,3 g; 28,5

## Método dos

5 A un matraz se añadieron clorhidrato de 2-tiazolcarboxamidina (16,4 g, 0,1 mol), 2,4-diclorobenzaldehído (17,5 g, 0,1 mol), 3-oxobutanoato de (*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (20,2 g, 0,1 mol), acetato sódico anhidro (8,2 g, 0,1 mol) y etanol (107 g) a la vez. La mezcla se agitó a 78 °C durante 16 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 30 °C, se mantuvo a 30 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se filtró. El filtrado se lavó con etanol (50 g) y agua (330 ml) a la vez, y después se secó al vacío a 60 °C durante 8 horas para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (14,4 g, 30,8 %).

10 
$$[\alpha]_D^{25} = -74,42 \text{ (c = 0,3037 g/100 ml, MeOH)};$$

EM (IEP, ion. pos)  $m/z$ : 467,7  $[M+H]^+$ ;

15 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,07 (s,1H), 7,98 (d,1H), 7,91 (d,1H), 7,59 (d,1H), 7,41 (dd,1H), 7,36 (d,1H), 6,03 (s, 1H), 4,83 (q,1H), 4,12-4,03 (m, 2H), 2,47 (s,3H), 1,22 (d,3H), 1,13 (t,3H).

El compuesto 10 se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 24 usando el método dos descrito en la etapa 1 del Ejemplo 13.

Tabla 24: Las condiciones de reacción

N.º											Calidad; rendimiento (%) del producto
	(1):(9): (3):(4); (mol); la cantidad del compuesto (1) es 16,4 g	Disolvente de reacción	La relación máscica del disolvente de reacción al compuesto (1)	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Temperatura de enfriamiento (°C)	Tiempo de enfriamiento (h)	Disolvente de lavado	La relación máscica del disolvente de lavado al compuesto (1)	Temperatura de lavado (°C)	
1	1:1:2:1	-	-	78	12	40	6	etanol	10	25	10,9 g; 23,3
2	1:1:1:1	etanol	1	78	12	40	6	etanol	8	25	11,6 g; 24,7
3	1:1:1:1	etanol	5	25	72	25	-	etanol	1	25	10,2 g; 21,8
4	1:1:1:1	etanol	9	78	12	25	4	-	-	-	12,4 g; 26,6
5	1:1:1:1	etanol	20	60	24	-10	6	etanol	3,5	25	11,7 g; 24,9
6	1:1:1:1	etanol	80	78	12	-30	24	etanol	5	25	11,6 g; 24,7
7	1:1:1:1	DMF	4,5	154	1	-20	6	<i>i</i> -propanol	3	0	7,9 g; 16,9
8	1:1:1:1	<i>n</i> -butanol	4,5	100	2	-5	7	<i>n</i> -butanol	3,5	25	10 g; 21,4
9	1:1:1:1	<i>n</i> -propanol	4,5	80	12	30	6	<i>n</i> -propanol	3	25	13,9 g; 29,6
10	1:1:1:1	<i>i</i> -propanol	4,5	82	12	25	1	<i>i</i> -propanol	2	30	14,3 g; 30,5
11	1:1:1:1	<i>t</i> -butanol	5	82	12	30	6	<i>t</i> -butanol	3,5	25	13,9 g; 29,8

Método tres:

5 A un matraz se añadieron clorhidrato de 2-tiazolcarboxamidina (16,4 g, 0,1 mol), 2,4-diclorobenzaldehído (17,5 g, 0.1 mol), 3-oxobutanoato de (*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (20,2 g, 0,1 mol), acetato sódico anhidro (8,2 g, 0,1 mol) y etanol (107 g) a la vez. La mezcla se agitó a 78 °C durante 16 horas. Después de la reacción, la mezcla se enfrió a 30 °C, se mantuvo a 30 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (330 ml) y se secó al vacío a 60 °C durante 8 horas para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se trituró con *i*-propanol (82 g) a 30 °C durante 5 horas y se filtró. La torta de filtro se secó al vacío a 60 °C durante 8 horas para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (12,9 g, 27,5 %).

10

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -74,42 (c = 0,3037 \text{ g/100 ml, MeOH});$$

EM (IEP, ion. pos)  $m/z$ : 467,7  $[M+H]^+$ ;

15 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,07 (s,1H), 7,98 (d,1H), 7,91 (d,1H), 7,59 (d,1H), 7,41 (dd,1H), 7,36 (d,1H), 6,03 (s, 1H), 4,83 (q,1H), 4,12-4,03 (m, 2H), 2,47 (s,3H), 1,22 (d,3H), 1,13 (t,3H).

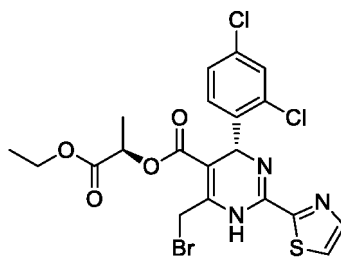
El compuesto 10 se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 25 usando el método tres descrito en la etapa 1 del Ejemplo 13.



Tabla 25: Las condiciones de reacción

N.º											Calidad; rendimiento (%) del producto	
	(1):(9):(3):(4) (mol); la cantidad del compuesto (1) es 16,4 g	Disolvente de reacción	La relación másica del disolvente de reacción al compuesto (1)	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Temperatura de enfriamiento (°C)	Tiempo de enfriamiento (h)	Disolvente de trituration	La relación másica del disolvente de trituration al compuesto (1)	Temperatura de trituration (°C)		Tiempo de trituration (h)
1	1:1:2:1	-	-	78	12	40	6	etanol	12	25	10	10,5 g; 22,4
2	1:1:1:1	etanol	1	78	12	40	6	etanol	8	25	4	11 g; 23,5
3	1:1:1:1	etanol	5	25	72	25	-	etanol	3	40	3	9,8 g; 20,9
4	1:1:1:1	etanol	20	60	24	-10	12	etanol	5	25	2	11,4 g; 24,3
5	1:1:1:1	etanol	80	78	12	-40	24	etanol	4	25	3	10,7 g; 22,9
6	1:1:1:1	DMF	4,5	154	1	-20	6	<i>i</i> -propanol	4,5	25	2	7,6 g; 16,3
7	1:1:1:1	<i>n</i> -butanol	4,5	100	2	-5	10	<i>n</i> -butanol	4	25	3	9,6 g; 20,6
8	1:1:1:1	<i>n</i> -propanol	4,5	80	12	30	6	<i>n</i> -propanol	5	0	2	13,3 g; 28,5
9	1:1:1:1	<i>t</i> -propano 1	4,5	82	12	25	1	<i>i</i> -propanol	6	5	4	13,7 g; 29,2
10	1:1:1:1	<i>t</i> -butanol	5	82	12	30	6	<i>t</i> -butanol	4	25	4	13,6 g; 29,1

Etapa 2) 4-(2,4-diclorofenil)-6-bromometil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (R)-(R)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo



5

A un matraz se añadieron 4-(2,4-diclorofenil)-6-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (R)-(R)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (46,8 g, 0,1 mol) y tetraclorometano (936 g). La mezcla se calentó a 76 °C, se añadió NBS (19,6 g, 0,11 mol) y a continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Después de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró. Al residuo se añadió etanol (234 g). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C, se mantuvo a 0 °C y se agitó. Después, el sólido se precipitó completamente, la mezcla se filtró. La torta del filtro se lavó con etanol (47 g) y se secó al vacío a 60 °C durante 6 horas para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (30,1 g, 55 %).

10

EM (IEP, ion. pos)  $m/z$ : 548,0  $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,81 (s,1H), 8,01 (d,1H), 7,96 (d,1H), 7,59 (a,2H), 7,39 (a,2H), 6,01 (s, 1H), 4,96 (q,1H), 4,88-4,79 (m, 2H), 4,14-4,03 (m, 2H), 1,26 (d,3H), 1,12 (t,3H).

15

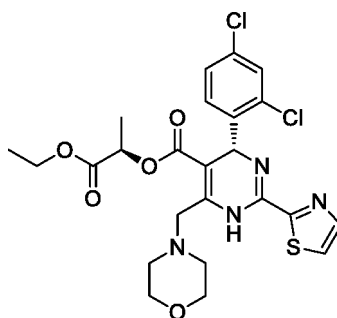
El compuesto A3 se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 26 de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 13

20

Tabla 26: Las condiciones de reacción

N.º	Compuesto (10)/NBS (mol) la cantidad del compuesto (10) es 46,8 g	Disolvente de reacción	La relación másica del disolvente de reacción al compuesto (10)	Temperatura de reacción (°C)	El disolvente añadido al residuo	La relación másica del disolvente adicional al compuesto (10)	Calidad; rendimiento (%) del producto
1	1/1,1	DCM	30	39	<i>i</i> -propanol	7	28,9 g;53
2	1/1,05	DCM	10	39	etanol	5	31,2 g;57
3	1/1,15	CHCl <sub>3</sub>	20	61	<i>n</i> -propanol	6	30,6 g;56
4	1/1,1	CCl <sub>4</sub>	20	76	etanol	5	32,3 g;59

Etapa 3) 4-(2,4-diclorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (R)-(R)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo

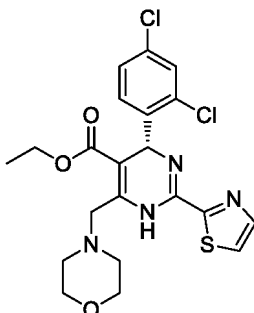


5 A un matraz se añadieron 4-(2,4-diclorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (*R*)-(*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (54,7 g, 0,1 mol), *i*-propanol (273 g) y morfolina (34,8 g, 0,4 mol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 4 horas. Después de la reacción, la mezcla se enfrió a 0 °C, se mantuvo a esta temperatura y se agitó. Después de que el sólido precipitara completamente, la mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con *i*-propanol (55 g) seguido de agua (550 g), y después se secó *al vacío* a 60 °C durante 8 horas para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillento (33,7 g, 61 %).

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

10 RMN  $^1H$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,87 (s,1H), 8,01 (d,1H), 7,96 (d,1H), 7,59 (a,1H), 7,38 (a,2H), 6,05 (s, 1H), 4,86 (q,1H), 4,14-4,06 (m, 2H), 3,92 (dd,2H), 3,67 (br,4H), 2,56 (br,4H), 1,24 (d,3H), 1,13 (t,3H).

