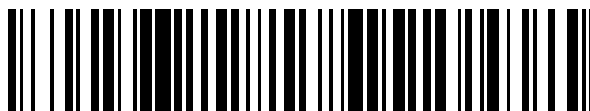


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 110**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

**C07D 498/04** (2006.01)

**C07D 513/04** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.03.2015 PCT/EP2015/054454**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.09.2015 WO15132276**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2015 E 15710127 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 3114128**

54 Título: **Heteroarildihidropirimidinas 6-fusionadas novedosas para el tratamiento y profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B**

30 Prioridad:

**07.03.2014 WO PCT/CN2014/073068**

**25.07.2014 WO PCT/CN2014/083027**

**16.01.2015 WO PCT/CN2015/070895**

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

**27.05.2019**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)**

**Grenzacherstrasse 124**

**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**GUO, LEI;**

**HU, TAISHAN;**

**KOU, BUYU;**

**LIN, XIANFENG;**

**SHEN, HONG;**

**SHI, HOUGUANG;**

**YAN, SHIXIANG;**

**ZHANG, WEIXING;**

**ZHANG, ZHISEN;**

**ZHOU, MINGWEI y**

**ZHU, WEI**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

**Observaciones :**

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

ES 2 714 110 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

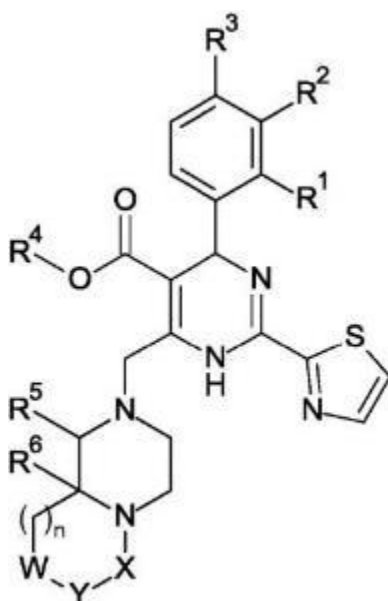
Heteroarildihidropirimidinas 6-fusionadas novedosas para el tratamiento y profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B

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

10 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a heteroarildihidropirimidinas 6-fusionadas novedosas que tienen actividad farmacéutica, a su fabricación, a composiciones farmacéuticas que las contienen y a su uso potencial como medicamentos.

15 La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I)



(I)

20 en la que R<sup>1</sup> a R<sup>6</sup>, X, Y, W y n son como se describe a continuación, o a las sales farmacéuticamente aceptables, o a los enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

25 El VHB es una especie de la familia de virus *Hepadnaviridae*. El VHB es un grave problema de salud pública en todo el mundo, con más de 400 millones de personas, especialmente en las regiones de Asia y Oceanía, infectadas crónicamente por este pequeño virus de ADN con envoltura. Aunque la mayoría de los individuos parecen curarse de la infección tras los síntomas agudos, un 15-40 % de los pacientes con infección por el VHB al final desarrollarán enfermedades clínicas durante su vida, especialmente, hepatitis, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. Cada año, de 500 000 a 1 millón de personas mueren por enfermedades hepáticas en estadio terminal causadas por la infección por el VHB.

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

40 Actualmente, existen dos tipos de agentes anti-VHB en el mercado, análogos de nucleósidos (nucleótidos) que se dirigen a la polimerasa vírica (lamivudina, adefovir, tenofovir, telbivudina y entecavir) y funciones inmunitarias del huésped que modulan el interferón. Se han identificado clínicamente mutaciones en la secuencia primaria de la

5 polimerasa que confieren resistencia a lamivudina y adefovir y son la base de un rebote de valores de virus séricos que experimentan un 70 % de los pacientes tratados en los 3 años siguientes al inicio del tratamiento con lamivudina. Aunque la resistencia a telbivudina, adefovir y entecavir se produce de forma más infrecuente, se ha registrado. El interferón alfa es el otro tratamiento importante disponible contra la hepatitis B, pero está limitado por una respuesta deficiente a largo plazo y efectos secundarios debilitantes. Algunos genotipos víricos no muestran buenas respuestas al tratamiento con interferón. Ahora, el estándar de la curación clínica de la infección por el VHB es la pérdida y/o la seroconversión de HBsAg. La mayoría (alrededor o más de un 90 %) de los pacientes tratados no logran este objetivo. Este inconveniente se debe principalmente a la presencia de una reserva estable de ADNccc vírico en el núcleo que no se replica a sí mismo; por lo tanto, no muestra accesibilidad a los análogos de nucleósidos (nucleótidos).

10 Por ello, sin duda existe una necesidad médica de tratamientos con características mejoradas y de una diversidad de abordajes en el desarrollo de tratamientos contra la infección por el VHB.

15 La proteína de la cápside del VHB desempeña papeles esenciales en la replicación del VHB. El VHB tiene un núcleo icosaédrico que comprende 240 copias de la proteína de la cápside (o centro). La función biológica predominante de la proteína de la cápside es actuar como una proteína estructural para encapsidar el ARN pregenómico y formar partículas de cápside inmaduras en el citoplasma. Esta etapa es un requisito previo para la replicación del ADN vírico. La cápside del VHB se autoensambla espontáneamente a partir de muchas copias de dímeros centrales presentes en el citoplasma. Se ha demostrado que la formación de un núcleo trimérico y las reacciones de alargamiento subsiguientes se producen añadiendo una subunidad dimérica a la vez hasta que se completa. Además de esta función, la proteína de la cápside regula la síntesis de ADN vírico a través de diferentes estados de fosforilación de sus sitios de fosforilación C terminales. Cuando se forma un ADN circular relajado de longitud completa a través de la transcripción inversa del ARN pregenómico vírico, una cápside inmadura se convierte en una cápside madura. Por un lado, la proteína de la cápside podría facilitar la translocación nuclear del genoma circular relajado vírico por medio de las señales de localización nuclear ubicadas en el dominio rico en arginina de la región C terminal de la proteína de la cápside. En el núcleo, como un componente del minicromosoma de ADNccc vírico, la proteína de la cápside podría desempeñar un papel estructural y regulador en la funcionalidad de los minicromosomas de ADNccc. La proteína de la cápside también interactúa con la proteína de la envoltura vírica grande en el retículo endoplásmico y desencadena la liberación de partículas víricas intactas desde los hepatocitos.

20 Se ha informado de un par de inhibidores anti-VHB relacionados con la cápside. Por ejemplo, se ha demostrado que derivados de fenilpropenamida, incluyendo los compuestos denominados AT-61 y AT-130 (Feld J. *et al. Antiviral Research* **2007**, 168-177), y una clase de tiazolidin-4-onas de Valeant R&D (documento WO2006/033995), inhiben el empaquetamiento de ARNpg. Un estudio reciente sugirió que las fenilpropenamidas son, de hecho, aceleradores del ensamblaje de la cápside del VHB, y sus acciones dan como resultado la formación de cápsides vacías. Estos resultados muy interesantes ilustran la importancia de la vía cinética en el ensamblaje exitoso de virus.

25 Las heteroarildihidropirimidinas o HAP, incluyendo los compuestos denominados Bay 41-4109, Bay 38-7690 y Bay 39-5493, se descubrieron en un cribado basado en cultivo de tejido (Deres K. *et al. Science* **2003**, 893). Estos análogos de HAP actúan como activadores alostéricos sintéticos y pueden inducir una formación de cápside anómala que da lugar a la degradación de la proteína central. Los análogos de HAP también reorganizaron la proteína central a partir de cápsides preensambladas en polímeros no capsídicos, presuntamente por la interacción de HAP con dímeros liberados durante la "respiración" de la cápside, la ruptura transitoria de los enlaces entre subunidades individuales. Se administró Bay 41-4109 a modelos de ratones transgénicos o ratones humanizados infectados por el VHB y demostró su eficacia *in vivo* con reducción del ADN del VHB (Deres K. *et al. Science* **2003**, 893; Brezillon N. *et al. PLoS ONE* **2011**, e25096). También se demostró que bis-ANS, una molécula pequeña que actúa como una "cuña" molecular e interfiere en la geometría normal de la proteína de la cápside y la formación de la cápside (Zlotnick A. *et al. J. Virol.* **2002**, 4848-4854).

30 Se puede hacer referencia adicional al documento DE 10013126.

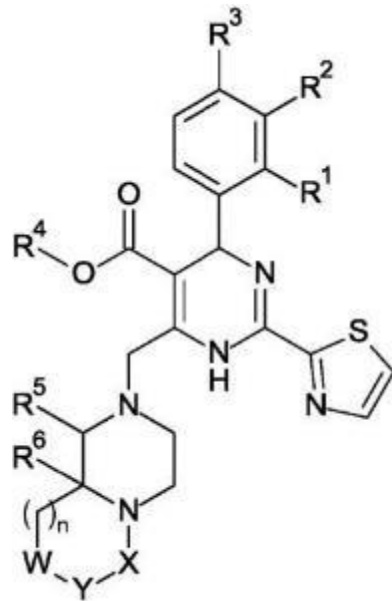
### **Sumario de la invención**

35 La presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula (I)



(I)

en la que



(I)

5

en la que

R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

10

R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

15

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o carboxi;

20

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o carboxi-C<sub>m</sub>H<sub>2m-</sub>;

X es carbonilo o sulfonilo;

Y es -CH<sub>2</sub>-, -O- o -N(R<sup>7</sup>)-,

5 en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-, alcóxicarbonil C<sub>1-6</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-, -C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-COOH, -haloalquil C<sub>1-6</sub>-COOH, -(alcoxi C<sub>1-6</sub>)alquil C<sub>1-6</sub>-COOH, -alquil C<sub>1-6</sub>-O-alquil C<sub>1-6</sub>-COOH, -cicloalquil C<sub>3-7</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-COOH, -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-cicloalquil C<sub>3-7</sub>-COOH, hidroxí-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-, carboxiespiro[3.3]heptilo o carboxifenil-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-, carboxipiridinil-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

W es -CH<sub>2</sub>-, -C(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-, -O- o carbonilo;

n es 0 o 1;

10 m es 0-7;

t es 1-7;

15 o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

La invención también se refiere a su fabricación, a medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y a su producción, así como al uso de compuestos de fórmula (I) u otros compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento o profilaxis de la infección por el VHB.

## 20 **Descripción detallada de la invención**

### **Definiciones**

25 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo C<sub>1-6</sub>" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada saturado que contiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-butilo, 2-butilo, *terc*-butilo y similares. Grupos "alquilo C<sub>1-6</sub>" particulares son metilo, etilo, isopropilo y *terc*-butilo.

30 El término "-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-" solo o en combinación significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada saturado que contiene m (m ≠ 0) átomos de carbono o un enlace (m = 0). En particular, "-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-" solo o en combinación significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada saturado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

35 El término "-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-" solo o en combinación significa un enlace químico o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada saturado que contiene t (t ≠ 0) átomos de carbono o un enlace (t = 0). En particular, "-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-" solo o en combinación significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada saturado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

40 El término "alcoxi C<sub>1-6</sub>" solo o en combinación significa un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-O-, en el que el "alquilo C<sub>1-6</sub>" es como se define anteriormente; por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, 2-butoxi, *terc*-butoxi y similares. Grupos "alcoxi C<sub>1-6</sub>" particulares son metoxi y etoxi y más en particular, metoxi.

45 El término "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>", solo o en combinación, se refiere a un anillo de carbono saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, en particular de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Grupos "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" particulares son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "carboxi" se refiere al grupo -COOH.

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

El término "sulfonilo" solo o en combinación se refiere al grupo -S(O)<sub>2</sub>-.

55 El término "halógeno" y "halo" se usan de manera intercambiable en el presente documento y se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por los mismos o diferentes átomos de halógeno, en particular átomos de flúor. Los ejemplos de haloalquilo C<sub>1-6</sub> incluyen monofluoro-, difluoro- o trifluorometilo, -etilo o -propilo, por ejemplo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, fluorometilo, difluoroetilo o trifluorometilo.

60 El término "alcóxicarbonilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a un grupo alcóxi C<sub>1-6</sub>-C(O)-, en el que el "alcoxi C<sub>1-6</sub>" es como se define anteriormente.

65 El término "carboxi-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-" se refiere a un grupo "-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-COOH", en el que "-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-" es como se define anteriormente.

El término "cicloalquil C<sub>3-7</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-" se refiere a un grupo "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" como se define anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" se reemplaza por un grupo "-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-".

5 El término "enantiómero" indica dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

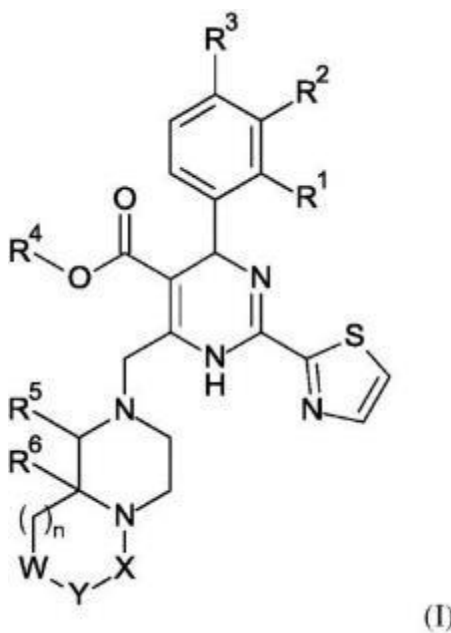
10 El término "diastereómero" indica un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y actividades.

15 Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácido o sales de adición de base convencionales que conservan la eficacia biológica y propiedades de los compuestos de fórmula (I) u otros compuestos de la presente invención y se forman a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos o bases orgánicas o inorgánicas no tóxicos adecuados. Las sales de adición de ácido incluyen, por ejemplo, las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y las derivadas de ácidos orgánicos tales como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico y similares. Las sales de adición de base incluyen las derivadas de hidróxidos de amonio, potasio, sodio y amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico en una sal es una técnica bien conocida por los químicos farmacéuticos para obtener una mejor estabilidad física y química, higroscopicidad, fluidez y solubilidad de los compuestos. Se describe, por ejemplo, en Bastin R.J., *et al.*, Organic Process Research & Development 2000, 4, 427-435; o en Ansel, H., *et al.*, en: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6.<sup>a</sup> ed. (1995), pp. 196 y 1456-1457. En particular son las sales de sodio de los compuestos de fórmula (I).

25 Los compuestos de fórmula general (I) u otros compuestos de la presente invención que contienen uno o varios centros quirales pueden estar presentes como racematos, mezclas diastereoméricas o bien isómeros individuales ópticamente activos. Los racematos se pueden separar de acuerdo con procedimientos conocidos en los enantiómeros. En particular, las sales diastereoméricas que se pueden separar por cristalización se forman a partir de mezclas racémicas por reacción con un ácido ópticamente activo tal como, por ejemplo, ácido D- o L-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o ácido alcanforsulfónico.

### 35 Inhibidor de la cápside del VHB

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



40 en la que

R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

5 R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o carboxi;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o carboxi-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

10 X es carbonilo o sulfonilo;

Y es -CH<sub>2</sub>-, -O- o -N(R<sup>7</sup>)-,

15 en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-, alcoxicarbonil C<sub>1-6</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-, -C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-COOH, -haloalquil C<sub>1-6</sub>-COOH, -(alcoxi C<sub>1-6</sub>)alquil C<sub>1-6</sub>-COOH, -alquil C<sub>1-6</sub>-O-alquil C<sub>1-6</sub>-COOH, -cicloalquil C<sub>3-7</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-COOH, -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-cicloalquil C<sub>3-7</sub>-COOH, hidroxí-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-, carboxiespiro[3.3]heptilo o carboxifenil-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-, carboxipiridinil-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

20 W es -CH<sub>2</sub>-, -C(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-, -O- o carbonilo;

20 n es 0 o 1;

m es 0-7;

25 t es 1-7;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

Otro modo de realización de la presente invención es (ii) un compuesto de fórmula I, en la que

30 R<sup>1</sup> es hidrógeno, cloro, bromo o metilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;

35 R<sup>3</sup> es hidrógeno, cloro o flúor;

R<sup>4</sup> es metilo, etilo o propilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroximetilo, aminocarbonilo, metoxicarbonilo o carboxi;

40 R<sup>6</sup> es hidrógeno, metil-O-carbonilo o carboximetilo;

X es carbonilo o sulfonilo;

45 Y es -CH<sub>2</sub>-, -O-, -N(R<sup>7</sup>)-,

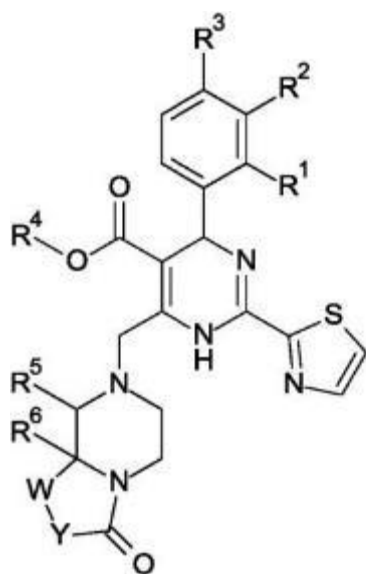
50 en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, metilo, difluoroetilo, isopropilo, isobutilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metil-O-carbonilisopropilo, carboxietilo, carboxidifluoroetilo, carboxipropilo, carboxibutilo, carboxi(gemdimetil)metilo, carboxi(gemdimetil)etilo, carboxi(gemdimetil)propilo, carboxi(gemdimetil)butilo, carboxi(metil)etilo, carboxi(etil)etilo, carboxi(metoxi)etilo, carboxiciclobutilo, carboxiciclobutilmetilo, carboxiciclopentilo, carboxiciclohexilo, carboximetilciclopropilo, carboxiciclopropilmetilo, carboxiciclobutilmetilo, carboxiespiro[3.3]heptilo, carboximetoxietilo, carboximetoxipropilo, hidroxietilo, hidroximetil(gemdimetil)butilo, hidroxí(gemdimetil)etilo, carboxifenilo, carboxipiridinilo o carboxifenilmetilo;

55 W es -CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -O- o carbonilo;

n es 0 o 1;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

60 Otro modo de realización de la presente invención es (iii) un compuesto de fórmula (IA),



(IA)

en la que

5 R<sup>1</sup> es halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

10 R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o carboxi;

15 R<sup>6</sup> es hidrógeno, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o carboxi-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

Y es -N(R<sup>7</sup>)-,

20 en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-, alcoxicarbonil C<sub>1-6</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-,  
-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-COOH, -haloalquil C<sub>1-6</sub>-COOH, -(alcoxi C<sub>1-6</sub>)alquil C<sub>1-6</sub>-COOH, -alquil C<sub>1-6</sub>-O-alquil C<sub>1-6</sub>-COOH,  
-cicloalquil C<sub>3-7</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-COOH, -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-cicloalquil C<sub>3-7</sub>-COOH, hidroxí-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-, carboxiespiro[3.3]heptilo o  
carboxifenil-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-, carboxipiridinil-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

25 W es -CH<sub>2</sub>- o carbonilo;

m es 0-7;

t es 1-7;

30 o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

Otro modo de realización de la presente invención es (iv) un compuesto de fórmula (I) o (IA) o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en la que

35 R<sup>1</sup> es cloro, bromo o metilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;

40 R<sup>3</sup> es hidrógeno, cloro o flúor;

R<sup>4</sup> es metilo, etilo o propilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroximetilo, aminocarbonilo, metoxicarbonilo o carboxi;

45 R<sup>6</sup> es hidrógeno, metil-O-carbonilo o carboximetilo;

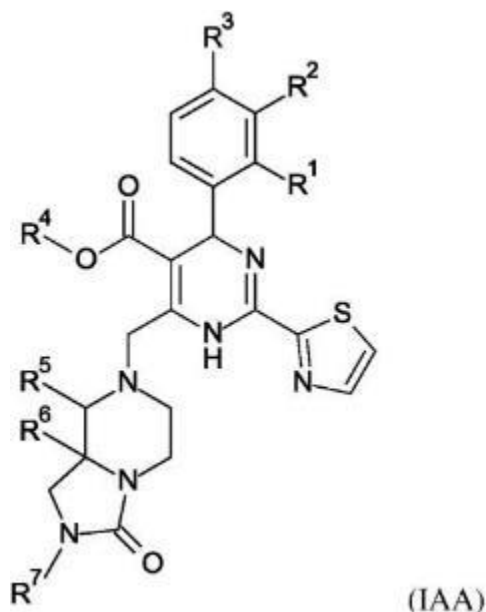


Y es  $-N(R^7)-$ ,

5 en la que  $R^7$  es hidrógeno, metilo, difluoroetilo, isopropilo, isobutilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metil-O-carbonilisopropilo, carboxietilo, carboxidifluoroetilo, carboxipropilo, carboxibutilo, carboxi(gemdimetil)metilo, carboxi(gemdimetil)etilo, carboxi(gemdimetil)propilo, carboxi(gemdimetil)butilo, carboxi(metil)etilo, carboxi(etil)etilo, carboxi(metoxi)etilo, carboxiciclobutilo, carboxiciclobutilmetilo, carboxiciclopentilo, carboxiciclohexilo, carboximetilciclopropilo, carboxiciclopropilmetilo, carboxiciclobutilmetilo, carboxiespiro[3.3]heptilo, carboximetoxietilo, carboximetoxipropilo, hidroxietilo, hidroximetil(gemdimetil)butilo, hidroximetil(gemdimetil)etilo, carboxifenilo, carboxipiridinilo o carboxifenilmetilo;

W es  $-CH_2-$  o carbonilo.

15 Otro modo de realización de la presente invención es (v) un compuesto de fórmula (IAA),



en la que

20  $R^1$  es halógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^2$  es hidrógeno o halógeno;

25  $R^3$  es hidrógeno o halógeno;

$R^4$  es alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^5$  es hidrógeno, aminocarbonilo o carboxi;

30  $R^6$  es hidrógeno;

$R^7$  es alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalquil  $C_{3-7}-C_mH_{2m-}$ ,  $-C_tH_{2t}-COOH$ ,  $-C_mH_{2m}-$ cicloalquil  $C_{3-7}-COOH$  o carboxifenilo;

35 m es 0-7;

t es 1-7;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

40 Otro modo de realización de la presente invención es (vi) un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IAA) o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en la que

45  $R^1$  es cloro o metilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor;

5 R<sup>4</sup> es metilo o etilo;

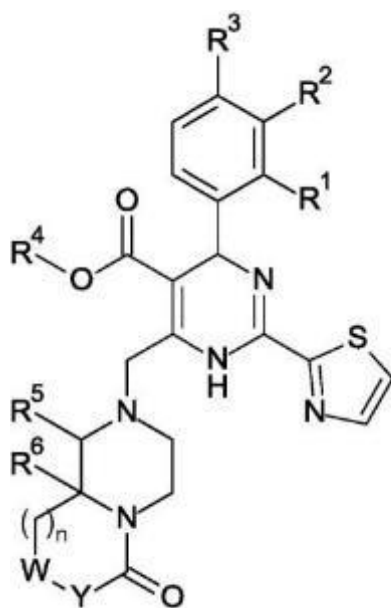
R<sup>5</sup> es hidrógeno, aminocarbonilo o carboxi;

R<sup>6</sup> es hidrógeno;

10 R<sup>7</sup> es metilo, isopropilo, isobutilo, t-butilo, difluoroetilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, carboxi(gemdimetil)etilo, carboxi(gemdimetil)propilo, carboxiciclopropilmetilo, carboxiciclobutilmetilo o carboxifenilo.

Otro modo de realización de la presente invención es (vii) un compuesto de fórmula (IB),

15



(IB)

en la que

20 R<sup>1</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

25 R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno;

30 R<sup>6</sup> es hidrógeno o carboximetilo;

Y es -CH<sub>2</sub>- u -O-;

35 W es -CH<sub>2</sub>-, -C(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>- u -O-;

n es 0 o 1;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

40 Otro modo de realización de la presente invención es (viii) un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o (IB) o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en la que

R<sup>1</sup> es hidrógeno, cloro o bromo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor;

5 R<sup>4</sup> es metilo o etilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno;

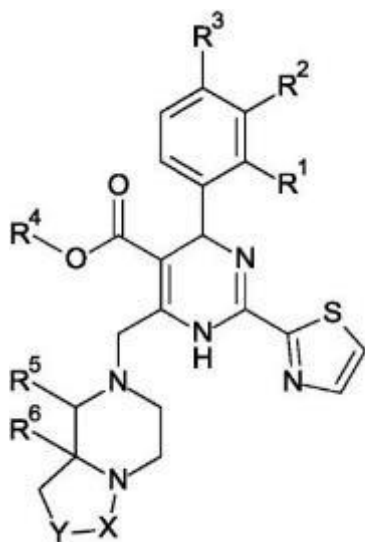
R<sup>6</sup> es hidrógeno o carboximetilo;

10 Y es -CH<sub>2</sub>- u -O-;

W es -CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- u -O-;

15 n es 0 o 1.

Otro modo de realización de la presente invención es (ix) un compuesto de fórmula (ID)



(ID)

20 en la que

R<sup>1</sup> es halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

25 R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

30 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, aminocarbonilo o carboxi;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alcocarbonilo C<sub>1-6</sub>

35 X es carbonilo;

Y es -O- o -N(R<sup>7</sup>)- o -CH<sub>2</sub>-,

40 en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-,  
-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-COOH-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-cicloalquil C<sub>3-7</sub>-COOH, hidroxí-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-, carboxiespiro[3.3]heptilo o carboxifenil-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

m es 0-7;

t es 1-7;

45 o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

Otro modo de realización de la presente invención es (x) un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o (ID), o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en la que

5 R<sup>1</sup> es cloro, bromo o metilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor;

10

R<sup>4</sup> es metilo, etilo o propilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, aminocarbonilo o carboxi;

15 R<sup>6</sup> es hidrógeno o metil-O-carbonilo;

X es carbonilo;

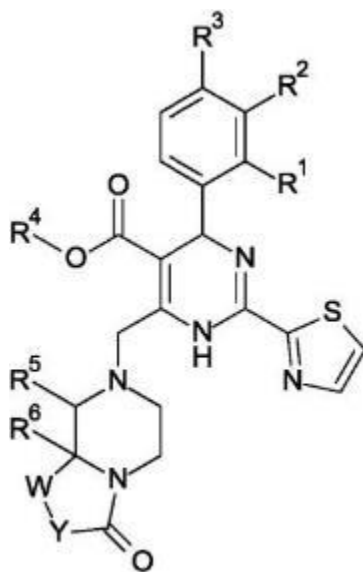
Y es -O-, -N(R<sup>7</sup>)- o -CH<sub>2</sub>-,

20

en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, metilo, isopropilo, difluoroetilo, isobutilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, carboxi(gemdimetil)etilo, carboxi(metil)etilo, carboxiciclopropilmetilo, carboxifenilo, carboxiciclopentilo, carboxiciclohexilo, carboxi(gemdimetil)propilo, carboxi(gemdimetil)butilo, carboxiciclobutilmetilo, carboxiespiro[3.3]heptilo, hidroxietilo, hidroxí(gemdimetil)etilo o carboxifenilmetilo.

25

Otro modo de realización de la presente invención es (xi) un compuesto de fórmula (IE),



(IE)

30 en la que

R<sup>1</sup> es halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

35

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

40 R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o carboxi-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

Y es -O-, -N(R<sup>7</sup>)- o -CH<sub>2</sub>-,

45

en la que  $R^7$  es alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ ,  $-C_{1-6}H_{2t}-COOH$ ,  $-cicloalquil\ C_{3-7}-C_mH_{2m}-COOH$ ,  $-C_mH_{2m}-cicloalquil\ C_{3-7}-COOH$ ,  $-(alcoxi\ C_{1-6})alquil\ C_{1-6}-COOH$ ,  $-alquil\ C_{1-6}-O-alquil\ C_{1-6}-COOH$ , carboxiespiro[3.3]heptilo or carboxifenil- $C_mH_{2m}-$ ;

5 W es  $-CH_2-$  o  $-C(alquil\ C_{1-6})_2-$ ;

m es 0-7;

t es 1-7;

10

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

Otro modo de realización de la presente invención es (xii) un compuesto de fórmula (I) o (IE) o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en la que

15

$R^1$  es cloro o metilo;

$R^2$  es hidrógeno o flúor;

20

$R^3$  es hidrógeno o flúor;

$R^4$  es metilo o etilo;

$R^5$  es hidrógeno o carboxi;

25

$R^6$  es hidrógeno o carboximetilo;

Y es  $-O-$ ,  $-N(R^7)-$  o  $-CH_2-$ ,

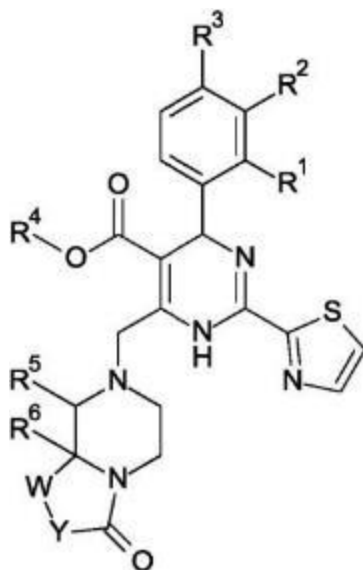
30

en la que  $R^7$  es isopropilo, metilo, isobutilo, t-butilo, ciclopropilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxibutilo, carboxi(gemdimetil)metilo, carboxi(gemdimetil)etilo, carboxi(metil)etilo, carboxiciclobutilo, carboxiciclopropilmetilo, carboxiciclopentilo, carboxiciclohexilo, carboximetilciclopropilo, carboxi(gemdimetil)propilo, carboxi(etil)etilo, carboxi(metoxi)etilo, carboxiciclobutilmetilo, carboxiespiro[3.3]heptilo, carboximetoxietilo, carboximetoxipropilo, carboxifenilmetilo o carboxifenilo;

35

W es  $-CH_2-$  o  $-C(CH_3)_2-$ .

Otro modo de realización de la presente invención es (xiii) un compuesto de fórmula (IE),



(IE)

40

en la que

$R^1$  es halógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

45

R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

5 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o carboxi-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

10 Y es -N(R<sup>7</sup>)-,

en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-COOH, -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-cicloalquil C<sub>3-7</sub>-COOH o carboxifenilo;

15 W es -CH<sub>2</sub>-;

m es 0-7;

20 t es 1-7;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

25 Otro modo de realización de la presente invención es (xiv) un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o (IE), o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en la que

R<sup>1</sup> es cloro o metilo;

30 R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>4</sup> es metilo o etilo;

35 R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o carboximetilo;

40 Y es -N(R<sup>7</sup>)-,

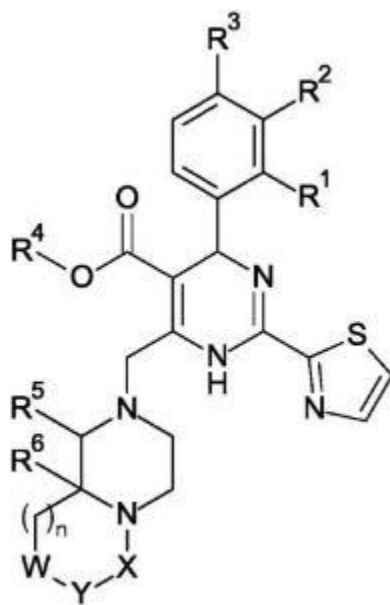
en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, metilo, t-butilo, ciclopropilo, carboxi(gemdimetil)etilo, carboxi(gemdimetil)propilo, carboxi(metil)etilo, carboxiciclopropilmetilo, carboxiciclopentilo, carboxiciclohexilo, carboxiciclobutilmetilo o carboxifenilo;

45 W es -CH<sub>2</sub>-.

Otro modo de realización de la presente invención es (xv) un compuesto de fórmula (I), (IA), (IAA), (IB), (ID) o (IE) o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros, en la que el grupo 2-tiazolilo se sustituye además con alquilo C<sub>1-6</sub>, y todos los demás sustituyentes se definen como anteriormente.

50 Otro modo de realización de la presente invención es (xvi) un compuesto de fórmula (I), (IA), (IAA), (IB), (ID) o (IE) o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros, en la que el grupo 2-tiazolilo se sustituye además con metilo, y todos los demás sustituyentes se definen como anteriormente.