Etapas 4) (*R*)-4-(2,4-diclorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



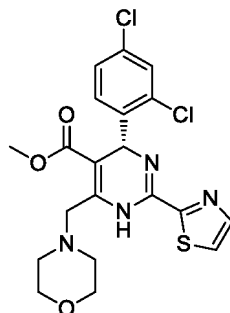
15 A un matraz se añadieron etanol anhidro (415 g) y litio (1,74 g, 0,25 mol) a la vez. La mezcla se agitó a 43 °C hasta que el litio se consumió completamente, y a continuación se añadió una solución de 4-(2,4-diclorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (*R*)-(*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (55,3 g, 0,1 mol) en etanol (415 g). La mezcla de reacción se agitó a 78 °C durante 1,5 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró. Al residuo se añadió acetato de etilo (540 g). La mezcla se lavó con agua (250 g x 2). La capa orgánica se concentró para obtener el producto como un aceite espeso de color amarillo (34,6 g, 72 %).

EM (IEP, ion. pos)  $m/z$ : 480,7  $[M+H]^+$ ;

25 RMN  $^1H$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,69 (s,1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,60 (s, 1H), 7,39 (s,2H), 6,06 (s, 1H), 3,97 (q,2H), 3,92 (dd,2H), 3,67 (br,4H), 2,56 (br,4H), 1,06 (t,3H).

**Ejemplo 14:** la preparación de (*R*)-4-(2,4-diclorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4 -dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo

30

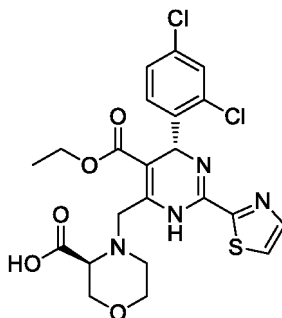


A un matraz se añadieron metanol anhidro (830 g) y litio (1,74 g, 0,25 mol) a la vez. La mezcla se agitó a 43 °C

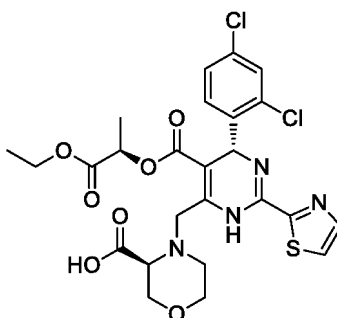
hasta que el litio se consumió completamente, y a continuación se añadió 4-(2,4-diclorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato (*R*)-(*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (55,3 g, 0,1 mol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró. Al residuo se añadió acetato de etilo (550 g). La mezcla se lavó con agua (250 g x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener el producto como un aceite espeso de color amarillo (32,2 g, 69 %).

5 EM (IEP, ion. pos)  $m/z$ : 467,1  $[M+H]^+$ ;  
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,73 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,85 (t, 4H), 3,62 (s, 3H), 2,65 (t, 4H).

10 **Ejemplo 15:** la preparación del ácido (*S*)-4-(((*R*)-6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



15 Etapa 1) Ácido (*S*)-4-(((*R*)-6-(2,4-diclorofenil)-5-(((*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)oxi)carbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico



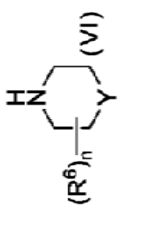
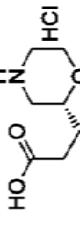
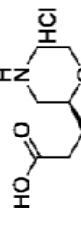
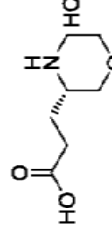
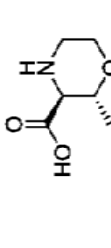
20 A un matraz se añadieron 4-(2,4-diclorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (*R*)-(*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilo (54,7 g, 0,1 mol), etanol (820 g), ácido (*S*)-morfolina-3-carboxílico (13,1 g, 0,1 mol) y carbonato potásico (27,6 g, 0,2 mol) a la vez. La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 horas. Después de la reacción, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró. Al residuo se añadió agua (820 g), la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (820 ml). La capa orgánica se descartó. A la capa acuosa se añadió acetato de etilo (900 ml), la mezcla se ajustó a pH 3-6 con ácido clorhídrico concentrado. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (43,6 g, 73 %).

25 EM (IEP, ion. pos)  $m/z$ : 596,6  $[M+H]^+$ ;  
RMN  $^1H$  (400MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  12,87 (a, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,85 (q, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,13-3,99 (m, 4H), 3,85 (dd, 1H), 3,74-3,61 (m, 3H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,43-2,38 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 1,13 (t, 3H).

30

El compuesto H se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 27 de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 15.

Tabla 27: Las condiciones de reacción para la preparación del compuesto H

N.º	 (VI) o un clorhidrato del mismo	compuesto A3: compuesto (VI)(mol); la cantidad del compuesto A3 es 5,47 g	Disolvente de reacción	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Carácter del producto	Calidad; rendimiento (%) del producto
H1		1:1	etanol	30	12	sólido de color amarillo	4,44 g; 71
H2		1:1	etanol	30	12	sólido de color amarillo	4,32 g; 69
H3		1:1	etanol	30	12	sólido de color amarillo	2,63 g; 42
H4		1:1	etanol	30	12	sólido de color amarillo	4,52 g; 74

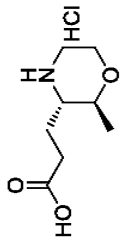
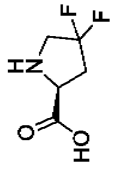

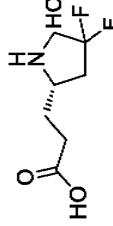
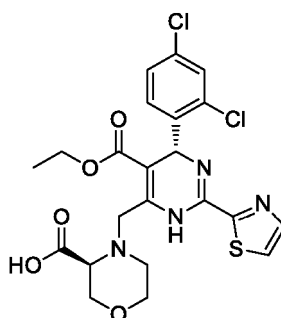
H5		1:1	etanol	30	12	sólido de color amarillo	2,56 g; 40
H6		1:1	etanol	30	12	sólido de color amarillo	4,89 g; 63
H7		1:1	etanol	30	12	sólido de color amarillo	3,23 g; 50
H8		1:1	etanol	30	12	sólido de color amarillo	3,04 g; 47

Tabla 27-1: Los datos de RMN y EM del compuesto H

N.º	RMN <sup>1</sup> H	EM
H1	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,08 (a, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,04 (d,1H), 7,96 (d,1H), 7,62 (a,1H), 7,41 (a,2H), 6,07 (s, 1H), 4,86 (q,1H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,98-3,86 (m, 3H), 3,58-3,47 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 3H), 2,02 (a,1H), 1,67-1,62 (m, 2H), 1,25 (d,3H), 1,09 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 624,6 [M+H] <sup>+</sup> ;
H2	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,83 (s,1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,60 (a,1H), 7,39 (a,2H), 6,03 (s, 1H), 4,87 (q,1H), 4,16-4,06 (m, 2H), 3,97-3,86 (m, 3H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,54-3,48 (m, 1H), 2,79 (t,2H), 2,37-2,24 (m, 3H), 2,01 (t,1H), 1,68-1,63 (m, 2H), 1,22 (d,3H), 1,12 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 624,6 [M+H] <sup>+</sup> ;
H3	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,79 (s,1H), 8,02 (d,1H), 7,96 (d,1H), 7,58 (a,1H), 7,39 (a,2H), 6,05 (s, 1H), 4,86 (q,1H), 4,17 (d,1H), 4,13-4,03 (m, 2H), 3,87 (d,1H), 3,82 (d,1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 2,94-2,73 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,38-2,31 (m, 1H), 2,29-2,21 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,24 (d,3H), 1,14 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 625,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
H4	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,81 (s,1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,59 (a,1H), 7,40 (a,2H), 6,04 (s, 1H), 4,85 (q,1H), 4,12-4,03 (m, 3H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 2H), 3,65-3,61 (m, 1H), 2,99 (d,1H), 2,92 (d,1H), 2,48-2,44 (m, 1H), 1,24 (d,3H), 1,21 (d,3H), 1,12 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 611,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
H5	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,14 (s,1H), 9,87 (s, 1H), 8,04 (d,1H), 7,96 (d,1H), 7,61 (a,1H), 7,38 (a,2H), 6,09 (s, 1H), 4,87 (q,1H), 4,16 (d,1H), 4,12-4,02 (m, 2H), 3,83 (d,1H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,50-3,46 (m, 1H), 2,69 (d,1H), 2,45-2,41 (m,1H), 2,36-2,31 (m, 3H), 2,08-1,88 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,25 (d,3H), 1,20 (d,3H), 1,14 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 639,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
H6	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,69 (s,1H), 7,98 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,59 (a,1H), 7,40 (a,2H), 6,04 (s, 1H), 4,86-4,81 (m, 1H), 4,31 (d,1H), 4,10-4,03 (m, 3H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,18-3,13 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,48-2,43 (m, 1H), 1,23 (d,3H), 1,12 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 617,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
H7	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,05 (s,1H), 9,58 (s, 1H), 8,04 (d,1H), 7,96 (d,1H), 7,60 (a,1H), 7,39 (a,2H), 6,07 (s, 1H), 4,86 (q,1H), 4,15-4,04 (m, 4H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,05-2,94 (m, 2H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,37-2,21 (m, 2H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,58-1,52 (m, 1H), 1,24 (d,3H), 1,12 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 645,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
H8	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,14 (s,1H), 9,51 (s, 1H), 8,01 (d,1H), 7,95 (d,1H), 7,59 (a,1H), 7,40 (a,2H), 6,09 (s, 1H), 4,87 (q,1H), 4,16-4,05 (m, 4H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 2H), 2,61-2,58 (m, 1H), 2,41-2,23 (m, 2H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,61-1,54 (m, 1H), 1,26 (d,3H), 1,16 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 645,1 [M+H] <sup>+</sup> ;

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

5



A un matraz se añadieron etanol anhidro (870 g) y litio (2,43 g, 0,35 mol) a la vez. La mezcla se agitó a 43 °C hasta que el litio se consumió completamente, y a continuación se añadió ácido (S)-4-(((R)-6-(2,4-diclorofenil)-5-(((R)-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)oxi)carbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico (59,7 g, 0,1 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 78 °C y se agitó durante 12 horas. Después de la reacción, la mezcla se enfrió y se concentró. Al residuo se añadió agua (1200 g), la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (1200 ml) La capa orgánica se descartó. A la capa acuosa se añadió acetato de etilo (1280 ml) y la mezcla se ajustó a pH 3-6 con ácido clorhídrico concentrado. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (35,7 g, 68 %).