55 Otro modo de realización de la presente invención es (xvii) compuestos que tienen la fórmula general (I):



en la que

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

R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

10 R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

15 R<sup>6</sup> es hidrógeno, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o carboxi-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

X es carbonilo o sulfonilo;

20 Y es -CH<sub>2</sub>-, -O- o -N(R<sup>7</sup>)-,

en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxicarbonil C<sub>1-6</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-, -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-COOH, -(alcoxi C<sub>1-6</sub>)alquil C<sub>1-6</sub>-COOH, -alquil C<sub>1-6</sub>-O-alquil C<sub>1-6</sub>-COOH, -cicloalquil C<sub>3-7</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-COOH, -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-cicloalquil C<sub>3-7</sub>-COOH, hidroxí-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-, carboxiespiro[3.3]heptilo o carboxifenil-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

25 W es -CH<sub>2</sub>-, -C(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-, -O- o carbonilo;

n es 0 o 1;

m es 0-7;

30 o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

Otro modo de realización de la presente invención es (xviii) un compuesto de fórmula (I), en la que

35 R<sup>1</sup> es hidrógeno, cloro, bromo o metilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;

40 R<sup>3</sup> es hidrógeno, cloro o flúor;

R<sup>4</sup> es metilo o etilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, metil-O-carbonilo o carboximetilo;

X es carbonilo o sulfonilo;

5 Y es -CH<sub>2</sub>-, -O-, -N(R<sup>7</sup>)-,

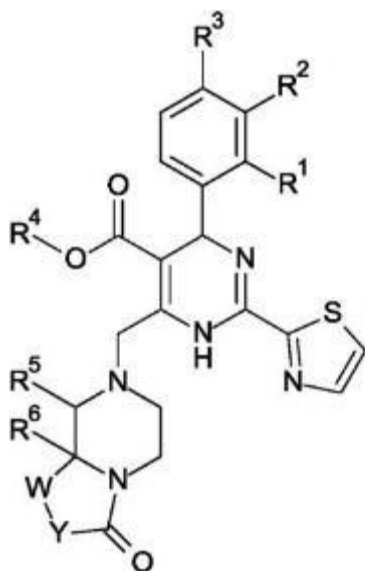
en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, metilo, isopropilo, t-butilo, ciclopropilo, metil-O-carbonilisopropilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxibutilo, carboxi(gemdimetil)metilo, carboxi(gemdimetil)etilo, carboxi(gemdimetil)propilo, carboxi(gemdimetil)butilo, carboxi(metil)etilo, carboxi(etil)etilo, carboxi(metoxi)etilo, carboxiciclobutilo, carboxiciclobutilmetilo, carboxiciclopentilo, carboxiciclohexilo, carboximetilciclopropilo, carboxiciclopropilmetilo, carboxiciclobutilmetilo, carboxiespiro[3.3]heptilo, carboximetoxietilo, carboximetoxipropilo, hidroxietilo, hidroximetil(gemdimetil)butilo, carboxifenilo o carboxifenilmetilo;

15 W es -CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -O- o carbonilo;

n es 0 o 1;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

20 Otro modo de realización de la presente invención es (xix) un compuesto de fórmula (IA)



(IA)

en la que

25 R<sup>1</sup> es halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

30 R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

35 R<sup>6</sup> es hidrógeno, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o carboxi-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

Y es -N(R<sup>7</sup>)-,

40 en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxicarbonil C<sub>1-6</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-, -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-COOH, -(alcoxi C<sub>1-6</sub>)alquil C<sub>1-6</sub>-COOH, -alquil C<sub>1-6</sub>-O-alquil C<sub>1-6</sub>-COOH, -cicloalquil C<sub>3-7</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-COOH, -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-cicloalquil C<sub>3-7</sub>-COOH, hidroxi-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-, carboxiespiro[3.3]heptilo o carboxifenil-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

45 W es -CH<sub>2</sub>- o carbonilo;



m es 0-7;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

5 Otro modo de realización de la presente invención es (xx) un compuesto de fórmula (IA) o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en la que

R<sup>1</sup> es cloro, bromo o metilo;

10 R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, cloro o flúor;

15 R<sup>4</sup> es metilo o etilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, metil-O-carbonilo o carboximetilo;

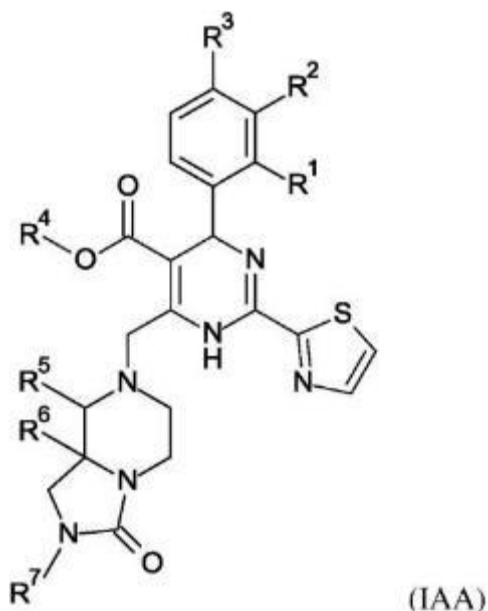
20 Y es -N(R<sup>7</sup>)-,

en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, metilo, isopropilo, t-butilo, ciclopropilo, metil-O-carbonilisopropilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxibutilo, carboxi(gemdimetil)metilo, carboxi(gemdimetil)etilo, carboxi(gemdimetil)propilo, carboxi(gemdimetil)butilo, carboxi(metil)etilo, carboxi(etil)etilo, carboxi(metoxi)etilo, carboxiciclobutilo, carboxiciclobutilmetilo, carboxiciclopentilo, carboxiciclohexilo, carboximetilciclopropilo, carboxiciclopropilmetilo, carboxiciclobutilmetilo, carboxiespiro[3.3]heptilo, carboximetoxietilo, carboximetoxipropilo, hidroxietilo, hidroximetil(gemdimetil)butilo, carboxifenilo o carboxifenilmetilo;

W es -CH<sub>2</sub>- o carbonilo.

30

Otro modo de realización de la presente invención es (xxi) un compuesto de fórmula (IAA)



35 en la que

R<sup>1</sup> es halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

40 R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

45 R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

R<sup>6</sup> es hidrógeno;

R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-COOH, -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-cicloalquil C<sub>3-7</sub>-COOH o carboxifenilo;

5 m es 1-6;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

10 Otro modo de realización de la presente invención es (xxii) un compuesto de fórmula (IAA) o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en la que

R<sup>1</sup> es cloro o metilo;

15 R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>4</sup> es metilo o etilo;

20 R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

R<sup>6</sup> es hidrógeno;

25 R<sup>7</sup> es metilo, isopropilo, t-butilo, ciclopropilo, carboxi(gemdimetil)etilo, carboxi(gemdimetil)propilo, carboxiciclopropilmetilo, carboxiciclobutilmetilo o carboxifenilo.

Otro modo de realización de la presente invención es (xxiii) un compuesto de fórmula (IC)



(IC)

30 en la que

R<sup>1</sup> es halógeno;

35 R<sup>2</sup> es hidrógeno;

R<sup>3</sup> es halógeno;

40 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno;

R<sup>6</sup> es hidrógeno;

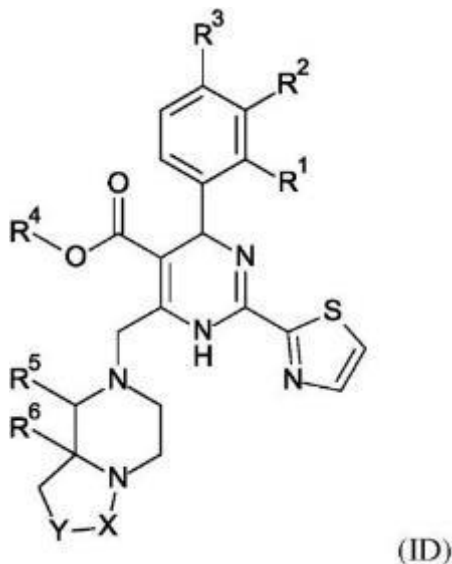
45

R<sup>7</sup> es hidrógeno;

W es -CH<sub>2</sub>-;

5 o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

Otro modo de realización de la presente invención es (xxiv) un compuesto de fórmula (ID)



(ID)

10 en la que

R<sup>1</sup> es halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

15 R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

20 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alcóxicarbonilo C<sub>1-6</sub>;

25 X es carbonilo;

Y es -O- o -N(R<sup>7</sup>)-,

30 en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-COOH, -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-cicloalquil C<sub>3-7</sub>-COOH, hidroxí-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-, carboxiespiro[3.3]heptilo o carboxifenil-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-;

m es 1-6;

t es 0-6;

35 o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

Otro modo de realización de la presente invención es (xxv) un compuesto de fórmula (ID) o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en la que

40 R<sup>1</sup> es cloro, bromo o metilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;

45 R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>4</sup> es metilo o etilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

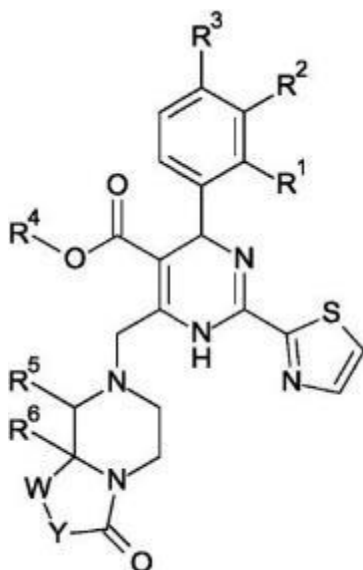
5 R<sup>6</sup> es hidrógeno o metil-O-carbonilo;

X es carbonilo;

Y es -O-, -N(R<sup>7</sup>)-,

10 en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, metilo, isopropilo, t-butilciclopropilo, carboxi(gemdimetil)etilo, carboxi(metil)etilo, carboxiciclopropilmetilo, carboxifenilo, carboxiciclopentilo, carboxiciclohexilo, carboxi(gemdimetil)propilo, carboxi(gemdimetil)butilo, carboxiciclobutilmetilo, carboxiespiro[3.3]heptilo, hidroxietilo o carboxifenilmetilo.

15 Otro modo de realización de la presente invención es (xxvi) un compuesto de fórmula (IE)



(IE)

en la que

20 R<sup>1</sup> es halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

25 R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

30 R<sup>6</sup> es hidrógeno o carboxi-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

Y es -O- o -N(R<sup>7</sup>)-,

35 en la que R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-COOH, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-COOH, -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-COOH, -(alcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>-COOH, -alquilo C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>-COOH, carboxiespiro[3.3]heptilo o carboxifenil-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

40 W es -CH<sub>2</sub>- o -C(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-;

m es 0-6;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

45 Otro modo de realización de la presente invención es (xxvii) un compuesto de fórmula (IE) o sales

farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en la que

R<sup>1</sup> es cloro o metilo;

5 R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>4</sup> es metilo o etilo;

10 R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o carboximetilo;

15 Y es -O- o -N(R<sup>7</sup>)-,

en el que R<sup>7</sup> es isopropilo, metilo, t-butilo, ciclopropilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxibutilo, carboxi(gemdimetil)metilo, carboxi(gemdimetil)etilo, carboxi(metil)etilo, carboxiciclobutilo, carboxiciclopropilmetilo, carboxiciclopentilo, carboxiciclohexilo, carboximetilciclopropilo, carboxi(gemdimetil)propilo, carboxi(etil)etilo, carboxi(metoxi)etilo, carboxiciclobutilmetilo, carboxiespiro[3.3]heptilo, carboximetoxietilo, carboximetoxipropilo, carboxifenilmetilo o carboxifenilo;

W es -CH<sub>2</sub>- o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-.

25 Otro modo de realización de la presente invención es (xxviii) un compuesto de fórmula (IE)



(IE)

en la que

30 R<sup>1</sup> es halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

35 R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

40 R<sup>6</sup> es hidrógeno o carboxi-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

Y es -O-, -N(R<sup>7</sup>)- o -CH<sub>2</sub>-,

45 en la que R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-COOH, -cicloalquil C<sub>3-7</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-COOH, -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-cicloalquil

C<sub>3-7</sub>-COOH, carboxiespiro[3.3]heptilo, -(alcoxi C<sub>1-6</sub>)alquil C<sub>1-6</sub>-COOH, -alquil C<sub>1-6</sub>-O-alquil C<sub>1-6</sub>-COOH, carboxipiridinil-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>- o carboxifenil-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

W es -CH<sub>2</sub>- o -C(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-;

5

m es 0-6;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

10 Otro modo de realización de la presente invención es (xxix) un compuesto de fórmula (IE) o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en la que

R<sup>1</sup> es cloro o metilo;

15 R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>4</sup> es metilo o etilo;

20

R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o carboximetilo;

25 Y es -O-, -N(R<sup>7</sup>)- o -CH<sub>2</sub>-,

en la que R<sup>7</sup> es metilo, t-butilo, isopropilo, ciclopropilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxibutilo, carboxi(gemdimetil)metilo, carboxi(gemdimetil)etilo, carboxi(metil)etilo, carboxiciclobutilo, carboxiciclopentilo, carboxiciclohexilo, carboxiciclopropilmetilo, carboxi(gemdimetil)propilo, carboxi(gemdimetil)butilo, carboxi(etil)etilo, carboxi(metoxi)etilo, carboxiciclobutilmetilo, carboximetilciclopropilo, carboxiespiro[3.3]heptilo, carboximetoxietilo, carboximetoxipropilo, carboxifenilmetilo, carboxipiridinilo o carboxifenilo;

30

W es -CH<sub>2</sub>- o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-

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



(I)

en la que

40

R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

5 R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o carboxi-C<sub>m</sub>H<sub>2m-</sub>;

X es carbonilo o sulfonilo;

10

Y es -CH<sub>2-</sub>; -O-; -NR<sup>7</sup> o -N-R<sup>8</sup>-COOH;

en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o alcoxicarbonil C<sub>1-6</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m-</sub>;

15

R<sup>8</sup> es -C<sub>m</sub>H<sub>2m-</sub>, -C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-cicloalquil C<sub>3-7</sub>-C<sub>t</sub>H<sub>2t-</sub> o fenilo;

W es -CH<sub>2-</sub>, -O- o carbonilo;

n es 0 o 1;

20

m es 1-6;

t es 0-6;

25

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

Otro modo de realización de la presente invención es (xxxi) un compuesto de fórmula (I), en la que

R<sup>1</sup> es hidrógeno, cloro, bromo o metilo;

30

R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor;

35

R<sup>4</sup> es metilo o etilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, metil-O-carbonilo o carboximetilo;

40

X es carbonilo o sulfonilo;

Y es -CH<sub>2-</sub>; -O-; -NR<sup>7</sup> o -N-R<sup>8</sup>-COOH;

45

en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, isopropilo, ciclopropilo o metil-O-carbonilisopropilo;

R<sup>8</sup> es etilo, propilo, (gemdimetil)metilo, (gemdimetil)etilo, (metil)etilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo o fenilo;

50

W es -CH<sub>2-</sub>, -O- o carbonilo;

n es 0 o 1;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

55

Otro modo de realización de la presente invención es (xxxii) un compuesto de fórmula (I), en la que

R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

60

R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

65

R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o carboxi-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

X es carbonilo o sulfonilo;

5 Y es -CH<sub>2</sub>-; -O-; -NR<sup>7</sup> o -N-R<sup>8</sup>-COOH;

en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o alcoxicarbonil C<sub>1-6</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

10 R<sup>8</sup> es -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>- o fenilo;

W es -CH<sub>2</sub>-, -O- o carbonilo;

n es 0 o 1;

15 m es 1-6;

t es 0-6;

20 o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

Otro modo de realización de la presente invención es (xxxiii) un compuesto de fórmula (I), en la que

R<sup>1</sup> es hidrógeno, cloro, bromo o metilo;

25 R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor;

30 R<sup>4</sup> es metilo o etilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, metil-O-carbonilo o carboximetilo;

35 X es carbonilo o sulfonilo;

Y es -CH<sub>2</sub>-; -O-; -NR<sup>7</sup> o -N-R<sup>8</sup>-COOH;

40 en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, isopropilo, ciclopropilo o metil-O-carbonilisopropilo;

R<sup>8</sup> es (gemdimetil)metilo, (gemdimetil)etilo, (metil)etilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo o fenilo;

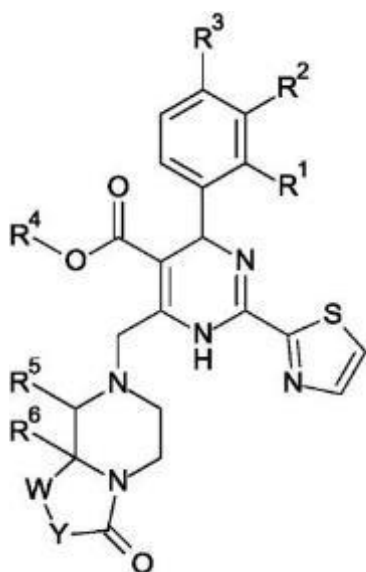
W es -CH<sub>2</sub>-, -O- o carbonilo;

45 n es 0 o 1;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

50 Otro modo de realización de la presente invención es (xxxiv) un compuesto de fórmula (IA)





(IA)

en la que

5 R<sup>1</sup> es halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

10 R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

15 R<sup>6</sup> es hidrógeno, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o carboxi-C<sub>m</sub>H<sub>2m-</sub>;

Y es -NR<sup>7</sup> o -N-R<sup>8</sup>-COOH;

20 en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub> o alcoxicarbonil C<sub>1-6</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m-</sub>;

R<sup>8</sup> es -C<sub>m</sub>H<sub>2m-</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-C<sub>t</sub>H<sub>2t-</sub> o fenilo;

W es -CH<sub>2</sub>- o carbonilo;

25 m es 1-6;

t es 0-6;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

30 Otro modo de realización de la presente invención es (xxxv) un compuesto de fórmula (IA) o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en la que

35 R<sup>1</sup> es cloro, bromo o metilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor;

40 R<sup>4</sup> es metilo o etilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

45 R<sup>6</sup> es hidrógeno, metil-O-carbonilo o carboximetilo;

Y es  $-NR^7$  o  $-N-R^8-COOH$ ;

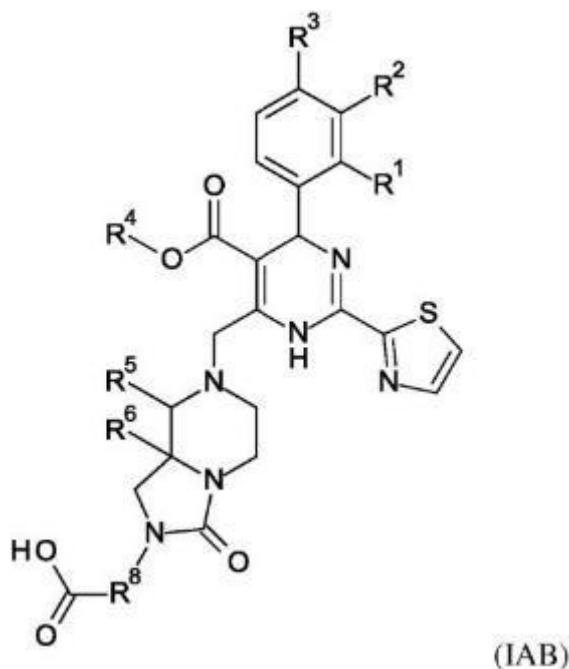
en la que  $R^7$  es hidrógeno, isopropilo, ciclopropilo o metil-O-carbonilisopropilo;

5  $R^8$  es (gemdimetil)metilo, (gemdimetil)etilo, (metil)etilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo o fenilo;

W es  $-CH_2-$  o carbonilo.

Otro modo de realización de la presente invención es (xxxvi) un compuesto de fórmula (IAB)

10



en la que

15  $R^1$  es halógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^2$  es hidrógeno o halógeno;

20  $R^3$  es hidrógeno o halógeno;

$R^4$  es alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^5$  es hidrógeno;

25  $R^6$  es hidrógeno;

$R^8$  es  $-C_mH_{2m}-$ , cicloalquil  $C_{3-7}-C_mH_{2m}-$  o fenilo;

m es 1-6;

30

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

Otro modo de realización de la presente invención es (xxxvii) un compuesto de fórmula (IAB) o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en la que

35

$R^1$  es cloro o metilo;

$R^2$  es hidrógeno o flúor;

40  $R^3$  es hidrógeno o flúor;

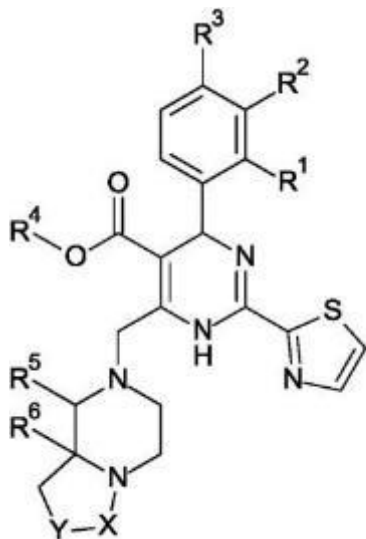
$R^4$  es metilo o etilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno;

R<sup>6</sup> es hidrógeno;

5 R<sup>8</sup> es (gemdimetil)etilo, ciclopropilmetilo o fenilo.

Otro modo de realización de la presente invención es (xxxviii) un compuesto de fórmula (ID)



(ID)

10 en la que

R<sup>1</sup> es halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

15 R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

20 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alcóxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o carboxi-C<sub>m</sub>H<sub>2m-</sub>;

25 X es carbonilo o sulfonilo;

Y es -O-, -NR<sup>7</sup> o -N-R<sup>8</sup>-COOH;

30 en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

R<sup>8</sup> es -C<sub>m</sub>H<sub>2m-</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-C<sub>t</sub>H<sub>2t-</sub> o fenilo;

m es 1-6;

35 t es 0-6;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

40 Otro modo de realización de la presente invención es (xxxix) un compuesto de fórmula (ID) o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en la que

R<sup>1</sup> es cloro, bromo o metilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;

45 R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>4</sup> es metilo o etilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

5

R<sup>6</sup> es hidrógeno, metil-O-carbonilo o carboximetilo;

X es carbonilo o sulfonilo;

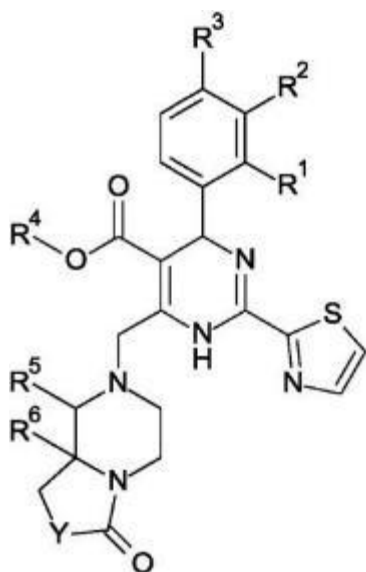
10 Y es -O-; -NR<sup>7</sup> o -N-R<sup>8</sup>-COOH;

en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, isopropilo o ciclopropilo;

R<sup>8</sup> es (gemdimetil)etilo, (metil)etilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo o fenilo.

15

Otro modo de realización de la presente invención es (xl) un compuesto de fórmula (IF)



(IF)

20 en la que

R<sup>1</sup> es halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

25

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

30 R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o carboxi-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

Y es -NR<sup>7</sup> o -N-R<sup>8</sup>-COOH;

35

en la que R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

R<sup>8</sup> es -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>- o fenilo;

40 m es 1-6;

t es 0-6;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

45

Otro modo de realización de la presente invención es (xli) un compuesto de fórmula (IF) o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en la que

R<sup>1</sup> es cloro o metilo;

5 R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor;

10 R<sup>4</sup> es metilo o etilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

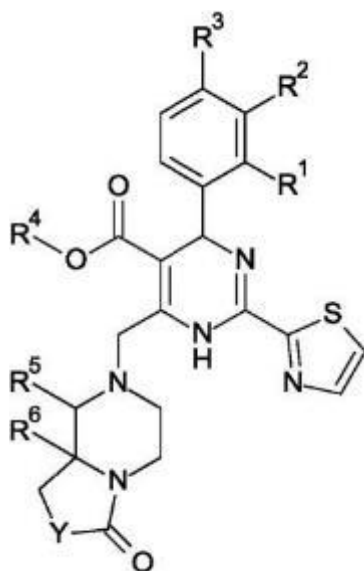
15 R<sup>6</sup> es hidrógeno o carboximetilo;

Y es -NR<sup>7</sup> o -N-R<sup>8</sup>-COOH;

en la que R<sup>7</sup> es isopropilo o ciclopropilo;

20 R<sup>8</sup> es (gemdimetil)metilo, (gemdimetil)etilo, (metil)etilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo o fenilo.

Otro modo de realización de la presente invención es (xxxii) un compuesto de fórmula (IF)



(IF)

25 en la que

R<sup>1</sup> es halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

30 R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

35 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o carboxi-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

40 Y es -NR<sup>7</sup> o -N-R<sup>8</sup>-COOH;

en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

45 R<sup>8</sup> es -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>- o fenilo;

m es 1-6;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

5 Otro modo de realización de la presente invención es (xliii) un compuesto de fórmula (IE) o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en la que

R<sup>1</sup> es cloro o metilo;

10 R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>4</sup> es metilo o etilo;

15 R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

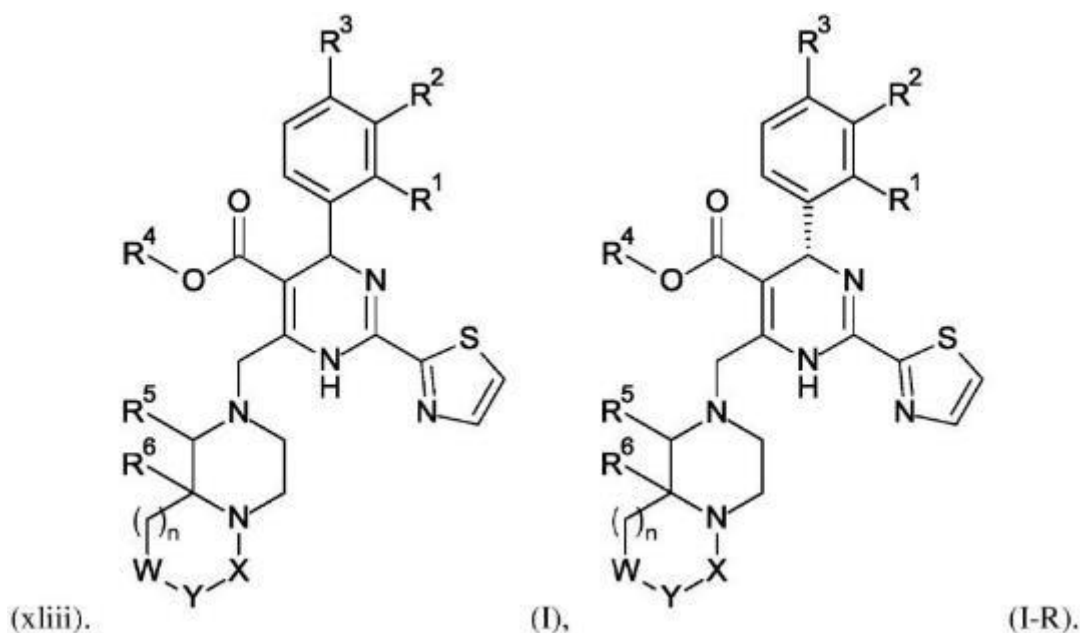
R<sup>6</sup> es hidrógeno o carboximetilo;

20 Y es -NR<sup>7</sup> o -N-R<sup>8</sup>-COOH;

en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno o ciclopropilo;

R<sup>8</sup> es (gemdimetil)etilo, (metil)etilo, ciclopropilmetilo o fenilo.

25 Otro modo de realización de la presente invención es (xliv) un compuesto de fórmula (I), fórmula (IA), fórmula (IAA), fórmula (IB), fórmula (IC), fórmula (ID), fórmula (IE), fórmula (IAB) o fórmula (IF) o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en la que la quiralidad en la posición 4 del centro de dihidropirimidina es la misma que la fórmula (I-R) a continuación, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, X, Y, W y n son como se define en uno cualquiera de los modos de realización anteriores de (i) a



Los compuestos particulares de la presente invención de acuerdo con la invención son los siguientes:

35 (4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-[(6-oxo-1,3,4,8,9,9a-hexahidropirazino[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;

40 (4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-[(4-oxo-6,7,9,9a-tetrahydro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;

(4R)-6-[[[(8aR)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;

## ES 2 714 110 T3

- (4*R*)-6-[[*(8aS)*-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- 5 (4*R*)-6-[[*(8aS)*-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- (4*R*)-6-[[*(8aR)*-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- 10 (4*R*)-6-[[*(8aR)*-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2-il]metil]-4-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- (4*R*)-6-[[*(8aR)*-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2-il]metil]-4-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo;
- 15 (4*S*)-6-[[*(8aR)*-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2-il]metil]-4-(3,4-difluorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo;
- (4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-6-[[6-oxo-3,4,7,8,9,9a-hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il]metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo;
- 20 (4*R*)-6-[[*(8aR)*-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- 25 (4*R*)-6-[[*(8aS)*-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- (4*R*)-6-[[*(8aS)*-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo;
- 30 (4*R*)-6-[[*(8aR)*-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo;
- 35 (4*R*)-6-[[*(8aR)*-1,3-dioxo-5,6,8,8a-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- (4*R*)-6-[[*(8aS)*-1,3-dioxo-5,6,8,8a-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- 40 (4*R*)-6-[[*(3aS)*-1,1-dioxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazin-5-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- (4*R*)-6-[[*(3aR)*-1,1-dioxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazin-5-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- 45 ácido 3-[[*(8aS)*-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- 50 ácido 3-[[*(8aS)*-7-[[*(4R)*-4-(2-clorofenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2-metil-propanoico;
- ácido 3-[[*(8aS)*-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2-metil-propanoico;
- 55 ácido 3-[[*(8aS)*-7-[[*(4S)*-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- (4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-6-[[2-(2-metoxi-1,1-dimetil-2-oxo-etil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo;
- 60 7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-2,5,6,8-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8a-carboxilato de metilo;
- 65 éster metílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-(4-carboxi-fenil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;

- éster etílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-(4-carboxi-fenil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 5 éster etílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-(3-carboxi-fenil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- éster etílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-(2-carboxi-fenil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 10 éster metílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-(3-carboxi-fenil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 15 ácido 2-[(8*aS*)-7-[[(*4R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-ciclopropil-3-oxo-1,5,6,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-8*a*-il]acético;
- ácido 2-[(8*aS*)-7-[[(*4R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-isopropil-3-oxo-1,5,6,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-8*a*-il]acético;
- 20 éster etílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-(1-carboxi-1-metil-etil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- ácido 3-[(8*aS*)-7-[[(*4R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-3-metil-butanoico;
- 25 ácido 3-[(8*aS*)-7-[[(*4R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-3-metil-butanoico;
- ácido 1-[[8*aS*)-7-[[(*4R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]metil]ciclopropanocarboxílico;
- 30 ácido 1-[[8*aS*)-7-[[(*4R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]metil]ciclopropanocarboxílico;
- 35 ácido 3-[(8*aS*)-7-[[(*4S*)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-3-metil-butanoico;
- ácido 1-[[8*aS*)-7-[[(*4S*)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]metil]ciclopropanocarboxílico;
- 40 ácido 3-[(2*S*,8*aR*)-7-[[(*4R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclobutanocarboxílico;
- ácido 3-[(8*aR*)-7-[[(*4R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclobutanocarboxílico;
- 45 ácido 3-[(8*aS*)-7-[[(*4R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- 50 ácido 3-[(8*aS*)-7-[[(*4R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- ácido 3-[(8*aS*)-7-[[(*4S*)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- 55 ácido 3-[(8*aS*)-7-[[(*4S*)-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico; y
- ácido 7-[[(*4R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-ciclopropil-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico.
- 60 Ácido 2-[1-[(8*aR*)-7-[[(*4R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclopropil]acético;
- 65 ácido 2-[1-[(8*aR*)-7-[[(*4R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclopropil]acético;



## ES 2 714 110 T3

- ácido 2-[1-[(8a*R*)-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclopropil]acético;
- 5 ácido (1*R*,2*R*)-2-[(8a*S*)-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico;
- ácido (1*S*,2*R*)-2-[(8a*S*)-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico;
- 10 ácido (1*R*,2*S*)-2-[(8a*S*)-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico;
- 15 ácido (1*S*,2*S*)-2-[(8a*S*)-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico;
- ácido 4-[(8a*S*)-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]butanoico;
- 20 ácido 4-[(8a*S*)-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-butanoico;
- ácido 4-[(8a*S*)-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-3,3-dimetil-butanoico;
- 25 éster etílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-(2-carboxi-etil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidin-5-carboxílico;
- éster etílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-((*R*)-2-carboxi-1-metil-etil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidin-5-carboxílico;
- 30 éster etílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-((*S*)-2-carboxi-1-metil-etil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidin-5-carboxílico;
- 35 éster metílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-(1-carboxi-ciclobutilmetil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidin-5-carboxílico;
- éster etílico del ácido 6-[(*S*)-2-(1-carboxi-ciclobutilmetil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-((*R*)-2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 40 éster metílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-((1*R*,3*S*)-3-carboxi-ciclopentil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- éster etílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-((*R*)-(*S*)-3-carboxi-ciclopentil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 45 éster metílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-((1*R*,3*R*)-3-carboxi-ciclopentil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 50 éster etílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-((1*R*,3*R*)-3-carboxi-ciclopentil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- éster metílico del ácido (*R*)-6-[2-(4-carboxi-bencil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 55 éster etílico del ácido (*R*)-6-[2-(4-carboxi-bencil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 60 ácido 2-[2-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]etoxi]acético;
- ácido 2-[3-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]propoxi]acético;
- 65 (*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-[[2-(5-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;