15

EM (IEP, ion. pos) *m/z*: 524,7 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12,86 (a,1H), 9,84 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,60 (a,1H), 7,42-7,36 (m, 2H),

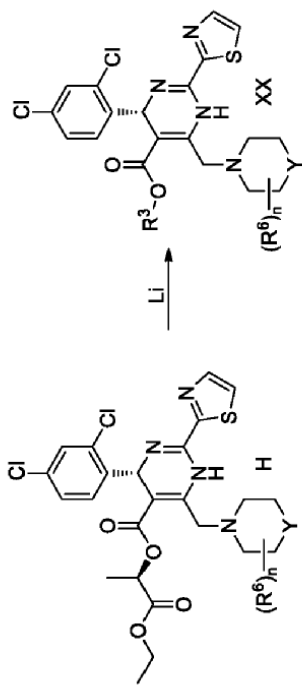
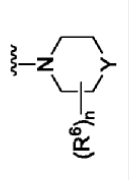
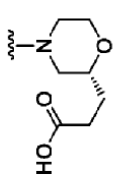
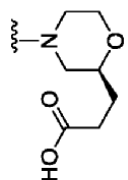
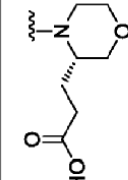
## ES 2 688 600 T3

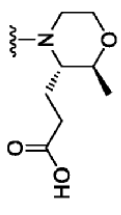
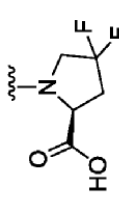
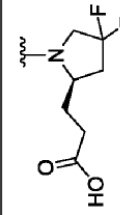
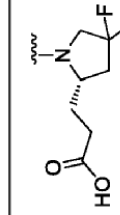
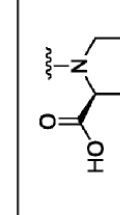
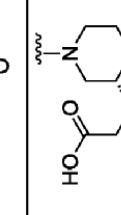
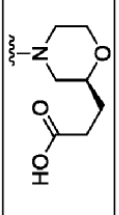
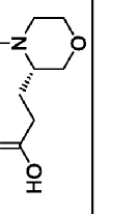
6,05 (s, 1H), 4,25 (d,1H), 4,09-3,91 (m, 4H), 3,83 (dd,1H), 3,75-3,58 (m, 3H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,43-2,36 (m, 1H), 1,06 (t,3H).

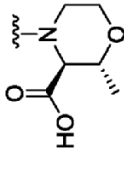
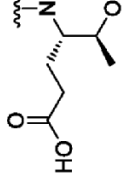
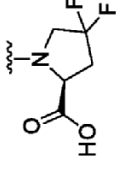
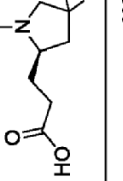
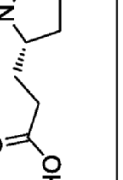
5 El compuesto XX se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 28 de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 15.



Tabla 28: Las condiciones de reacción para la preparación del compuesto XX

N.º	R <sup>3</sup>		La relación molar de litio a compuesto Q; la cantidad de compuesto Q	Disolvente de reacción	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Carácter del producto	Calidad; rendimiento (%) del producto
XX1	etilo		5:6,25 g	etanol	78	2	sólido de color amarillo	3,33 g; 60
XX2	etilo		5:6,25 g	etanol	78	2	sólido de color amarillo	3,21 g; 58
XX3	etilo		5:6,25 g	etanol	78	2	sólido de color amarillo	2,38 g; 43
XX4	etilo		5:6,11 g	etanol	78	12	sólido de color amarillo	3,61 g; 67

XX5	etilo		5;6,39 g	etanol	78	2	sólido de color amarillo	2,38 g; 42
XX6	etilo		5;6,17 g	etanol	78	12	sólido de color amarillo	2,83 g; 52
XX7	etilo		5;6,46 g	etanol	78	2	sólido de color amarillo	2,58 g; 45
XX8	etilo		5;6,46 g	etanol	78	2	sólido de color amarillo	2,87 g; 50
XX9	metilo		5;5,97 g	metanol	64	18	sólido de color amarillo	3,53 g; 69
XX10	metilo		5;6,25 g	metanol	64	6	sólido de color amarillo	3,13 g; 58
XX11	metilo		5;6,25 g	metanol	64	4	sólido de color amarillo	3,02 g; 56
XX12	metilo		5;6,25 g	metanol	64	8	sólido de color amarillo	2,21 g; 41

XX13	metilo		5;6,11 g	metanol	64	18	sólido de color amarillo	3,36 g; 64
XX14	metilo		5;6,39 g	metanol	64	5	sólido de color amarillo	2,21 g; 40
XX15	metilo		5;6,17 g	metanol	64	12	sólido de color amarillo	2,6 g; 49
XX16	metilo		5;6,87 g	metanol	64	6	sólido de color amarillo	2,57 g; 46
XX17	metilo		5;6,46 g	metanol	64	6	sólido de color amarillo	2,63 g; 47

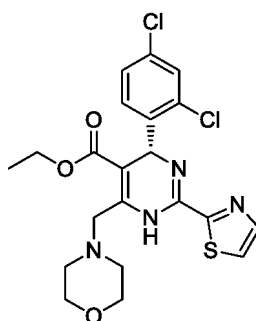
ES 2 688 600 T3

Tabla 28-1: Los datos de RMN y EM del compuesto XX

N.º	RMN <sup>1</sup> H	EM
XX1	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,04 (s,1H), 9,66 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,95 (d,1H), 7,61 (a,1H), 7,38 (a,2H), 6,05 (s, 1H), 3,96 (q,2H), 3,89-3,86 (m, 3H), 3,61-3,46 (m, 2H), 2,77 (t,2H), 2,36-2,23 (m, 3H), 2,02 (t,1H), 1,63 (dd,2H), 1,05 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 553,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,08 (s,1H), 9,66 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,95 (d,1H), 7,61 (a,1H), 7,40 (a,2H), 6,06 (s, 1H), 3,98-3,93 (m,H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 2,87 (d,1H), 2,63 (d,1H), 2,36-2,23 (m, 3H), 2,10 (t,1H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,06 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 552,9 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX3	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,84 (s,1H), 8,03 (d,1H), 7,95 (d,1H), 7,60 (a,1H), 7,40 (a,2H), 6,05 (s, 1H), 4,18 (d,1H), 3,97 (q,2H), 3,90 (d,1H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,74-3,72 (m, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,37-3,35 (m, 1H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,56-2,54 (m, 1H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,64-1,54 (m, 1H), 1,07 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 552,9 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX4	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,12 (s,1H), 9,79 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,60 (a,1H), 7,39 (a,2H), 6,03 (s, 1H), 4,06 (d,1H), 3,96 (q,2H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,74-3,59 (m, 3H), 3,47-3,43 (m, 1H), 2,98 (d,1H), 2,90 (d,1H), 1,20 (d,3H), 1,04 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 539,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX5	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,09 (s,1H), 9,76 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,96 (d,1H), 7,59 (a,1H), 7,38 (a,2H), 6,06 (s, 1H), 4,15 (d,1H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,87 (d,1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 1H), 2,67 (d,1H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,38-2,30 (m, 3H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,21 (d,3H), 1,08 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 567,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX6	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,90 (s,1H), 9,67 (s, 1H), 7,98 (d,1H), 7,92 (d,1H), 7,60 (a,1H), 7,42 (a,2H), 6,03 (s, 1H), 4,33 (d,1H), 4,08 (d,1H), 3,96 (q,2H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,47-2,45 (m, 1H), 1,06 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 545,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX7	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,05 (s,1H), 9,52 (s, 1H), 8,00 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,60 (a,1H), 7,41 (a,2H), 6,04 (s, 1H), 4,14 (dd,2H), 3,97 (q,2H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,34-2,21 (m, 2H), 2,18-2,03 (m, 1H), 1,95-1,91 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 1H), 1,06 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 573,3 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX8	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,17 (s,1H), 9,47 (s, 1H), 8,00 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,60 (a,1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,15 (dd,2H), 3,96 (q,2H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,01-2,86 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,15-2,01 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,05 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 573,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX9	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,42 (s,1H), 7,87 (d,1H), 7,50 (d,1H), 7,42 (d,1H), 7,28 (a,1H), 7,20 (dd,1H), 6,20 (s, 1H), 4,23-4,15 (m, 2H), 4,13-4,05 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,61 (s,3H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 511,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX10	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,03 (s,1H), 9,70 (s, 1H), 8,01 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,59 (a,1H), 7,37 (a,2H), 6,04 (s, 1H), 3,89-3,86 (m, 3H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,52 (s,3H), 3,49-3,47 (m, 1H), 2,76 (t,2H), 2,39-2,24 (m, 3H), 2,04 (t,1H), 1,63 (dd,2H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 538,8 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX11	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,06 (s,1H), 9,70 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,59 (a,1H), 7,40 (a,2H), 6,03 (s, 1H), 3,96 (d,1H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,57-3,55 (m, 1H), 3,52 (s,3H), 3,51-3,48 (m, 1H), 2,88 (d,1H), 2,61 (d,1H), 2,38-2,21 (m, 3H), 2,16-2,09 (m, 1H), 1,72-1,65 (m,2H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 539,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX12	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,17 (s,1H), 9,89 (s, 1H), 8,04 (d,1H), 7,95 (d,1H), 7,60 (a,1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,18 (d,1H), 3,90 (d,1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,61-3,56 (m,1H),3,53 (s,3H), 3,46-3,42 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,37-2,22 (m, 2H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,62-1,58 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 538,9 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX13	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,00 (s,1H), 9,83 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,60 (a,1H), 7,39-7,36 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,05 (d,1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,74 (d,1H), 3,70-3,68 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,51 (s,3H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,99 (d,1H), 2,89 (d,1H), 1,20 (d,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 524,7 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX14	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,09 (s,1H), 9,76 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,59 (a,1H), 7,39 (a,1H), 6,03 (s, 1H), 4,17 (d,1H), 3,89 (d,1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,53 (s,3H), 3,50-3,46 (m, 1H), 2,67 (d,1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,37-2,31 (m, 3H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,21 (d,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 553,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX15	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,19 (s,1H), 7,88 (d,1H), 7,57 (d,1H), 7,45 (a,1H), 7,28 (a,2H), 6,15 (s, 1H), 4,67 (d,1H),3,98-3,93 (m,1H), 3,76 (d,1H), 3,64 (s,3H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,34-3,24 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,68-2,54 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 531,1 [M+H] <sup>+</sup> ;

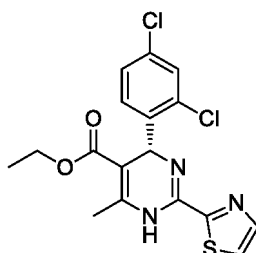
XX16	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 11,07 (a, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,99 (d,1H), 7,92 (d,1H), 7,60 (a,1H), 7,39 (a,2H), 6,02 (s, 1H), 4,14 (dd,2H), 3,52 (s,3H),3,08-2,94 (m,3H), 2,55-2,53 (m, 1H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,60-1,46 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 559,0 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX17	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,15 (s,1H), 9,52 (s, 1H), 8,00 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (a,2H), 6,05 (s, 1H), 4,13 (dd,2H), 3,52 (s,3H), 3,47-3,39 (m,1H),3,01-2,87 (m,2H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,37-2,25 (m, 2H), 2,15-2,02 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 558,6 [M+H] <sup>+</sup> ;

**Ejemplo 16:** la preparación de (*R*)-4-(2,4-diclorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



5

Etapla 1) (*R*)-4-(2,4-diclorofenil)-6-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina -5-carboxilato de etilo



10

A un matraz se añadieron etanol anhidro (374 g) y litio (2,43 g, 0,35 mol) a la vez. La mezcla se agitó a 43 °C hasta que el litio se consumió completamente, y a continuación se añadió 4-(2,4-diclorofenil)-6-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de (*R*)-(*R*)-1-etoxi-1-oxopropan-2-il(46.8 g, 0.1 mol). La mezcla de reacción se agitó a 78 °C durante 6 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 10 °C, se mantuvo a 10 °C y se agitó durante 8 horas. La mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con etanol anhidro (47 g) y agua (500 g) a la vez, y después se secó *al vacío* a 60 °C durante 8 horas para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (28,1 g, 71 %).

15

$$[\alpha]_D^{25} = -39,07 \text{ (c = 0,3032 g/100 mL, MeOH);}$$

20

EM (IEP, ion. pos) *m/z*: 396,1 [M+H]<sup>+</sup>;  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,93 (s,1H), 7,97 (d,1H), 7,90 (d,1H), 7,58 (d,1H), 7,41 (dd,1H), 7,35 (d,1H), 6,00 (s, 1H), 3,93 (q,2H), 2,46 (s,3H), 1,03 (t,3H).

25

El compuesto TT se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 29 de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 16.

Tabla 29: Las condiciones de reacción para la preparación del compuesto TT

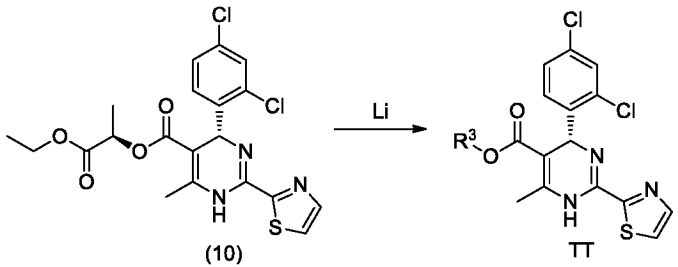
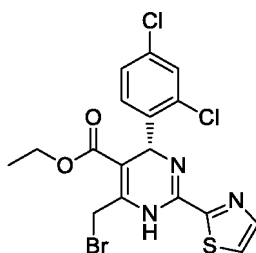
								
N.º	R <sup>3</sup>	La relación molar de litio a compuesto (10); la cantidad del compuesto (10) es 46,8 g	Disolvente de reacción	La relación másica del disolvente de reacción al compuesto (10)	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Carácter del producto	Calidad; rendimiento (%) del producto
TT1	etilo	2,5	etanol	10	78	12	sólido de color amarillo	17 g; 43
TT1	etilo	3	etanol	6	78	8	sólido de color amarillo	28,5 g; 72
TT1	etilo	4	etanol	10	78	4	sólido de color amarillo	21,4 g; 54
TT1	etilo	5	etanol	20	78	24	sólido de color amarillo	18,6 g; 47
TT1	etilo	6	etanol	30	78	12	sólido de color amarillo	15,4 g; 39
TT1	etilo	8	etanol	20	78	12	sólido de color amarillo	17,9 g; 45
TT2	metilo	3	metanol	3	64	20	sólido de color amarillo	22,9 g; 60 %
TT2	metilo	3	metanol	4	64	6	sólido de color amarillo	17,6 g; 46
TT2	metilo	4	metanol	6	64	8	sólido de color amarillo	12,9 g; 34

Tabla 29-1: Los datos de RMN, EM y rotación específica del compuesto TT

N.º	RMN <sup>1</sup> H	EM	rotación específica
TT1	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,93 (s,1H), 7,97 (d,1H), 7,90 (d,1H), 7,58 (d,1H), 7,41 (dd,1H), 7,35 (d,1H), 6,00 (s, 1H), 3,93 (q,2H), 2,46 (s,3H), 1,03 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 396,1 [M+H] <sup>+</sup> ;	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -39,07 (c = 0,3032 g/100 mL, MeOH);
TT2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,99 (s,1H), 7,98 (d,1H), 7,90 (d,1H), 7,59 (d,1H), 7,40 (dd,1H), 7,33 (d,1H), 5,98 (s, 1H), 3,49 (s,3H), 2,47 (s,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 382,1 [M+H] <sup>+</sup> ;	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -46,08 (c = 0,3038 g/100 mL, MeOH);

5 Etapa 2) (*R*)-4-(2,4-diclorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina -5-carboxilato de etilo



5 A un matraz se añadieron (*R*)-4-(2,4-clorofenil)-6-metil-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (39,6 g, 0,1 mol) y CCl<sub>4</sub> (800 ml), seguido de NBS (19,6 g, 0,11 mol) a 70 °C. La mezcla se agitó durante 30 min. Después de la reacción, la mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (37,1 g, 78 %).

EM (IEP, ion. pos) *m/z*: 475,6 [M+H]<sup>+</sup>;

10 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,03 (d,1H), 7,98 (d,1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,47-7,35 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 4,82 (a,2H), 4,02 (q,2H), 1,09 (t,3H).

El compuesto WW se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 30 de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 16.

Tabla 30: Las condiciones de reacción para la preparación del compuesto WW

N.º	R <sup>3</sup>	La relación molar de NBS al compuesto TT; la cantidad de compuesto TT	Disolvente de reacción	la relación másica del disolvente de reacción al compuesto (TT)	Temperatura de reacción (°C)	Carácter del producto	Calidad; rendimiento (%) del producto
WW1	etilo	1,0;39,6 g	DCM	10	39	sólido de color amarillo	35,2 g;72
WW1	etilo	1,0;39,6 g	CHCl <sub>3</sub>	20	61	sólido de color amarillo	36,3 g;75
WW1	etilo	1,1;39,6 g	CCl <sub>4</sub>	30	76	sólido de color amarillo	44,3 g;80
WW2	metilo	1,0;38,2 g	DCM	10	39	sólido de color amarillo	29,9 g;70
WW2	metilo	1,1;38,2 g	CHCl <sub>3</sub>	20	61	sólido de color amarillo	30,8 g;72
WW2	metilo	1,1;38,2 g	CCl <sub>4</sub>	30	76	sólido de color amarillo	34,9 g;79

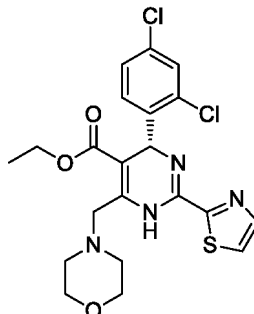
15

Tabla 30-1: Los datos de RMN y EM del compuesto WW

N.º	RMN <sup>1</sup> H	EM
WW1	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,03 (d,1H), 7,98 (d,1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,47-7,35 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 4,82 (a,2H), 4,02 (q,2H), 1,09 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 475,6 [M+H] <sup>+</sup> ;

WW2	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,91 (s,1H), 8,01 (d,1H), 7,96 (d,1H), 7,62 (a,1H), 7,40 (a,2H), 6,01 (s, 1H), 4,86 (a,2H), 3,56 (s,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 459,9 [M+H] <sup>+</sup> ;
-----	--	--

Etapa 3) (*R*)-4-(2,4-diclorofenil)-6-(morfolinometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



- 5 A un matraz se añadieron (*R*)-4-(2,4-diclorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4 -dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (47,5 g, 0,1 mol), etanol anhidro (285 g) y morfolina (34,8 g, 0,4 mol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 6 horas. Después de la reacción, la mezcla se concentró. Al residuo se añadió acetato de etilo (475 g), la mezcla
- 10 resultante se lavó con agua (250 ml x 2). La capa orgánica se concentró para dar el producto como un aceite de color ámbar oscuro (37,5 g, 78 %)  
EM (IEP, ion. pos) *m/z*: 480,7 [M+H]<sup>+</sup>;  
RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,69 (s,1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,60 (s, 1H), 7,39 (s,2H), 6,06 (s, 1H), 3,97 (q,2H), 3,92 (dd,2H), 3,67 (br,4H), 2,56 (br,4H), 1,06 (t,3H).
- 15 El compuesto UU se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 31 de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 16.

Tabla 31: Las condiciones de reacción para la preparación del compuesto UU

N.º	R <sup>3</sup>	La relación molar del compuesto (6) al compuesto WW; la cantidad de compuesto WW	Disolvente de reacción	La relación másica del disolvente de reacción al compuesto (WW)	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Carácter del producto	Calidad; rendimiento (%) del producto
UU1	etilo	2;47,5 g	etanol	20	25	2	aceite de color ámbar oscuro	36,6 g; 76
UU1	etilo	3;47,5 g	acetona	10	40	10	aceite de color ámbar oscuro	35,1 g; 73
UU1	etilo	4;47,5 g	metanol	10	30	6	aceite de color ámbar oscuro	34,6 g; 72

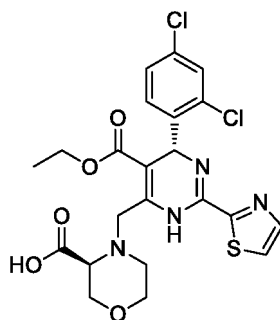


UU1	etilo	5;47,5 g	acetato de etilo	20	50	24	aceite de color ámbar oscuro	34,2 g; 71
UU1	etilo	6;47,5 g	DCM	8	39	6	aceite de color ámbar oscuro	31,7 g; 66
UU1	etilo	3;47,5 g	DMF	4	60	1	aceite de color ámbar oscuro	33,2 g; 69
UU1	etilo	4;47,5 g	THF	6	50	8	aceite de color ámbar oscuro	34,6 g; 72
UU2	metilo	2;46,1 g	etanol	20	25	2	aceite de color ámbar oscuro	33,2 g; 71
UU2	metilo	3;46,1 g	acetona	10	40	10	aceite de color ámbar oscuro	36,9 g; 79
UU2	metilo	4;46,1 g	metanol	10	30	6	aceite de color ámbar oscuro	36 g; 77
UU2	metilo	5;46,1 g	acetato de etilo	20	50	24	aceite de color ámbar oscuro	34,1 g; 73
UU2	metilo	6;46,1 g	DCM	8	39	6	aceite de color ámbar oscuro	31,3 g; 67
UU2	metilo	3;46,1 g	DMF	4	60	1	aceite de color ámbar oscuro	33,2 g; 71
UU2	metilo	4;46,1 g	THF	6	50	8	aceite de color ámbar oscuro	31,8 g; 68