- (4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-6-[[2-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo;
- 5 (4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-6-[[2-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo;
- ácido 4-[(8*aS*)-7-[[4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- 10 ácido 4-[(8*aS*)-7-[[4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- ácido 3-[(8*aS*)-7-[[4*R*)-4-(2-clorofenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- 15 ácido 2-[[8*aS*)-7-[[4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]metil]butanoico;
- ácido 3-[(8*aS*)-7-[[4*S*)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- 20 ácido 3-[(8*aS*)-7-[[4-*(4*-clorofenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- 25 ácido 3-[(8*aS*)-7-[[4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2-metoxi-propanoico;
- ácido 2-[(8*aS*)-7-[[4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]espiro[3.3]heptano-6-carboxílico;
- 30 ácido 5-[(8*aS*)-7-[[4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]pentanoico;
- ácido 3-[[8*aS*)-7-[[4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]metil]ciclobutanocarboxílico;
- 35 ácido (8*R*,8*aS*)-7-[[4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-ciclopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 40 ácido (8*S*,8*aR*)-7-[[4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-ciclopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- ácido (8*R*,8*aS*)-2-ciclopropil-7-[[4*S*)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 45 ácido (8*S*,8*aR*)-2-ciclopropil-7-[[4*S*)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- ácido (8*R*,8*aS*)-7-[[4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-isopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 50 ácido (8*S*,8*aR*)-7-[[4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-isopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 55 ácido (8*R*,8*aS*)-7-[[4*S*)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-isopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- ácido (8*S*,8*aR*)-7-[[4*S*)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-isopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 60 ácido (8*R*,8*aS*)-2-*terc*-butil-7-[[4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 65 ácido (8*S*,8*aR*)-2-*terc*-butil-7-[[4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;

- ácido (8*R*,8*aS*)-2-*terc*-butil-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 5 ácido (8*S*,8*aR*)-2-*terc*-butil-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 10 ácido (8*R*,8*aS*)-2-*terc*-butil-7-[[*(4S)*-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 15 (8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-2,5,6,8-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8*a*-carboxilato de metilo;
- ácido 2-[(8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-1,1-dimetil-3-oxo-6,8-dihidro-5*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazin-8*a*-il]acético;
- 20 ácido 2-[(8*aR*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-1,1-dimetil-3-oxo-6,8-dihidro-5*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazin-8*a*-il]acético;
- ácido (8*S*,8*aR*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-metil-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 25 ácido (8*R*,8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-metil-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 30 (*4R*)-6-[[*(8R,8aS)*-2-*terc*-butil-8-carbamoil-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- (*4R*)-6-[[*(8S,8aR)*-2-*terc*-butil-8-carbamoil-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- 35 ácido 3-[(8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-propoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- ácido 4-[(8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-butanoico;
- 40 ácido 5-[7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]piridina-2-carboxílico;
- 45 éster etílico del ácido (*S*)-6-[(*S*)-2-(2-carboxi-2,2-difluoro-etil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidin-5-carboxílico;
- 50 ácido (8*R*,8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- ácido (8*S*,8*aR*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 55 ácido 3-[(8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-(4-metiltiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- 60 ácido 2-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-6-oxo-1,3,4,7,8,8*a*-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-1-carboxílico;
- 65 ácido (8*R*,8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-isobutil-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- ácido (8*S*,8*aR*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-isobutil-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- ácido (8*R*,8*aR*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazina-8-carboxílico;

- ácido (8*S*,8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 5 (*4R*)-6-[[*(8R*,8*aS*)-2-*tert*-butil-8-(hidroximetil)-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo;
- (*4R*)-6-[[*(8S*,8*aR*)-2-*tert*-butil-8-(hidroximetil)-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo;
- 10 (*4R*)-6-[[*(8aR)*-2-isopropil-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo; y
- (*4R*)-6-[[*(8aS)*-2-isopropil-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo;
- 15 ácido (*8R*,8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- ácido (*8S*,8*aR*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 20 (*4R*)-6-[[*(8aR)*-2-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo;
- 25 y (*4R*)-6-[[*(8aS)*-2-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo;
- o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.
- 30 Compuestos más particulares de la presente invención son los siguientes:
- ácido 3-[[*(8aS)*-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- 35 ácido 3-[[*(8aS)*-7-[[*(4S)*-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- éster metílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-(4-carboxi-fenil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 40 éster etílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-(4-carboxi-fenil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 45 éster etílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-(3-carboxi-fenil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- éster metílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-(3-carboxi-fenil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 50 ácido 3-[[*(8aS)*-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-3-metil-butanoico;
- ácido 1-[[*(8aS)*-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]metil]ciclopropanocarboxílico;
- 55 ácido 1-[[*(8aS)*-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]metil]ciclopropanocarboxílico;
- ácido 1-[[*(8aS)*-7-[[*(4S)*-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]metil]ciclopropanocarboxílico;
- 60 ácido 3-[[*(8aS)*-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico; y
- 65 ácido 3-[[*(8aS)*-7-[[*(4S)*-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;

- ácido 4-[(8aS)-7-[[4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-butanoico;
- 5 ácido 4-[(8aS)-7-[[4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-3,3-dimetil-butanoico;
- éster metílico del ácido (R)-6-[(S)-2-(1-carboxi-ciclobutilmetil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidin-5-carboxílico;
- 10 éster etílico del ácido 6-[(S)-2-(1-carboxi-ciclobutilmetil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-((R)-2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 15 ácido 3-[(8aS)-7-[[4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- ácido (8S,8aR)-7-[[4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-ciclopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico;
- 20 ácido (8S,8aR)-2-ciclopropil-7-[[4S)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico;
- ácido (8S,8aR)-7-[[4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-isopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico;
- 25 ácido (8S,8aR)-7-[[4S)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-isopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico;
- 30 ácido (8S,8aR)-2-*terc*-butil-7-[[4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico;
- ácido (8S,8aR)-2-*terc*-butil-7-[[4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico;
- 35 ácido (8S,8aR)-2-*terc*-butil-7-[[4S)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico;
- ácido (8R,8aS)-7-[[4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-metil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico;
- 40 (4R)-6-[[8R,8aS)-2-*terc*-butil-8-carbamoil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- 45 (4R)-6-[[8S,8aR)-2-*terc*-butil-8-carbamoil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- ácido 4-[(8aS)-7-[[4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-butanoico;
- 50 ácido (8R,8aS)-7-[[4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico;
- ácido (8S,8aR)-7-[[4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico;
- 55 ácido 2-[[4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrolol[1,2-a]pirazina-1-carboxílico;
- ácido (8R,8aR)-7-[[4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazina-8-carboxílico;
- 60 ácido (8S,8aS)-7-[[4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazina-8-carboxílico;
- 65 ácido (8R,8aS)-7-[[4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico; y

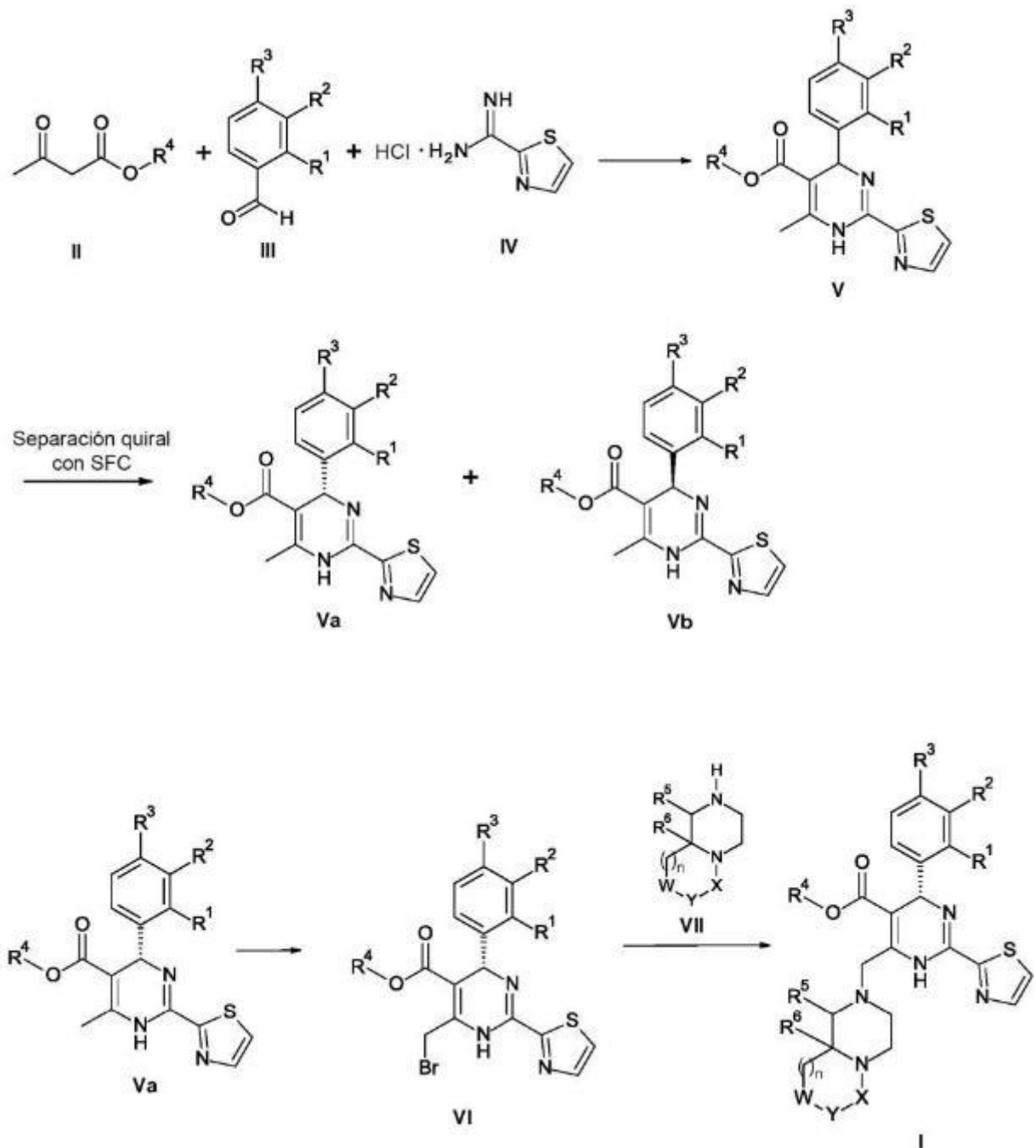
ácido (8*S*,8*aR*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;

5 o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros.

**Síntesis**

10 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por cualquier medio convencional. Los procedimientos adecuados para sintetizar estos compuestos, así como sus materiales de partida, se proporcionan en los esquemas a continuación y en los ejemplos. Todos los sustituyentes, en particular, R<sup>1</sup> a R<sup>6</sup>, X, Y, W y n son como se define anteriormente a menos que se indique de otro modo. Además, y a menos que se exprese explícitamente de otro modo, todas las reacciones, condiciones de reacción, abreviaturas y símbolos tienen los significados bien conocidos para una persona con experiencia normal en química orgánica.

15 Ruta sintética general para el compuesto I (esquema 1)



5 El compuesto de interés **I** se puede preparar de acuerdo con el esquema 1. Una reacción en un solo recipiente entre acetato de acetilo **II**, benzaldehído **III** y tiazol amidina **IV** da dihidropirimidina **V**. El (-)-enantiómero **Va** se obtiene a continuación por separación quiral con SFC de **V** y se determina su estereoquímica comparando su tiempo de retención en SFC con uno de su compuesto **B1** particular cuya estereoquímica se determina por un estudio de difracción de rayos X (figura 1). La bromación de **Va** proporciona **VI**. El acoplamiento de **VI** con una amina fusionada adecuada **VII** da el compuesto de interés **I**.

10 La dihidropirimidina **V** se puede preparar a partir de la condensación y la secuencia de ciclación de acetato de acetilo **II**, aldehído **III** y tiazol amidina **IV**. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente alcohólico adecuado tal como trifluoroetanol en presencia de una base tal como acetato de potasio en condiciones de calentamiento durante varias horas.

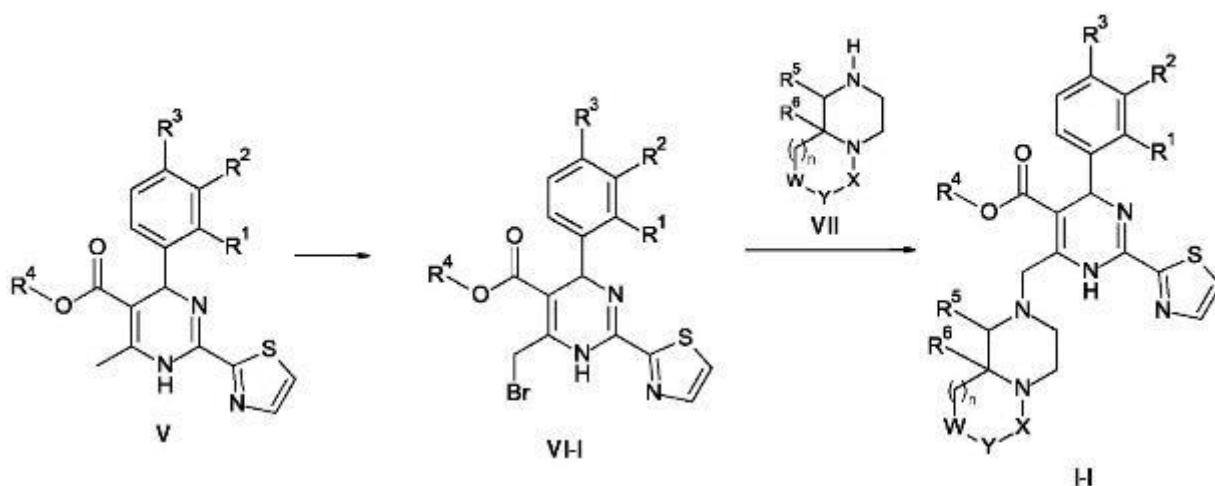
15 El (-)-enantiómero **Va** se obtiene por separación quiral con SFC de **V**.

El bromuro **VI** se puede preparar por reacción de **Va** con un reactivo de bromación tal como *N*-bromosuccinimida, en un disolvente inerte adecuado tal como tetracloruro de carbono a 80-100 grados Celsius.

20 El compuesto de interés **I** se puede obtener acoplado el bromuro **VI** con una amina fusionada **VII**. La reacción se realiza típicamente en un disolvente adecuado tal como 1,2-dicloroetano a temperatura ambiente durante varias horas en presencia de una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

Ruta sintética general para la mezcla de diastereoisómeros del compuesto **I-I** (esquema 1-1)

Esquema 1-1



25 El compuesto de interés **I-I** se puede preparar de forma análoga al compuesto de interés **I** sin separación quiral con SFC de dihidropirimidina **V**.

30 Para el esquema 1 o el esquema 1-1, el grupo 2-tiazolilo de fórmula general (I), (V), (Va), (Vb), (VI), (VI-I), (I-I) y cualquier otro compuesto de la presente invención se puede sustituir adicionalmente por alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como metilo.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) u otros compuestos de la presente invención que comprenden la reacción de

35 (a) un compuesto de fórmula (A)



5 en la que R<sup>1</sup> a R<sup>6</sup>, X, Y, W y n se definen anteriormente a menos que se indique de otro modo.

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

10 También es un objeto de la invención un compuesto de fórmula (I) u otros compuestos de la presente invención cuando se fabrican de acuerdo con el procedimiento anterior.

### Composiciones farmacéuticas y administración

15 La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) u otros compuestos de la presente invención para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

20 Otro modo de realización proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como procedimientos de uso de los compuestos de la invención para preparar dichas composiciones y medicamentos. En un ejemplo, se pueden formular los compuestos de fórmula (I) u otros compuestos de la presente invención mezclando a temperatura ambiente al pH apropiado y en el grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no sean tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero preferentemente varía dondequiera de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, se formula un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de la presente invención en un tampón de acetato, a pH 5. En otro modo de realización, los compuestos de fórmula (I) y otros compuestos de la presente invención son estériles. El compuesto se puede almacenar, por ejemplo, como una composición sólida o amorfa, como una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

30 Las composiciones se formulan, dosifican y administran de una manera consistente con la buena práctica médica. Los factores que se deben tener en consideración en este contexto incluyen el trastorno particular que se está tratando, el ser humano particular que se está tratando, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el lugar de administración del agente, el procedimiento de administración, la pauta de administración y otros factores conocidos por los médicos. La "cantidad eficaz" del compuesto que se va a administrar se regirá por dichas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para la supresión de las concentraciones séricas de ADN del VHB, o la seroconversión de HBeAg en HBeAb, o la pérdida de HBsAg, o la normalización de las concentraciones de alanina aminotransferasa y la mejora en la histología hepática. Por ejemplo, dicha cantidad puede estar por debajo de la cantidad que es tóxica para las células normales o para el ser humano en su conjunto.

40 En un ejemplo, la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la invención administrada parenteralmente por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, de forma alternativa de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente al día, siendo el intervalo inicial típico del compuesto usado de 0,3 a 15 mg/kg/día. En otro modo de realización, las formas farmacéuticas unitarias orales, tales como comprimidos y



cápsulas, contienen de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del compuesto de la invención.

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

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

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

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

Un modo de realización, por lo tanto, incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro modo de realización se incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, conjuntamente con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los siguientes ejemplos A y B ilustran composiciones típicas de la presente invención, pero sirven simplemente como representativas de la misma.

#### 45 **Ejemplo A**

Se puede usar un compuesto de la presente invención de una manera conocida *per se* como el principio activo para la producción de comprimidos de la siguiente composición:

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

#### 50 **Ejemplo B**

Se puede usar un compuesto de la presente invención de una manera conocida *per se* como el principio activo para la producción de cápsulas de la siguiente composición:

55

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

### Indicaciones

5 Los compuestos de la invención pueden inhibir la síntesis de ADN de nueva aparición del VHB y reducir los niveles de ADN del VHB. En consecuencia, los compuestos de la invención son para su uso en el tratamiento o profilaxis de la infección por el VHB.

Los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de la cápside del VHB.

10 La invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento o profilaxis de la infección por el VHB.

### Politerapia

15 Los compuestos de la invención se pueden usar conjuntamente con interferón, interferones pegilados, lamivudina, adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudina y tenofovir disoproxilo para el tratamiento o profilaxis de la infección por el VHB.

### Breve descripción de la figura

20 **Figura 1.** Estructura cristalina por rayos X del compuesto **B1**

### Ejemplos

25 La invención se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos. Estos no se deben interpretar, sin embargo, como limitantes del alcance de la invención.

Las abreviaturas usadas en el presente documento son las siguientes:

$[\alpha]_D^{20}$ :	rotación óptica a 20 grados Celsius
BOMCl	éster bencilclorometílico
calc.	calculado
CC <sub>50</sub> :	la concentración da como resultado la muerte de un 50 por ciento de las células
CCK-8:	kit-8 de recuento de células
CCl <sub>4</sub> :	tetracloruro de carbono
Ct:	umbral de ciclo
d:	día
DIPEA:	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DCM:	diclorometileno
PE:	éter de petróleo
DMSO:	dimetilsulfóxido
DEA:	dietilamina
ADN:	ácido desoxirribonucleico
EtOH:	etanol
EtOAc o EA:	acetato de etilo
g:	gramo
CE <sub>50</sub> :	concentración eficaz máxima media
h:	hora
h:	horas

HAP:	heteroarildihidropirimidina
HATU:	Hexafluorofosfato de 1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i> ]piridinio-3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]
HBeAb:	anticuerpo e de la hepatitis B
HBeAg:	antígeno e de la hepatitis B
HBsAg:	antígeno de superficie de la hepatitis B
HCl:	cloruro de hidrógeno
HPLC:	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
HPLC-UV:	cromatografía de líquidos de alto rendimiento con detector ultravioleta
Hz:	hercio
IPA:	isopropanol
LDA:	diisopropilamida de litio
METANOL-d <sub>4</sub> :	metanol deuterado
MeOH:	metanol
mg:	miligramo
MHz:	megahercio
min:	minuto
min:	minutos
ml:	mililitro
mm:	milímetro
mM:	mmol/l
mmol:	milimol
EM:	espectrometría de masas
p.m.:	peso molecular
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> :	sulfato de sodio
NaOH:	hidróxido de sodio
NBS:	<i>N</i> -bromosuccinimida
RMN:	resonancia magnética nuclear
PBS:	solución salina tamponada con fosfato
FD:	farmacodinámica
FC:	farmacocinética
HPLC prep.:	cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa
t.a.:	temperatura ambiente
sat.	saturado
SFC:	cromatografía de fluidos supercríticos
TEA:	triethylamina
Tet:	tetraciclina
TFA:	ácido trifluoroacético
THF:	tetrahidrofurano
µg:	microgramo
µl:	microlitro
µM:	micromol
UV:	detector ultravioleta
DO:	densidad óptica
ARNpg:	ARN pregenómico
qPCR:	reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa
qRT-PCR:	reacción en cadena de la polimerasa ultrarrápida cuantitativa
CYP:	citocromos p450
[Ir(COD) <sub>2</sub> Cl] <sub>2</sub> :	dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I)

Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> :	carbonato de cesio
Pd(OAc) <sub>2</sub> :	acetato de paladio(II)
NaBH <sub>4</sub> :	borohidruro de sodio
RUCl <sub>3</sub> :	cloruro de rutenio(III)

### Condiciones experimentales generales

5 Los intermediarios y los compuestos finales se purificaron por cromatografía ultrarrápida usando uno de los siguientes instrumentos: i) sistema Biotage SP1 y el módulo de cartucho Quad 12/25, ii) instrumento de cromatografía CombiFlash de ISCO. Marca de gel de sílice y tamaño de poro: i) KP-SIL 60 Å, tamaño de partícula: 40-60 µM; ii) n.º de registro CAS: gel de sílice: 63231-67-4, tamaño de partícula: gel de sílice de 47-60 micrones; iii) ZCX de Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd, poro: 200-300 o 300-400.

10 Los intermediarios y los compuestos finales se purificaron por HPLC preparativa en columna de fase inversa usando la columna XBridge™ Prep-C18 (5 µm, OBDTM 30 × 100 mm) o la columna SunFire™ Prep-C18 (5 µm, OBDTM 30 × 100 mm). Sistema de purificación Waters AutoP (columna: XBridge™ Prep-C18, 30 × 100 mm, gestor de muestras 2767, bomba 2525, detector: Micromass ZQ y UV 2487, sistema de disolventes: acetonitrilo e hidróxido de amonio al 0,1 % en agua). Para la separación quiral con SFC, los intermediarios se separaron por una columna quiral (Daicel chiralpak IC, 5 µm, 30 × 250 mm), columna que usa un sistema Mettler Toledo SFC-Multigram III, sistema de disolventes: 95 % de CO<sub>2</sub> y 5 % de IPA (0,5 % de TEA en IPA), contrapresión de 10 MPa (100 bar), detección UV a 254 nm.

20 Los espectros de CL/EM de los compuestos se obtuvieron usando una CL/EM (Waters™ Alliance 2795-Micromass ZQ), las condiciones de CL/EM fueron las siguientes (tiempo de funcionamiento de 6 min):

Condición ácida: A: ácido fórmico al 0,1 % en H<sub>2</sub>O; B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo;

25 Condición básica: A: NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O al 0,1 % en H<sub>2</sub>O; B: acetonitrilo;

Condición neutra: A: H<sub>2</sub>O; B: acetonitrilo.

30 Espectros de masas (EM): en general solo se informa de los iones que indican la masa original y, a menos que se indique de otro modo, el ion de masa citado es el ion de masa positivo (MH)<sup>+</sup>.

Los espectros de RMN se obtuvieron usando un Bruker Avance de 400 MHz.

35 Se montó un único cristal en un bucle y se enfrió hasta 160 K en una corriente de nitrógeno. Los datos se recogieron en un difractor Gemini R Ultra (Oxford Diffraction, Reino Unido) con radiación K<sub>α</sub> de Cu (1,54178 Å) y se procesaron con el paquete CrysAlis. La solución de la estructura y el refinado se realizaron usando el programa informático ShelXTL (Bruker AXS, Karlsruhe).

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

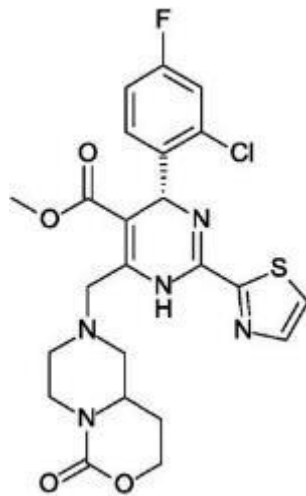
40 Todas las reacciones que implican reactivos sensibles al aire se realizaron bajo una atmósfera de argón. Los reactivos se usaron como se recibieron de proveedores comerciales sin purificación adicional a menos que se indique de otro modo.

### Ejemplos preparativos

45 La invención se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos. Estos no se deben interpretar, sin embargo, como limitantes del alcance de la invención.

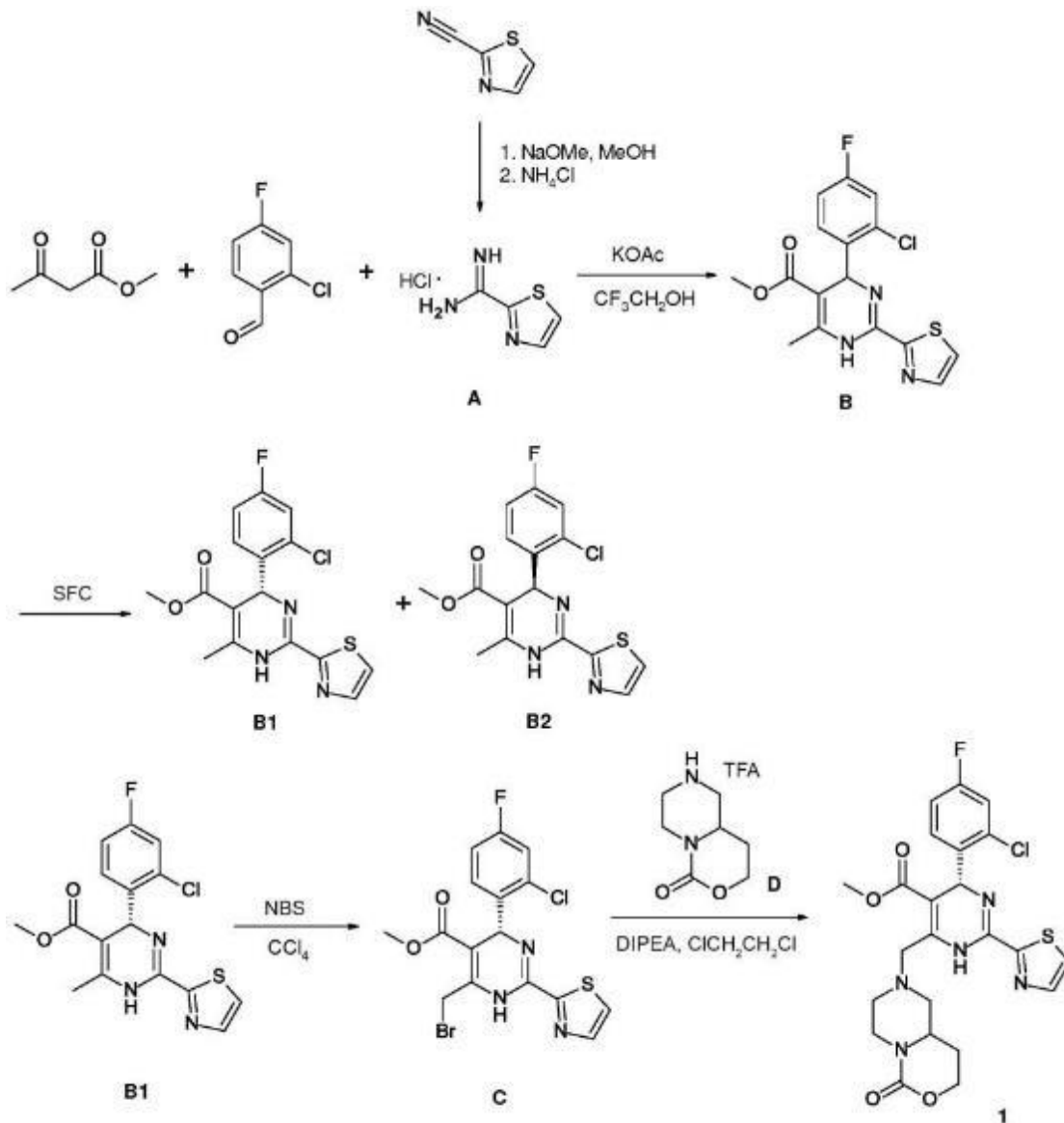
#### Ejemplo 1:

50 **(4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-[(6-oxo-1,3,4,8,9,9a-hexahidropirazino[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo**



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con las vías de síntesis generales mostradas en el esquema 1. En el esquema 2 se proporciona una vía de síntesis detallada.

5



Esquema 2

**Preparación del compuesto A:**

A una solución con agitación de tiazol-2-carbonitrilo (1,5 g, 14 mmol) en 5 ml de MeOH seco se le añadió gota a gota una solución de metóxido de sodio (0,74 g, 14 mmol) en 10 ml de metanol seco. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida. Después de eso, se le añadió cloruro de amonio (1,5 g, 28 mmol) en una porción y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se eliminó el material no disuelto por filtración y se concentró el filtrado para dar clorhidrato de tiazol-2-carboxamida (compuesto **A**) como un sólido gris que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: calc. 128 (MH<sup>+</sup>), medido 128 (MH<sup>+</sup>).

**Preparación del compuesto B:**

A una solución con agitación de clorhidrato de tiazol-2-carboxamida (0,13 g, 1,0 mmol), acetoacetato de metilo (0,12 g, 1,0 mmol) y 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (0,16 g, 1,0 mmol) en trifluoroetanol (8 ml) se le añadió acetato de potasio (0,20 g, 2,0 mmol). Se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante 16 horas. Después de que se enfriara hasta temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en acetato de etilo y, a continuación, se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio. Se concentró el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo es de 1/4 a 1/2) para dar éster metílico del ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **B**) como un sólido amarillo. EM: calc. (MH<sup>+</sup>) 366, medido (MH<sup>+</sup>) 366.

**Preparación del compuesto B1:**

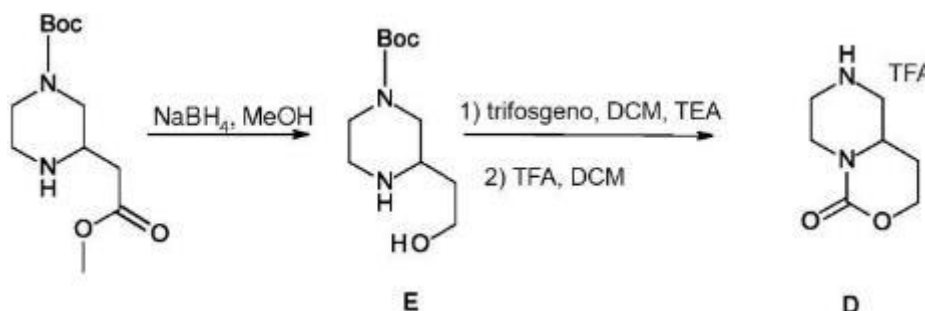
Se obtuvo el enantiómero del éster metílico del ácido (*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **B1**) a través de la separación quiral con SFC (SFC-Multigram; IC: 5 × 250 mm, 5 μ) del éster metílico del ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-2-oxazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **B**) eluyendo con un disolvente mixto de 85 % de CO<sub>2</sub> supercrítico / 15 % de EtOH a una tasa de 100 ml/min. Se eluyó el enantiómero (-) **B1** deseado antes que el enantiómero (+) **B2**. Se determinó la configuración absoluta del enantiómero (-) **B1** por un estudio de difracción de rayos X (figura 1).

**Compuesto B1:**  $[\alpha]_D^{20}$  -55,0 (c 0,845, MeOH).

**Compuesto B2:**  $[\alpha]_D^{20}$  +44,6 (c 0,175, MeOH).

**Preparación del compuesto C:**

A una solución con agitación de éster metílico del ácido (*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (0,37 g, 1,0 mmol) en CCl<sub>4</sub> (5 ml) se le añadió NBS (0,20 g, 1,1 mmol) en porciones. Después de que se agitara la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar éster metílico del ácido (*R*)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) como un sólido amarillo. EM: calc. 445 (MH<sup>+</sup>), medido 445 (MH<sup>+</sup>).

**Preparación de hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto D):**

**Etapla 1:** Se disolvió 4-Boc-piperazina-2-acetato de metilo (número CAS: 183742-33-8, Chemfinder) (1,0 g, 4 mmol) en 10 ml de MeOH, a continuación, se le añadió NaBH<sub>4</sub> (1,5 g, 40 mmol) en porciones y se agitó durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre EtOAc y agua. Se separó la capa orgánica y, a continuación, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar éster *tert*-butílico del ácido 3-(2-hidroxi-etil)piperazina-1-carboxílico como un aceite en bruto (compuesto **E**), que se usó directamente sin purificación adicional.