Tabla 31-1: Los datos de RMN y EM del compuesto UU

N.º	RMN <sup>1</sup> H	EM
UU1	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,69 (s,1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,60 (s,1H), 7,39 (s,2H), 6,06 (s, 1H), 3,97 (q,2H), 3,92 (dd,2H), 3,67 (br,4H), 2,56 (br,4H), 1,06 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 480,7 [M+H] <sup>+</sup> ;
UU2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9,73 (s,1H), 7,87 (d,1H), 7,47 (d,1H), 7,42 (d,1H), 7,24 (d,1H), 7,18 (dd,1H), 6,21 (s, 1H), 4,02 (d,1H), 3,89 (d,1H), 3,85 (t,4H), 3,62 (s,3H), 2,65 (t,4H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 467,1 [M+H] <sup>+</sup> ;

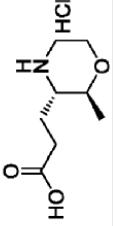
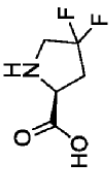
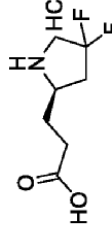
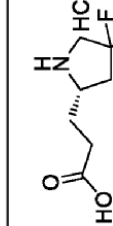
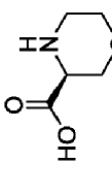
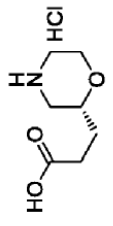
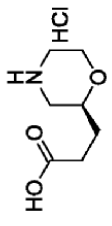
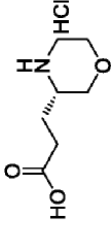
**Ejemplo 17:** la preparación del ácido (S)-4-(((R)-6-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-(tiazol-2-il)-3,6-dihidropirimidin-4-il)metil)morfolina-3-carboxílico

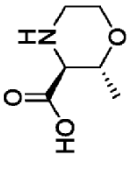
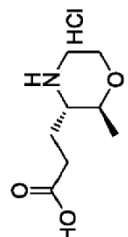
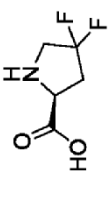
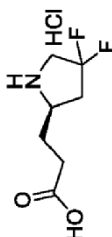
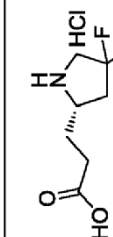


- 5 A un matraz se añadieron (*R*)-4-(2,4-diclorofenil)-6-(bromometil)-2-(tiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (4,75 g, 10 mmol), ácido (*S*)-morfolina-3-carboxílico (1,31 g, 10 mmol), carbonato potásico (2,76 g, 20 mmol) y etanol (95 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 horas. Después de la reacción, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró. Al residuo se añadió agua (100 ml), la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se descartó. A la capa acuosa se añadió acetato de etilo (100 ml), la mezcla se ajustó a pH 3-6 con ácido clorhídrico concentrado. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (4,1 g, 78 %).
- 10 EM (IEP, ion. pos)  $m/z$ : 524,7  $[M+H]^+$ ;  
 RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,86 (a, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,60 (a,1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,25 (d,1H), 4,09-3,91 (m, 4H), 3,83 (dd,1H), 3,75-3,58 (m, 3H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,43-2,36 (m, 1H), 1,06 (t,3H).
- 15 El compuesto XX se puede preparar en las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 32 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17.

Tabla 32: Las condiciones de reacción para la preparación del compuesto XX

		Calidad; rendimiento (%) del producto
XX1	<p>R<sup>3</sup>: etilo</p> <p>La relación molar del compuesto WW al compuesto (VI); la cantidad de compuesto WW</p> <p>Disolvente de reacción</p> <p>La relación másica del disolvente de reacción al compuesto WW</p> <p>Temperatura de reacción (°C)</p> <p>Tiempo de reacción (h)</p> <p>Carácter del producto</p>	3,76 g;68
XX2	<p>R<sup>3</sup>: etilo</p> <p>La relación molar del compuesto WW al compuesto (VI); la cantidad de compuesto WW</p> <p>Disolvente de reacción</p> <p>La relación másica del disolvente de reacción al compuesto WW</p> <p>Temperatura de reacción (°C)</p> <p>Tiempo de reacción (h)</p> <p>Carácter del producto</p>	3,65 g;66
XX3	<p>R<sup>3</sup>: etilo</p> <p>La relación molar del compuesto WW al compuesto (VI); la cantidad de compuesto WW</p> <p>Disolvente de reacción</p> <p>La relación másica del disolvente de reacción al compuesto WW</p> <p>Temperatura de reacción (°C)</p> <p>Tiempo de reacción (h)</p> <p>Carácter del producto</p>	2,38 g;43
XX4	<p>R<sup>3</sup>: etilo</p> <p>La relación molar del compuesto WW al compuesto (VI); la cantidad de compuesto WW</p> <p>Disolvente de reacción</p> <p>La relación másica del disolvente de reacción al compuesto WW</p> <p>Temperatura de reacción (°C)</p> <p>Tiempo de reacción (h)</p> <p>Carácter del producto</p>	4,2 g;78

XX5	etilo		1,4,75 g	etanol	15	30	24	sólido de color amarillo	3,12 g;55
XX6	etilo		1,4,75 g	etanol	20	30	6	sólido de color amarillo	3,98 g;73
XX7	etilo		1,4,75 g	etanol	25	30	12	sólido de color amarillo	3,55 g;62
XX8	etilo		1,4,75 g	etanol	14	30	12	sólido de color amarillo	3,67 g;64
XX9	metilo		1,4,61 g	etanol	8	30	4	sólido de color amarillo	3,73 g;73
XX10	metilo		1,4,61 g	etanol	4	30	8	sólido de color amarillo	3,4 g;63
XX11	metilo		1,4,61 g	etanol	10	30	12	sólido de color amarillo	3,34 g;62
XX12	metilo		1,4,61 g	etanol	30	30	6	sólido de color amarillo	2,2 g;41

XX13	metilo		1,4,61 g	etanol	8	30	12	sólido de color amarillo	3,83 g;73
XX14	metilo		1,4,61 g	etanol	20	30	6	sólido de color amarillo	2,49 g;45
XX15	metilo		1,4,61 g	etanol	25	30	12	sólido de color amarillo	3,77 g;71
XX16	metilo		1,4,61 g	etanol	14	30	12	sólido de color amarillo	3,3 g;59
XX17	metilo		1,4,61 g	etanol	15	30	24	sólido de color amarillo	3,63 g;65

ES 2 688 600 T3

Tabla 32-1: Los datos de RMN y EM del compuesto XX

N.º	RMN <sup>1</sup> H	EM
XX1	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,04 (s,1H), 9,66 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,95 (d,1H), 7,61 (a,1H), 7,38 (a,2H), 6,05 (s, 1H), 3,96 (q,2H), 3,89-3,86 (m, 3H), 3,61-3,46 (m, 2H), 2,77 (t,2H), 2,36-2,23 (m, 3H), 2,02 (t,1H), 1,63 (dd,2H), 1,05 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 553,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,08 (s,1H), 9,66 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,95 (d,1H), 7,61 (a,1H), 7,40 (a,2H), 6,06 (s, 1H), 3,98-3,93 (m, 3H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 2,87 (d,1H), 2,63 (d,1H), 2,36-2,23 (m, 3H), 2,10 (t,1H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,06 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 552,9 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX3	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,84 (s,1H), 8,03 (d,1H), 7,95 (d,1H), 7,60 (a,1H), 7,40 (a,2H), 6,05 (s, 1H), 4,18 (d,1H), 3,97 (q,2H), 3,90 (d,1H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,74-3,72 (m, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,37-3,35 (m, 1H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,56-2,54 (m, 1H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,64-1,54 (m, 1H), 1,07 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 552,9 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX4	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,12 (s,1H), 9,79 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,60 (a,1H), 7,39 (a,2H), 6,03 (s, 1H), 4,06 (d,1H), 3,96 (q,2H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,74-3,59 (m, 3H), 3,47-3,43 (m, 1H), 2,98 (d,1H), 2,90 (d,1H), 1,20 (d,3H), 1,04 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 539,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX5	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,09 (s,1H), 9,76 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,96 (d,1H), 7,59 (a,1H), 7,38 (a,2H), 6,06 (s, 1H), 4,15 (d,1H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,87 (d,1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 1H), 2,67 (d,1H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,38-2,30 (m, 3H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,21 (d,3H), 1,08 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 567,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX6	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,90 (s,1H), 9,67 (s, 1H), 7,98 (d,1H), 7,92 (d,1H), 7,60 (a,1H), 7,42 (a,2H), 6,03 (s, 1H), 4,33 (d,1H), 4,08 (d,1H), 3,96 (q,2H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,47-2,45 (m, 1H), 1,06 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 545,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX7	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,05 (s,1H), 9,52 (s, 1H), 8,00 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,60 (a,1H), 7,41 (a,2H), 6,04 (s, 1H), 4,14 (dd,2H), 3,97 (q,2H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,34-2,21 (m, 2H), 2,18-2,03 (m, 1H), 1,95-1,91 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 1H), 1,06 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 573,3 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX8	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,17 (s,1H), 9,47 (s, 1H), 8,00 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,60 (a,1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,15 (dd,2H), 3,96 (q,2H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,01-2,86 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,15-2,01 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,05 (t,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 573,2 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX9	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,42 (s,1H), 7,87 (d,1H), 7,50 (d,1H), 7,42 (d,1H), 7,28 (a,1H), 7,20 (dd,1H), 6,20 (s, 1H), 4,23-4,15 (m, 2H), 4,13-4,05 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,61 (s,3H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 511,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX10	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,03 (s,1H), 9,70 (s, 1H), 8,01 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,59 (a,1H), 7,37 (a,2H), 6,04 (s, 1H), 3,89-3,86 (m, 3H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,52 (s,3H), 3,49-3,47 (m, 1H), 2,76 (t,2H), 2,39-2,24 (m, 3H), 2,04 (t,1H), 1,63 (dd,2H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 538,8 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX11	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,06 (s,1H), 9,70 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,59 (a,1H), 7,40 (a,2H), 6,03 (s, 1H), 3,96 (d,1H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,57-3,55 (m, 1H), 3,52 (s,3H), 3,51-3,48 (m, 1H), 2,88 (d,1H), 2,61 (d,1H), 2,38-2,21 (m, 3H), 2,16-2,09 (m, 1H), 1,72-1,65 (m,2H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 539,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX12	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,17 (s,1H), 9,89 (s, 1H), 8,04 (d,1H), 7,95 (d,1H), 7,60 (a,1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,18 (d,1H), 3,90 (d,1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,61-3,56 (m,1H),3,53 (s,3H), 3,46-3,42 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,37-2,22 (m, 2H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,62-1,58 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 538,9 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX13	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,00 (s,1H), 9,83 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,60 (a,1H), 7,39-7,36 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,05 (d,1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,74 (d,1H), 3,70-3,68 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,51 (s,3H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,99 (d,1H), 2,89 (d,1H), 1,20 (d,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 524,7 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX14	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,09 (s,1H), 9,76 (s, 1H), 8,03 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,59 (a,1H), 7,39 (a,1H), 6,03 (s, 1H), 4,17 (d,1H), 3,89 (d,1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,53 (s,3H), 3,50-3,46 (m, 1H), 2,67 (d,1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,37-2,31 (m, 3H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,21 (d,3H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 553,1 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX15	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,19 (s,1H), 7,88 (d,1H), 7,57 (d,1H), 7,45 (a,1H), 7,28 (a,2H), 6,15 (s, 1H), 4,67 (d,1H),3,98-3,93 (m,1H), 3,76 (d,1H), 3,64 (s,3H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,34-3,24 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,68-2,54 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 531,1 [M+H] <sup>+</sup> ;

XX16	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 11,07 (a, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,99 (d,1H), 7,92 (d,1H), 7,60 (a,1H), 7,39 (a,2H), 6,02 (s, 1H), 4,14 (dd,2H), 3,52 (s,3H),3,08-2,94 (m,3H), 2,55-2,53 (m, 1H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,60-1,46 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 559,0 [M+H] <sup>+</sup> ;
XX17	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,15 (s,1H), 9,52 (s, 1H), 8,00 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (a,2H), 6,05 (s, 1H), 4,13 (dd,2H), 3,52 (s,3H), 3,47-3,39 (m,1H),3,01-2,87 (m,2H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,37-2,25 (m, 2H), 2,15-2,02 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 1H).	EM (IEP, ion. pos) <i>m/z</i> : 558,6 [M+H] <sup>+</sup> ;

En la memoria descriptiva, A no ser que se especifique o limite otra cosa, términos tales como "primero" y "segundo" se usan en el presente documento con fines descriptivos y no se pretende que indiquen o impliquen importancia o significancia relativa.

5

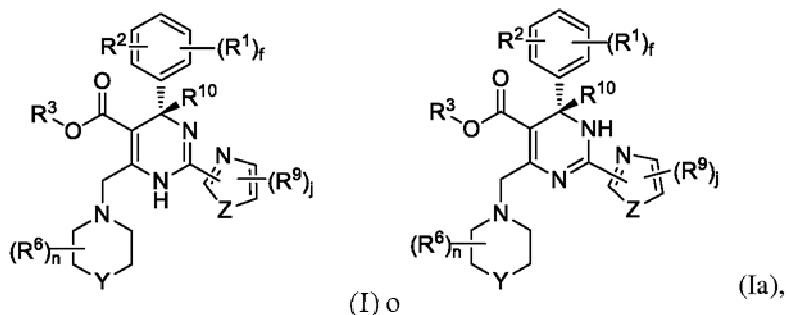
Las referencias a lo largo de esta memoria descriptiva a "una realización", "algunas realizaciones", "una realización", "otro ejemplo", "un ejemplo", "unos ejemplos específicos", o "algunos ejemplos", significan que un rasgo, estructura, material, o característica concreta descrito junto con la realización o ejemplo se incluye en al menos una realización o ejemplo de la presente divulgación. Por tanto, las apariencias de las frases tales como "en algunas realizaciones", "en una realización", "en una realización", "en otro ejemplo", "en un ejemplo", "en ejemplos específicos", o "en algunos ejemplos", en diversos lugares a lo largo de esta memoria descriptiva no se refieren necesariamente a la misma realización o ejemplo de la presente divulgación. Además, los rasgos particulares, las estructuras, materiales, o características pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones o ejemplos.

15

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de dihidropirimidina que tiene la Fórmula (I), o un tautómero de la misma que tiene la Fórmula (Ia),

5



en la que cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente F, Cl o Br;

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

Z es -O-, -S-, -S(=O)<sub>t</sub>-, o -N(R<sup>4</sup>)-

Y es -O-, -S-, -S(=O)<sub>t</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- o -N(R<sup>5</sup>)-

cada t y q es independientemente 0, 1 o 2;

cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada R<sup>6</sup> es independientemente H, deuterio, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, nitro, triazolilo, tetrazilo, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OH, -S(=O)<sub>q</sub>OR<sup>8a</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>q</sub>N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)-R<sup>8</sup> o -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)-N(R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>);

cada R<sup>7a</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>; o R<sup>7a</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>2-9</sub> o -(C=O)-;

cada R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub>, amino-C<sub>1-4</sub>-alquilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-S(=O)<sub>q</sub>-, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo C<sub>1-9</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo C<sub>2-9</sub>, aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroaril C<sub>1-9</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclil C<sub>2-9</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclil C<sub>2-9</sub>-S(=O)<sub>q</sub>-, heteroaril C<sub>1-9</sub>-S(=O)<sub>q</sub>-, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-S(=O)<sub>q</sub>-, aril C<sub>6-10</sub>-S(=O)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-H o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OC(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-H;

cada R<sup>9</sup> es independientemente H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilitio C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)-N(R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>) o -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>;

R<sup>10</sup> es H o deuterio;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

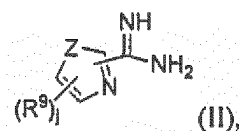
cada m es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

f es 1, 2, 3 o 4; y

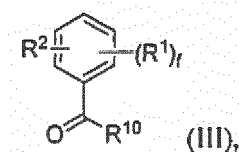
j es 0, 1 o 2;

en donde el proceso comprende las etapas de:

etapa (A): hacer reaccionar un compuesto de amidina de Fórmula (II), o una sal del mismo

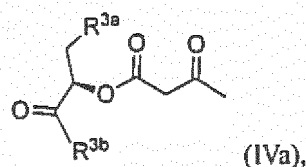


con un compuesto de aldehído de Fórmula (III)

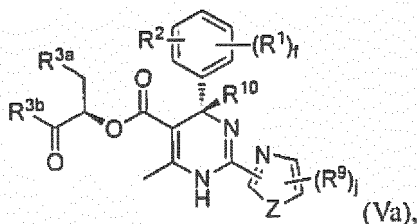


y un compuesto de Fórmula (IVa)



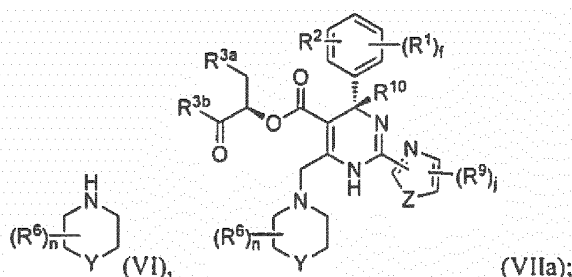


5 para obtener un compuesto de Fórmula (Va), en donde la etapa (A) comprende además una etapa de enfriar el compuesto resultante de Fórmula (Va) de la etapa (A) para obtener un compuesto sólido de Fórmula (Va) a una temperatura de enfriamiento de -40 °C a 40 °C,



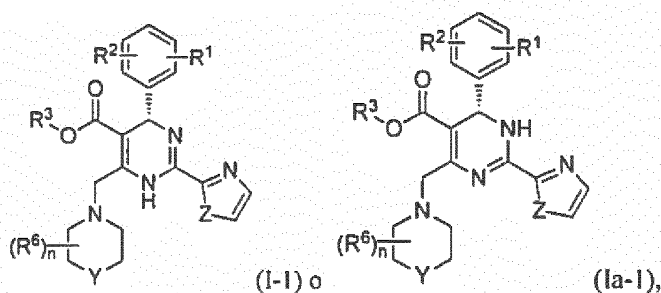
10 en la que R<sup>3b</sup> es etoxi; y R<sup>3a</sup> es H;

etapa (B): halogenar el compuesto de Fórmula (Va) para formar un haluro; y después hacer reaccionar el haluro con un compuesto de Fórmula (VI), o una sal del mismo, para obtener un compuesto de Fórmula (VIIa),



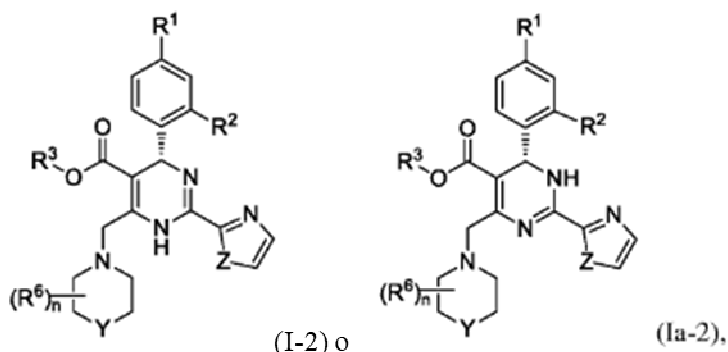
15 y  
etapa (C): formar el compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia) a partir del compuesto de Fórmula (VIIa) por medio de una transesterificación.

20 2. El proceso de la reivindicación 1, en el que el compuesto de dihidropirimidina tiene la Fórmula (I-1), o un tautómero del mismo que tiene la Fórmula (Ia-1),



25 en las que, cada R<sup>6</sup> es independientemente H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, nitro, triazolilo, tetrazilo, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OH, -S(=O)<sub>q</sub>OR<sup>8a</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>q</sub>N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>t</sub>-N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)-R<sup>8</sup> o -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)-N(R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>); y cada R<sup>7a</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>.

30 3. El proceso de la reivindicación 2, en el que el compuesto de dihidropirimidina tiene la Fórmula (I-2), o un tautómero del mismo que tiene la Fórmula (Ia-2),



en la que R<sup>1</sup> es F o Cl; y R<sup>2</sup> es Cl o Br.

5 4. El proceso de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que

R<sup>3</sup> es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo o butilo;

Z es -O-, -S- o -N(CH<sub>3</sub>)-;

Y es -O-, -S-, -S(=O)<sub>2</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-;

10 cada R<sup>6</sup> es independientemente H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, nitro, triazolilo, tetrazilo, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OH, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>q</sub>OR<sup>8a</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>q</sub>N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)-R<sup>8</sup> o -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)N(R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>);

15 cada R<sup>7a</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H, metilo, etilo, trifluorometilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>; cada R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, aminometilo, metoxi, alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-, fenilo, piridilo, tiazolilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, piridazinilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piranilo, triazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropil-S(=O)<sub>2</sub>-, ciclobutil-S(=O)<sub>2</sub>-, ciclopentil-S(=O)<sub>2</sub>-, ciclohexil-S(=O)<sub>2</sub>-, naftil-S(=O)<sub>2</sub>-, fenil-S(=O)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-H o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OC(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-H.

20

5. El proceso de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que la reacción de la etapa (A) se realiza a una temperatura de 25 °C a 154 °C o de 60 °C a 100 °C.

25 6. El proceso de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que la etapa (A) comprende además una etapa de enfriar el compuesto resultante de Fórmula (Va) de la etapa (A) para obtener un compuesto sólido de Fórmula (Va) a una temperatura de enfriamiento de 25 °C a 40 °C.

30 7. El proceso de la reivindicación 6, en el que enfriamiento se realiza durante un periodo de 0 horas a 24 horas, o de 1 minuto a 24 horas o de 1 hora a 8 horas.

35 8. El proceso de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que el compuesto de amidina de Fórmula (II) reacciona con el compuesto de aldehído de Fórmula (III) y el compuesto de Fórmula (IVa) en un primer disolvente orgánico, y el primer disolvente orgánico se aplica en una cantidad de 0 equivalentes a 80 equivalentes, o de 1 equivalente a 20 equivalentes por 1 equivalente en peso del compuesto de amidina de Fórmula (II), o una sal del mismo.

40 9. El proceso de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que la etapa (A) comprende además una etapa de purificar el compuesto sólido de Fórmula (Va), en donde el compuesto sólido de Fórmula (Va) se purifica por al menos uno de los siguientes métodos:

(1) trituración, en donde la trituración se realiza a una temperatura de -20 °C a 50 °C o de 0 °C a 40 °C;

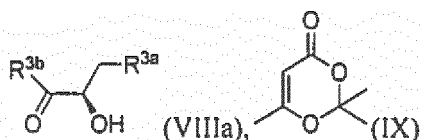
(2) recristalización, en donde la recristalización comprende un proceso de cristalización a una temperatura de -30 °C a 40 °C o de 0 °C a 40 °C, y en donde la recristalización comprende un proceso de cristalización de 1 hora a 20 horas o de 1 hora a 10 horas; o

45 (3) lavado, en donde el lavado se realiza a una temperatura de 0 °C a 30 °C.

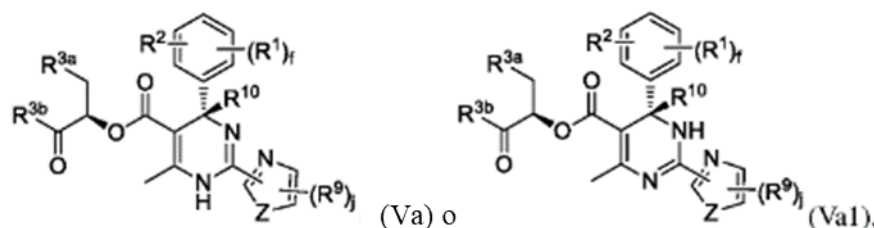
10. El proceso de la reivindicación 9, en el que la purificación se realiza en un segundo disolvente orgánico, en el que el segundo disolvente orgánico se aplica en una cantidad de 2 equivalentes a 20 equivalentes por 1 equivalente en peso del compuesto de amidina de Fórmula (II) o una sal del mismo.

50 11. El proceso de las reivindicaciones 8 o 10, en el que cada uno del primer disolvente orgánico y del segundo

- disolvente orgánico es independientemente un alcohol C<sub>1-4</sub>, una mezcla alcohol C<sub>1-4</sub>-agua, acetona, éter dietílico, isopropil éter, éter de petróleo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, ciclopentano, ciclohexano, *n*-hexano, un disolvente de haloalcano C<sub>1-4</sub>, acetato de etilo, trifluoroetanol, 2-metoxietanol, 1,2-dimetoxietano, 2-metoxietil éter, *N,N*-dimetil formamida, *N*-metilpirrolidona o una combinación de los mismos, o en el que cada uno del primer disolvente orgánico y del segundo disolvente orgánico es independientemente metanol, etanol, *n*-propanol, *i*-propanol, *n*-butanol, *terc*-butanol, una mezcla etanol-agua a una relación de volumen de 10:90 a 90:10, acetona, tetrahidrofurano, *N*-metilpirrolidona, trifluoroetanol, 2-metoxietanol, 1,2-dimetoxietano, 2-metoxietil éter, acetato de etilo, glicol, *N,N*-dimetilformamida o una combinación de los mismos.
- 10 12. El proceso de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que la reacción de halogenación de la etapa (B) se realiza en un tercer disolvente orgánico, y en el que el tercer disolvente orgánico es uno o más alcoholes C<sub>1-4</sub>, uno o más haloalcanos C<sub>1-4</sub>, acetonitrilo, isopropil éter, éter de petróleo, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona o una combinación de los mismos, o en el que el tercer disolvente orgánico es diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, acetonitrilo, isopropil éter, éter de petróleo, tetrahidrofurano, metanol, etanol, propanol, *i*-propanol, *n*-butanol, *terc*-butanol, acetato de etilo, acetona o una combinación de los mismos.
- 15 13. El proceso de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que la reacción de halogenación de la etapa (B) se realiza en presencia de un agente de halogenación, y en la que el agente de halogenación es *N*-bromosuccinimida, *N*-clorosuccinimida, *N*-yodosuccinimida, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína, o una combinación de los mismos.
- 20 14. El proceso de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que la transesterificación de la etapa (C) se realiza en presencia de una base, y en el que la base se forma haciendo reaccionar litio, sodio o potasio, o una combinación de los mismos, con un alcohol C<sub>1-4</sub>.
- 25 15. El proceso de la reivindicación 14, en el que el alcohol C<sub>1-4</sub> es metanol, etanol, propanol, *i*-propanol, *n*-butanol, *i*-butanol o *terc*-butanol, y en el que el litio, sodio o potasio o una combinación de los mismos se aplica en una cantidad de 2 equivalentes a 6 equivalentes por 1 equivalente en moles del compuesto de Fórmula (VIIa).
- 30 16. El proceso de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula (IVa) en la etapa (A) se prepara según un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VIIIa) con un compuesto de Fórmula (IX)



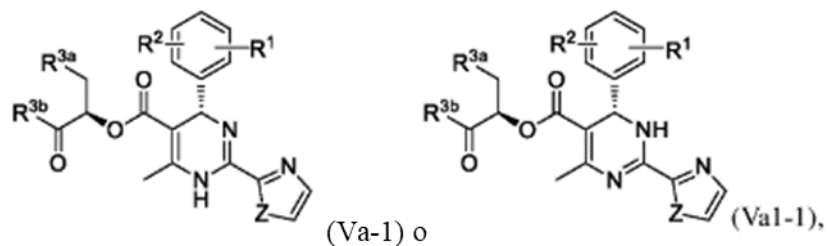
- 35 17. Un compuesto que tiene la Fórmula (Va), o un tautómero del mismo que tiene la Fórmula (Va1), o una sal del mismo, o una combinación de los mismos,



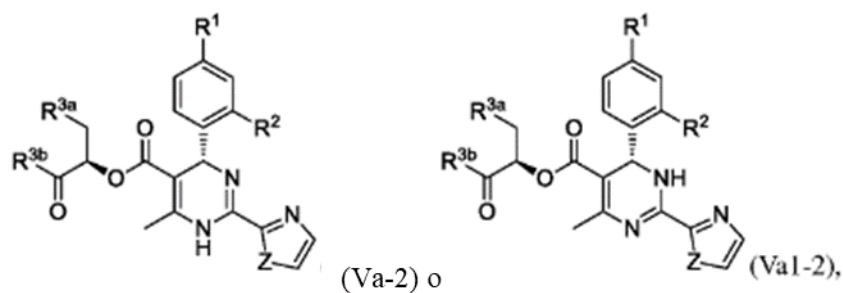
- 40 en las que cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente F, Cl o Br;  
R<sup>3b</sup> es etoxi;  
R<sup>3a</sup> es H;  
cada R<sup>9</sup> es independientemente H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)-N(R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>) o -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>;  
45 cada R<sup>7a</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>; o R<sup>7a</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>2-9</sub> o -(C=O)-;  
cada R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub>, amino-C<sub>1-4</sub>-alquilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-S(=O)<sub>q</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo C<sub>1-9</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo C<sub>2-9</sub>, aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroaril C<sub>1-9</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclil C<sub>2-9</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclil C<sub>2-9</sub>-S(=O)<sub>q</sub>, heteroaril C<sub>1-9</sub>-S(=O)<sub>q</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-S(=O)<sub>q</sub>, aril C<sub>6-10</sub>-S(=O)<sub>q</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-H o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OC(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-H;  
50 cada m es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

R<sup>10</sup> es H o deuterio;  
 f es 1, 2, 3 o 4;  
 j es 0, 1 o 2;  
 Z es -O-, -S-, -S(=O)<sub>t</sub> o -N(R<sup>4</sup>)-;  
 t es 0, 1 o 2; y  
 R<sup>4</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>.

18. El compuesto de la reivindicación 17 que tiene la Fórmula (Va-1), o un tautómero del mismo que tiene la Fórmula (Va1-1), o una sal del mismo, o una combinación del mismo

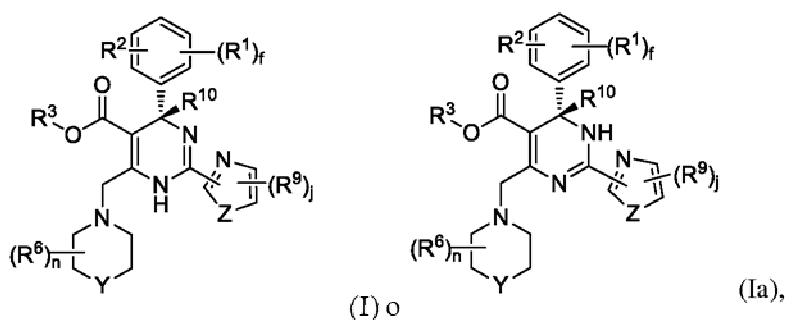


19. El compuesto de las reivindicaciones 17 o 18 que tiene la Fórmula (Va-2), o un tautómero del mismo que tiene la Fórmula (Va1-2), o una sal del mismo, o una combinación de los mismos,



en la que R<sup>1</sup> es F o Cl; y R<sup>2</sup> es Cl o Br; y  
 Z es -O-, -S- o -N(CH<sub>3</sub>)-.

20. Un proceso para preparar un compuesto de dihidropirimidina que tiene la Fórmula (I), o un tautómero de la misma que tiene la Fórmula (Ia),



en las que cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente F, Cl o Br;  
 R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 Z es -O-, -S-, -S(=O)<sub>t</sub> o -N(R<sup>4</sup>)-;  
 Y es -O-, -S-, -S(=O)<sub>t</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> o -N(R<sup>5</sup>)-;  
 cada t y q es independientemente 0, 1 o 2;  
 cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 cada R<sup>6</sup> es independientemente H, deuterio, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, nitro, triazolilo, tetrazilo, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OH, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>q</sub>OR<sup>8a</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>q</sub>N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)-R<sup>8</sup>, -

$(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$ ,  $-(CR^7R^{7a})_m-OC(=O)-R^8$  o  $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)N(R^8R^{8a})$ ;  
 cada  $R^{7a}$  y  $R^7$  es independientemente H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>,  $-(CH_2)_m-OH$  o  $-(CH_2)_m-C(=O)O-R^8$ ; o  
 $R^{7a}$  y  $R^7$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un grupo  
 heterociclilo C<sub>2-9</sub> o  $-(C=O)-$ ;

5 cada  $R^8$  y  $R^{8a}$  es independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub>, amino-C<sub>1-4</sub>-alquilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-S(=O)<sub>q</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>,  
 heteroarilo C<sub>1-9</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo C<sub>2-9</sub>, aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroaril C<sub>1-9</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-  
 alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicliil C<sub>2-9</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, heterocicliil C<sub>2-9</sub>-S(=O)<sub>q</sub>, heteroaril C<sub>1-9</sub>-S(=O)<sub>q</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-S(=O)<sub>q</sub>,  
 aril C<sub>6-10</sub>-S(=O)<sub>q</sub>,  $-(CH_2)_m-OH$ ,  $-(CH_2)_m-C(=O)O-(CH_2)_m-H$  o  $-(CH_2)_m-OC(=O)-(CH_2)_m-H$ ;

10 cada  $R^9$  es independientemente H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  $-(CR^7R^{7a})_m-$   
 $C(=O)-N(R^8R^{8a})$  o  $-(CR^7R^{7a})_m-C(=O)O-R^8$ ;

$R^{10}$  es H o deuterio;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

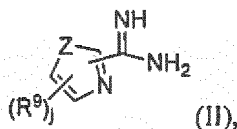
cada m es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

f es 1, 2, 3 o 4; y

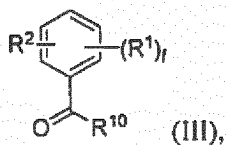
15 j es 0, 1, o 2;

en donde el proceso comprende las etapas de:

20 etapa (1): hacer reaccionar un compuesto de amidina de Fórmula (II), o una sal del mismo

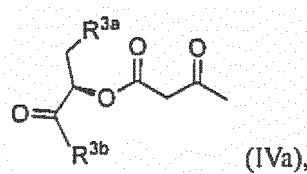


con un compuesto de aldehído de Fórmula (III)



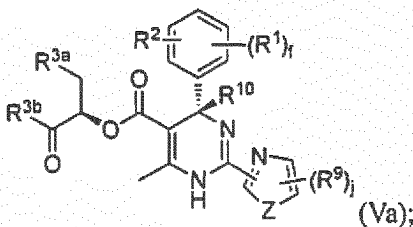
25

y un compuesto de Fórmula (IVa)



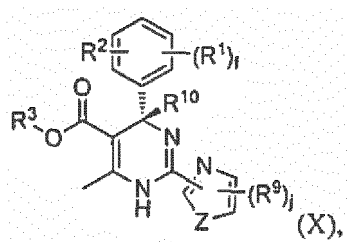
30

para obtener un compuesto (Va), en donde la etapa (1) comprende además una etapa de enfriar el compuesto  
 resultante de Fórmula (IVa) de la etapa (1) para obtener un compuesto sólido de Fórmula (Va) a una temperatura  
 de enfriamiento de  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  a  $40\text{ }^\circ\text{C}$



35

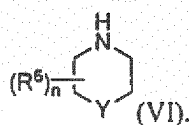
etapa (2): formar un compuesto de Fórmula (X) a partir de un compuesto de Fórmula (Va) por medio de una  
 transesterificación,



en la que R<sup>3b</sup> es etoxi;  
y R<sup>3n</sup> es H; y

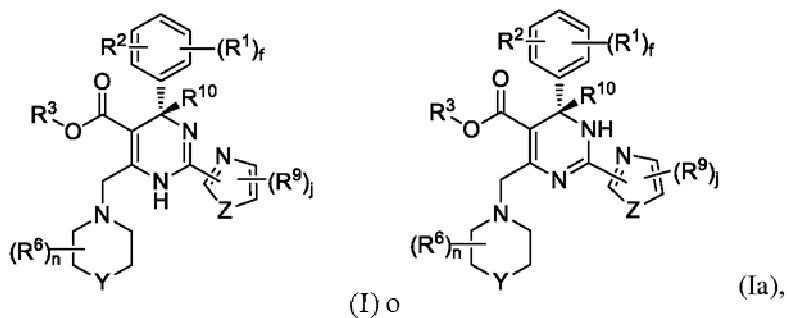
5

etapa (3): halogenar el compuesto de Fórmula (X) para formar un haluro; y después hacer reaccionar el haluro con un compuesto de Fórmula (VI), o una sal del mismo, para obtener un compuesto de Fórmula (I) o de Fórmula (Ia)



10

21. El proceso de la reivindicación 20, en el que el compuesto de dihidropirimidina tiene la Fórmula (I-1), o un tautómero del mismo que tiene la Fórmula (Ia-1),



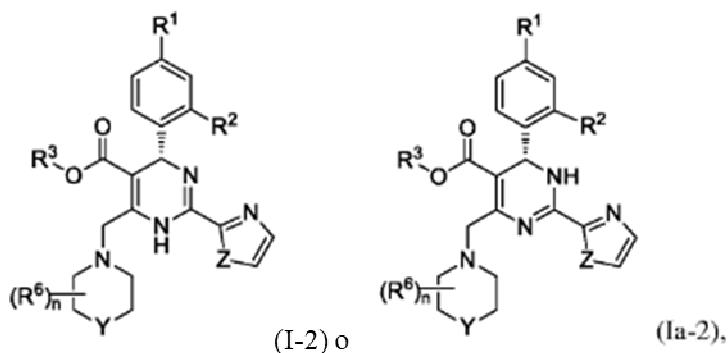
15

en las que, cada R<sup>6</sup> es independientemente H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, nitro, triazolilo, tetrazilo, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OH, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>1</sub>-(-N(R<sup>8a</sup>))<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>q</sub>OR<sup>8a</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>q</sub>N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-O(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)-R<sup>8</sup> o -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)N(R<sup>8a</sup>); y cada R<sup>7a</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>.

20

22 El proceso de la reivindicación 21, en el que el compuesto de dihidropirimidina tiene la Fórmula (I-2), o un tautómero del mismo que tiene la Fórmula (Ia-2),

25



en la que R<sup>1</sup> es F o Cl; y R<sup>2</sup> es Cl o Br.

30 23. El proceso de las reivindicaciones 20, 21 o 22, en el que

$R^3$  es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo o butilo;

Z es -O-, -S- o -N(CH<sub>3</sub>)-;

Y es -O-, -S-, -S(=O)<sub>2</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-;

5 cada  $R^6$  es independientemente H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, nitro, triazolilo, tetrazilo, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OH, -S(=O)<sub>q</sub>OR<sup>8a</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>q</sub>N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>t</sub>-N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)OR<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>, -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-OC(=O)-R<sup>8</sup> o -(CR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)-N(R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>);

10 cada  $R^7$  y  $R^7$  es independientemente H, metilo, etilo, trifluorometilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)O-R<sup>8</sup>; y cada  $R^8$  y  $R^{8a}$  es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, aminometilo, metoxi, alquil C<sub>1-4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-, fenilo, piridilo, tiazolilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, piridazinilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piranilo, triazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropil-S(=O)<sub>2</sub>-, ciclobutil-S(=O)<sub>2</sub>-, ciclopentil-S(=O)<sub>2</sub>-, ciclohexil-S(=O)<sub>2</sub>-, naftil-S(=O)<sub>2</sub>-, fenil-S(=O)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-H o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OC(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-H.

15 24. El proceso de las reivindicaciones 20, 21, o 22, en el que la transesterificación de la etapa (2) se realiza en presencia de una base, en el que la base se forma haciendo reaccionar litio, sodio o potasio o una combinación de los mismos con un alcohol C<sub>1-4</sub>, en donde el alcohol C<sub>1-4</sub> es metanol, etanol, propanol, *i*-propanol, *n*-butanol, *i*-butanol  
20 o *terc*-butanol, y en el que el litio, el sodio, el potasio o una combinación de los mismos se aplican en una cantidad de 2 equivalentes a 8 equivalentes por 1 equivalente en moles del compuesto de Fórmula (Va).

25 25. El proceso de las reivindicaciones 20, 21 o 22, en el que la reacción de halogenación de la etapa (3) se realiza en un cuarto disolvente orgánico, y en el que el disolvente orgánico es uno o más alcoholes C<sub>1-4</sub>, uno o más haloalcanos C<sub>1-4</sub>, acetato de etilo, acetonitrilo, isopropil éter, éter de petróleo, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, acetona o una combinación de los mismos, o el cuarto disolvente orgánico es metanol, etanol, propanol, *i*-propanol, *n*-butanol, *terc*-butanol, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, acetato de etilo, acetonitrilo, isopropil éter, éter de petróleo, tetrahidrofurano, acetona o una combinación de los mismos.

30 26. El proceso de las reivindicaciones 20, 21 o 22, en el que la reacción de halogenación de la etapa (3) se realiza en presencia de un agente de halogenación, y en el que el agente de halogenación es *N*-bromosuccinimida, *N*-clorosuccinimida, *N*-yodosuccinimida, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína o una combinación de los mismos.