**Etapla 2:** ácido 3-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-carboxílico Se disolvió éster *tert*-butílico (58 mg, 0,25 mmol) en 4 ml de diclorometano y 1 ml de DIPEA y, a continuación, se le añadió trifosgeno (27 mg, 0,09 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos, y se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el

residuo en 3 ml de diclorometano y 1 ml de TLA. Después de que se agitara la mezcla de reacción durante 1 hora, se eliminó el disolvente a vacío para dar la sal del ácido trifluoroacético de hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**) como un producto en bruto que se usó directamente sin purificación adicional. CL/EM: calc. 157 (MH<sup>+</sup>), exp. 157 (MH<sup>+</sup>).

5

#### Preparación del ejemplo 1:

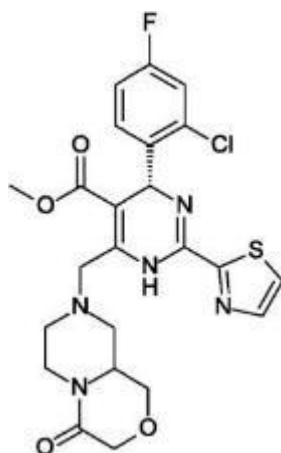
A una solución con agitación de éster metílico del ácido (*R*)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (0,072 g, 0,16 mmol) y sal del ácido trifluoroacético de hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**, en bruto, 0,25 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se le añadió gota a gota DIPEA (0,078 ml, 0,45 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida. Se diluyó la mezcla con EtOAc (50 ml) y se lavó sucesivamente con una solución de NH<sub>4</sub>Cl acuosa saturada y salmuera. Se separó la capa orgánica y, a continuación, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se concentró el disolvente a vacío y se purificó el producto en bruto por HPLC prep. para dar (4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-[(6-oxo-1,3,4,8,9,9a-hexahidropirazino[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (ejemplo 1) como un sólido amarillo claro (11 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,97 (dd, *J* = 3,01, 1,00 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 3,01 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,66, 6,15 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,78, 2,51 Hz, 1H), 7,00-7,13 (m, 1H), 6,19 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 4,19-4,48 (m, 4H), 4,11 (d, *J* = 16,06 Hz, 1H), 3,76-3,94 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,18-3,31 (m, 2H), 2,37-2,80 (m, 3H), 2,11-2,30 (m, 1H), 1,90 (cdd, *J* = 14,37, 14,37, 14,37, 9,22, 5,40 Hz, 1H). EM: calc. 520 (MH<sup>+</sup>), medido 520 (MH<sup>+</sup>).

20

#### Ejemplo 2:

(4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-[(4-oxo-6,7,9,9a-tetrahidro-1*H*-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo

25



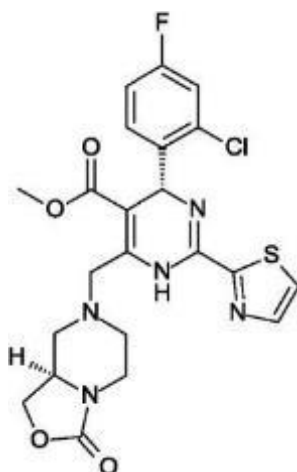
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando 1,6,7,8,9,9a-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona (WuXi AppTec (Wuhan) Co., Ltd, número de catálogo: WX111240; para su síntesis, consúltese: Tang, Pengcho *et al.*, PCT Int. Appl., 2012019426) en lugar de hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo 2 como un sólido amarillo claro (9 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,96 (d, *J* = 3,14 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,14 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,72, 6,09 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,72, 2,57 Hz, 1H), 6,96-7,12 (m, 1H), 6,18 (d, *J* = 2,26 Hz, 1H), 4,46-4,66 (m, 1H), 4,05-4,22 (m, 3H), 3,77-4,05 (m, 3H), 3,53-3,73 (m, 4H), 2,94-3,13 (m, 2H), 2,81-2,94 (m, 1H), 2,15-2,52 (m, 2H). EM: calc. 520 (MH<sup>+</sup>), medido 520 (MH<sup>+</sup>).

35

#### Ejemplo 3:

(4*R*)-6-[[8*aR*]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo

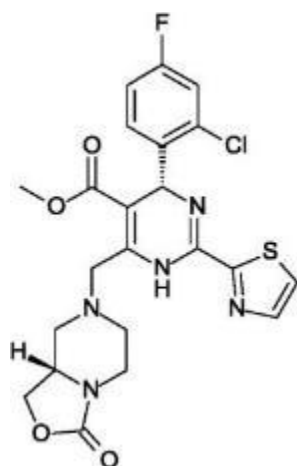
40



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando (S)-4-N-Boc-2-hidroxi-metil-piperazina (número CAS: 314741-40-7, Bepfarm) en lugar de éster *tert*-butilico del ácido 3-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-carboxílico (compuesto E). Se obtuvo el ejemplo 3 como un sólido amarillo claro (21 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,93-8,00 (m, 1H), 7,73-7,84 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,66, 2,64 Hz, 1H), 7,00-7,12 (m, 1H), 6,15-6,22 (m, 1H), 4,42-4,57 (m, 1H), 4,25 (d, *J* = 16,81 Hz, 1H), 4,13-4,22 (m, 1H), 3,99-4,13 (m, 2H), 3,78-3,90 (m, 1H), 3,56-3,67 (m, 3H), 3,29-3,39 (m, 1H), 3,25 (d, *J* = 9,03 Hz, 1H), 2,96 (d, *J* = 11,04 Hz, 1H), 2,30-2,61 (m, 2H). EM: calc. 506 (MH<sup>+</sup>), medido 506 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 4:

**(4R)-6-(((8aR)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazin-7-yl)methyl)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-yl-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo**

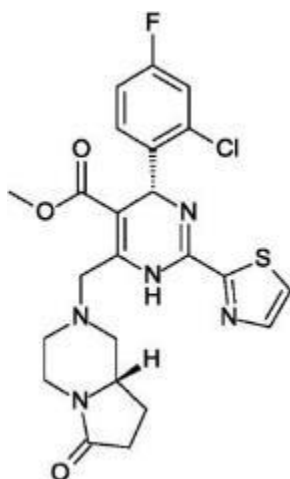


Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando (R)-4-N-Boc-2-hidroxi-metil-piperazina (número CAS: 278788-66-2, Bepfarm) en lugar de éster *tert*-butilico del ácido 3-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-carboxílico (compuesto E). Se obtuvo el ejemplo 4 como un sólido amarillo claro (20 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,92-8,00 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 3,26 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,78, 6,02 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,66, 2,64 Hz, 1H), 7,01-7,12 (m, 1H), 6,14-6,21 (m, 1H), 4,46 (t, *J* = 8,53 Hz, 1H), 4,18-4,26 (m, 1H), 4,08-4,18 (m, 1H), 3,97-4,08 (m, 2H), 3,82-3,93 (m, 1H), 3,53-3,67 (m, 3H), 3,34-3,40 (m, 1H), 3,08 (d, *J* = 10,54 Hz, 2H), 2,46-2,60 (m, 1H), 2,28-2,44 (m, 1H). EM: calc. 506 (MH<sup>+</sup>), medido 506 (MH<sup>+</sup>).

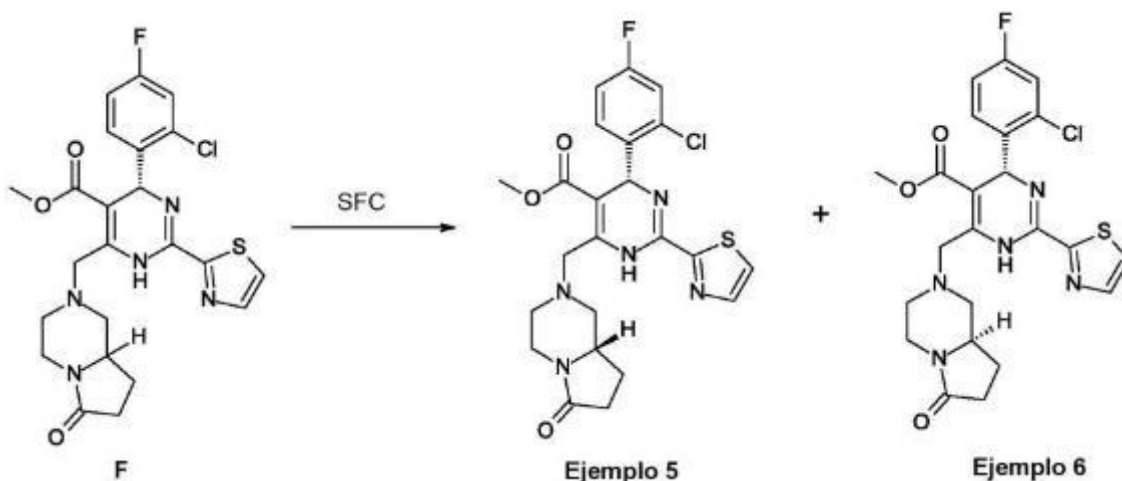
#### Ejemplo 5:

**(4R)-6-(((8aS)-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2-yl)methyl)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-yl-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo**





Se preparó el compuesto del título por separación quiral con SFC de (4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-[(6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (compuesto **F**). Se obtuvo el ejemplo **5** como un sólido amarillo claro (14 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,90-7,99 (m, 1H), 7,72-7,82 (m, 1H), 7,36-7,52 (m, 1H), 7,20-7,31 (m, 1H), 7,06 (td, *J* = 8,41, 2,76 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,18 (d, *J* = 17,07 Hz, 1H), 3,97-4,04 (m, 2H), 3,86-3,97 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,21 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H), 3,03-3,16 (m, 1H), 2,83-2,95 (m, 1H), 2,36-2,56 (m, 2H), 2,19-2,35 (m, 3H), 1,66-1,82 (m, 1H). EM: calc. 504 (MH<sup>+</sup>), medido 504 (MH<sup>+</sup>).

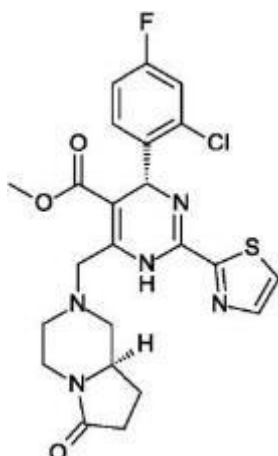


**Preparación de (4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-[(6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (compuesto **F**):**

Se preparó el compuesto **F** de forma análoga al ejemplo 1 usando hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona (número CAS: 117810-52-3, Bepharma; para su síntesis, consúltese: Alvaro G., Large C. *PCT Int. Appl.*, 2008090115) en lugar de hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**).

#### **Ejemplo 6:**

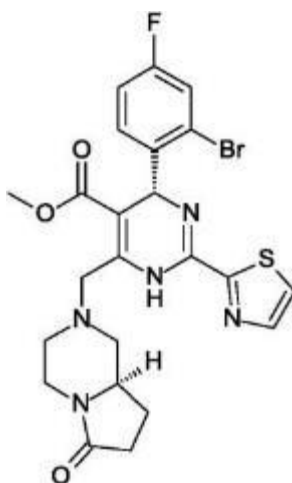
**(4*R*)-6-[[[(8*aR*)-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo**



Se preparó el compuesto del título por separación quiral con SFC de (4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-[[6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2-il]metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (compuesto F) en el ejemplo 5. Se obtuvo el ejemplo 6 como un sólido amarillo claro (14 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,87-8,01 (m, 1H), 7,71-7,81 (m, 1H), 7,36-7,49 (m, 1H), 7,19-7,29 (m, 1H), 7,06 (td, *J* = 8,41, 2,51 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,11-4,21 (m, 1H), 4,06 (dd, *J* = 12,55, 3,01 Hz, 1H), 3,95-4,02 (m, 1H), 3,89 (dtd, *J* = 10,73, 7,25, 7,25, 3,64 Hz, 1H), 3,53-3,65 (m, 3H), 3,01-3,19 (m, 3H), 2,33-2,54 (m, 3H), 2,22 (dddd, *J* = 13,08, 9,38, 7,65, 4,02 Hz, 1H), 2,12 (t, *J* = 10,92 Hz, 1H), 1,61-1,76 (m, 1H). EM: calc. 504 (MH<sup>+</sup>), medido 504 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 7:

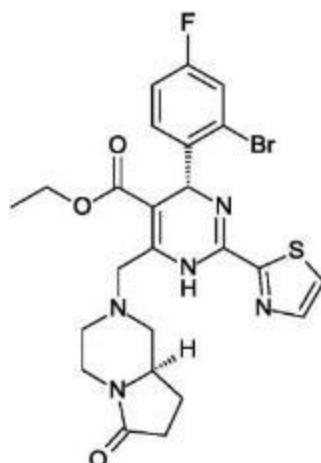
**(4R)-6-[[[(8aR)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo**



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando 2-bromo-4-fluorobenzaldehído y (8aR)-2,3,4,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrol[1,2-a]pirazin-6-ona (para su síntesis, consúltese: Tang P., *et al*, *PCT Int. Apl.*, 2012019426) en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído y hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto D). Se obtuvo el ejemplo 7 como un sólido amarillo claro (19 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,95 (d, *J* = 3,26 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,01 Hz, 1H), 7,35-7,48 (m, 2H), 7,11 (td, *J* = 8,41, 2,76 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,09-4,19 (m, 1H), 4,05 (dd, *J* = 12,80, 2,76 Hz, 1H), 3,93-4,01 (m, 1H), 3,89 (dtd, *J* = 10,63, 7,23, 7,23, 3,76 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,95-3,18 (m, 3H), 2,31-2,54 (m, 3H), 2,15-2,28 (m, 1H), 2,08 (t, *J* = 10,92 Hz, 1H), 1,61-1,75 (m, 1H). EM: calc. 548 (MH<sup>+</sup>), medido 548 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 8:

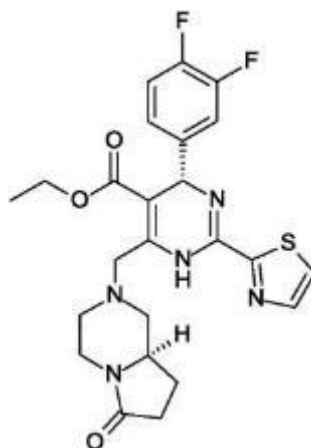
**(4R)-6-[[[(8aR)-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2-il]metil]-4-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo**



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando 2-bromo-4-fluorobenzaldehído, acetoacetato de etilo y (8aR)-2,3,4,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-6-ona (para su síntesis, consúltese: Tang P., *et al*, *PCT Int. Apl.*, 2012019426) en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído, acetoacetato de metilo y hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo 8 como un sólido amarillo claro (8 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,95 (d, *J* = 3,01 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,26 Hz, 1H), 7,36-7,53 (m, 2H), 7,12 (td, *J* = 8,34, 2,64 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,11-4,17 (m, 1H), 4,05 (q, *J* = 6,86 Hz, 2H), 3,97 (d, *J* = 16,81 Hz, 1H), 3,83-3,93 (m, 1H), 2,94-3,19 (m, 3H), 2,30-2,53 (m, 3H), 2,22 (ddd, *J* = 16,75, 12,86, 3,51 Hz, 1H), 2,07 (t, *J* = 10,67 Hz, 1H), 1,61-1,75 (m, 1H), 1,15 (t, *J* = 7,15 Hz, 3H). EM: calc. 562 (MH<sup>+</sup>), medido 562 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 9:

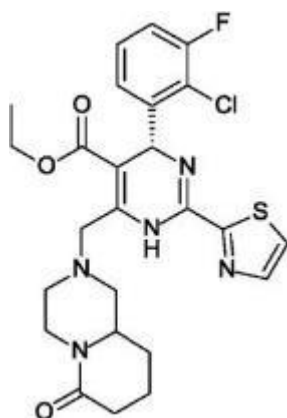
(4S)-6-[[[(8aR)-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2-il]metil]-4-(3,4-difluorofenil)-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando 3,4-difluorobenzaldehído, acetoacetato de etilo y (8aR)-2,3,4,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]pirazin-6-ona (para su síntesis, consúltese: Tang P., *et al*, *PCT Int. Apl.*, 2012019426) en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído, acetoacetato de metilo y hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo 9 como un sólido amarillo claro (11 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,94-8,05 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 3,01 Hz, 1H), 7,14-7,33 (m, 3H), 5,74 (s, 1H), 4,07-4,23 (m, 3H), 4,03 (dd, *J* = 13,05, 2,51 Hz, 1H), 3,83-3,94 (m, 2H), 3,09 (t, *J* = 12,55 Hz, 1H), 2,98 (d, *J* = 10,54 Hz, 2H), 2,28-2,52 (m, 3H), 2,20 (ddt, *J* = 17,00, 9,29, 3,80, 3,80 Hz, 1H), 2,05 (t, *J* = 10,92 Hz, 1H), 1,59-1,73 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,15 Hz, 3H). EM: calc. 502 (MH<sup>+</sup>), medido 502 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 10:

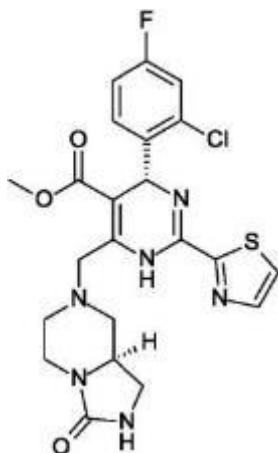
(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-6-[[[(6-oxo-3,4,7,8,9,9a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]metil]-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



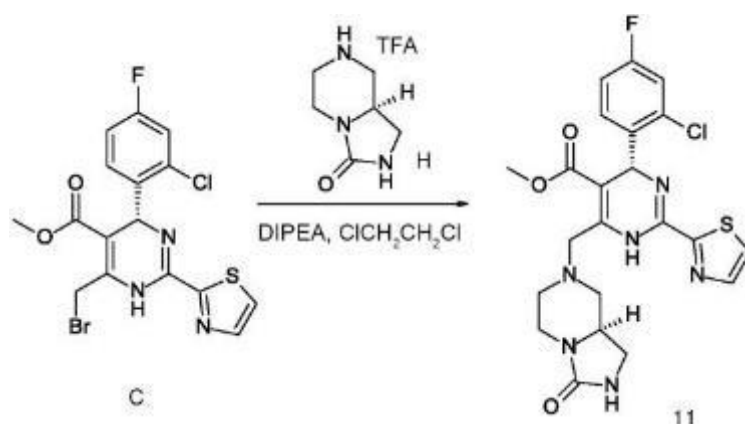
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando 2-cloro,3-fluorobenzaldehído, acetoacetato de etilo y sal de clorhidrato de 1,2,3,4,7,8,9,9a-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona (J & W Pharm Lab, número CAS: 151665-85-9; para su síntesis, consúltese: Ghelardini C. *et al. PCT Int. Apl.*, 2009103176) en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído, acetoacetato de metilo y hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto D). Se obtuvo el ejemplo 10 como un sólido amarillo claro (6 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) d ppm 8,02 (d, *J* = 3,26 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 3,26 Hz, 1H), 7,23-7,38 (m, 2H), 7,10-7,21 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,56-4,78 (m, 2H), 3,82-4,21 (m, 5H), 3,05-3,28 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 1,5-2,21 (m, 4H), 1,21 (m, 3H). EM: calc. 532 (MH<sup>+</sup>), medido 532 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 11:

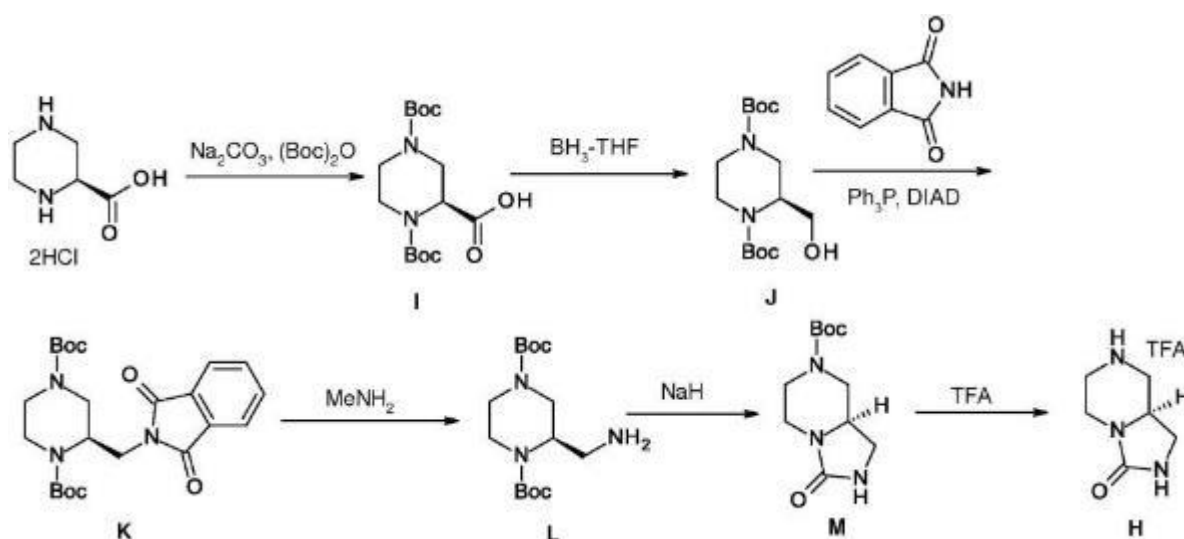
**(4R)-6-[[[(8aR)-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo**



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando (8aS)-2,5,6,7,8,8a-hexahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-3-ona (compuesto H) en lugar de hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto D). Se obtuvo el ejemplo 11 como un sólido amarillo claro (11 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) d ppm 7,93-8,01 (m, 1H), 7,72-7,81 (m, 1H), 7,38-7,49 (m, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,66, 2,64 Hz, 1H), 7,06 (td, *J* = 8,47, 2,64 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,04-4,17 (m, 1H), 3,95-4,02 (m, 1H), 3,89-3,95 (m, 1H), 3,84 (dd, *J* = 13,43, 2,38 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,53 (t, *J* = 8,91 Hz, 1H), 3,11-3,21 (m, 1H), 3,06 (dd, *J* = 9,41, 4,64 Hz, 1H), 2,92 (dd, *J* = 9,79, 1,51 Hz, 1H), 2,84 (dd, *J* = 11,17, 2,64 Hz, 1H), 2,38 (td, *J* = 11,67, 3,51 Hz, 1H), 2,19-2,29 (m, 1H). EM: calc. 505 (MH<sup>+</sup>), medido 505 (MH<sup>+</sup>).



Preparación de (8a*S*)-2,5,6,7,8,8a-hexahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-ona (compuesto H):



**Etap 1:** A una solución con agitación de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (118 g, 1,11 mol) en agua (600 ml) se le añadió sales de diclorhidrato de ácido (2*S*)-piperazina-2-carboxílico (30 g, 0,15 mol) a 25 °C, seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (112 g, 0,56 mol) y tetrahidrofurano (300 ml). A continuación, se agitó la mezcla durante 20 horas adicionales a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se extrajo la solución resultante con éter metil *tert*-butílico (200 ml) tres veces para eliminar las especies no polares. Se enfrió la capa acuosa por debajo de 0 °C y a continuación, se trató con HCl 3,0 M hasta pH de 2 a 3. A continuación, se extrajo con acetato de etilo (500 ml) tres veces. Se secó la capa orgánica combinada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y, a continuación, se filtró y concentró a vacío para dar el compuesto **I** (39 g).

**Etap 2:** A una solución del compuesto **I** (39 g, 0,12 mol) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió gota a gota complejo  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  (240 ml, 0,24 mol) a 0 °C bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ . A continuación, se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se calentó hasta reflujo durante 2~3 horas. Se desactivó la mezcla con MeOH (100 ml) a 0 °C y se concentró la solución obtenida a vacío. Se volvió a disolver el residuo en MeOH (200 ml) y se sometió a reflujo la solución durante de 3 a 4 horas. A continuación, se eliminó el disolvente para dar el producto en bruto (45 g). Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1 a 1:1) para dar el compuesto **J** (31 g).

**Etap 3:** A una solución del compuesto **J** (15 g, 47,41 mmol),  $\text{Ph}_3\text{P}$  (16,17 g, 61,63 mmol) y ftalimida (9,07 g, 61,63 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (230 ml) se le añadió una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (12,46 g, 61,63 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 10 °C bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ . A continuación, se agitó la mezcla durante 2 horas adicionales a 10 °C. Se desactivó la mezcla con HCl 1 N (100 ml) y, a continuación, se extrajo con EtOAc (300 ml). Se secó la capa orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y, a continuación, se concentró a vacío para dar el producto en bruto (50 g). Se trituró el producto en bruto con éter de petróleo/EtOAc (200 ml, v/v = 5:1) para obtener el producto en bruto (25 g) con la eliminación de óxido de trifenilfosfina y otras impurezas. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre sílice (éter de petróleo/EtOAc = 20:1) para obtener el producto **K** puro (12 g) como un sólido blanco y algo de compuesto **K** impuro (4 g).

**Etap 4:** A una solución con agitación del compuesto **K** (12 g, 26,9 mmol) en etanol (85 ml) se le añadió una

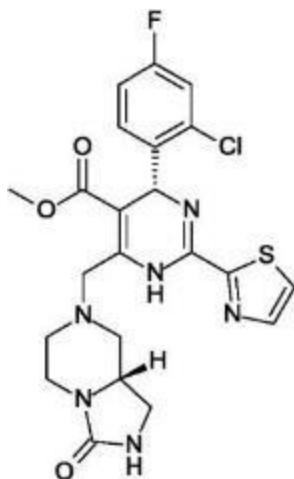
solución de alcohol de metilamina (85 ml) a temperatura ambiente. A continuación, se calentó la mezcla hasta reflujo durante 3 horas adicionales. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y, a continuación, se concentró. Se disolvió el residuo resultante en agua (50 ml), a continuación se acidificó a pH 3 con solución de HCl 1 N y, a continuación, se extrajo con éter metil-*terc*-butílico (50 ml) tres veces. Se ajustó el pH a 10 con NaOH sólido y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (150 ml) tres veces. Se secó y se filtró la capa orgánica, y se eliminó el disolvente bajo presión reducida para dar el compuesto **L** (6 g en bruto).

**Etapa 5:** A una suspensión con agitación de hidruro de sodio (1,0 g, 25 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió compuesto **L** (6 g, 19 mmol, en bruto) a 0 °C. A continuación, se calentó la mezcla hasta reflujo durante 2 horas. A continuación se añadió NaH adicional (1,0 g, 25 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente. Después de que se sometiera la mezcla de reacción a reflujo durante 1 hora, se desactivó la reacción con agua con hielo (100 ml) y, a continuación, se extrajo con EtOAc (300 ml). Se evaporó la capa orgánica a vacío para dar el producto en bruto (5 g). Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/MeOH = 200:1) para dar el compuesto **M** (2,2 g, 40 %).

**Etapa 6:** A una solución con agitación de compuesto **M** (2,2 g, 9,1 mmol) en 30 ml de diclorometano se le añadió gota a gota 10 ml de TLA. Después de que se agitara la mezcla de reacción durante 1 hora, se eliminó el disolvente a vacío para dar la sal del ácido trifluoroacético de (8a*S*)-2,5,6,7,8,8a-hexahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-ona (compuesto **H**) como un producto en bruto que se usó directamente sin purificación adicional.

#### Ejemplo 12:

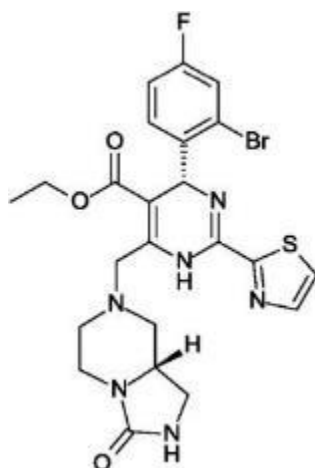
**(4*R*)-6-[[[(8a*S*)-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo**



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 11 usando ácido (2*R*)-piperazina-2-carboxílico en lugar de ácido (2*S*)-piperazina-2-carboxílico. Se obtuvo el ejemplo 12 como un sólido amarillo claro (13 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,91-8,01 (m, 1H), 7,71-7,81 (m, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,66, 6,15 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,66, 2,64 Hz, 1H), 7,05 (td, *J* = 8,41, 2,51 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,12 (d, *J* = 17,32 Hz, 1H), 3,95-4,05 (m, 1H), 3,91 (d, *J* = 17,32 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 13,18, 1,88 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,56-3,60 (m, 1H), 3,08-3,21 (m, 2H), 3,01 (dd, *J* = 10,79, 2,76 Hz, 1H), 2,74 (d, *J* = 11,29 Hz, 1H), 2,39 (t, *J* = 10,92 Hz, 1H), 2,24 (td, *J* = 11,67, 3,26 Hz, 1H). EM: calc. 505 (MH<sup>+</sup>), medido 505 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 13:

**(4*R*)-6-[[[(8a*S*)-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo**



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 11 usando 2-bromo-4-fluorobenzaldehído y acetoacetato de etilo en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído y acetoacetato de metilo. Se obtuvo el ejemplo 13 como un sólido amarillo claro (34 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) d ppm 7,91-8,02 (m, 1H), 7,78 (d, J = 3,01 Hz, 1H), 7,34-7,53 (m, 2H), 7,12 (td, J = 8,41, 2,76 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,15-4,31 (m, 1H), 3,93-4,13 (m, 4H), 3,76-3,89 (m, 1H), 3,61 (t, J = 8,91 Hz, 1H), 3,07-3,25 (m, 3H), 2,83-3,03 (m, 1H), 2,55 (s a., 1H), 2,40 (s a., 1H), 1,14 (t, J = 7,15 Hz, 3H). EM: calc. 563 (MH<sup>+</sup>), medido 563 (MH<sup>+</sup>).

#### 10 Ejemplo 14:

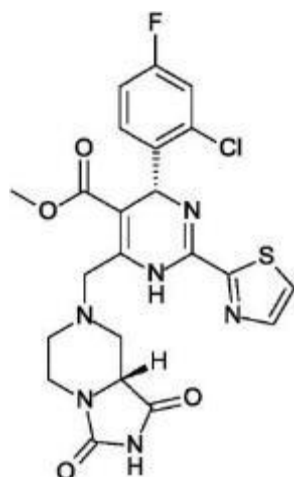
**(4R)-6-[[[(8aR)-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-7-il]metil]-4-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo**



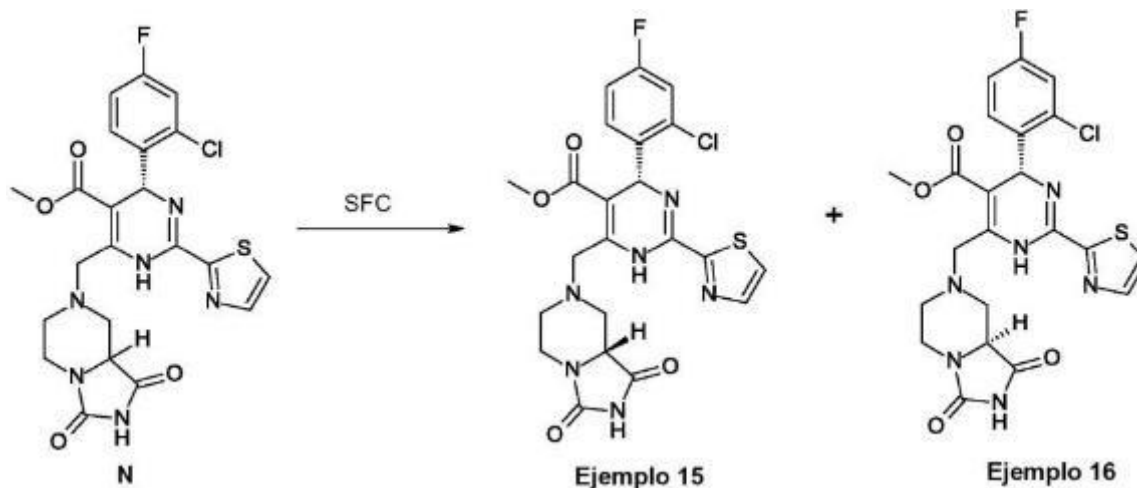
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 12 usando 2-bromo-4-fluorobenzaldehído y acetoacetato de etilo en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído y acetoacetato de metilo. Se obtuvo el ejemplo 14 como un sólido amarillo claro (34 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) d ppm 7,92-8,01 (m, 1H), 7,78 (d, J = 3,26 Hz, 1H), 7,35-7,56 (m, 2H), 7,12 (td, J = 8,41, 2,76 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,17-4,32 (m, 1H), 3,96-4,16 (m, 4H), 3,89 (dd, J = 13,55, 2,51 Hz, 1H), 3,49-3,64 (m, 1H), 3,17-3,28 (m, 1H), 2,97-3,17 (m, 3H), 2,31-2,68 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,15 Hz, 3H). EM: calc. 563 (MH<sup>+</sup>), medido 563 (MH<sup>+</sup>).

#### 25 Ejemplo 15:

**(4R)-6-[[[(8aR)-1,3-dioxo-5,6,8,8a-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo**



Se preparó el compuesto del título por separación quiral con SFC de (4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-[(1,3-dioxo-5,6,8,8a-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-7-il)metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (compuesto **N**). Se obtuvo el ejemplo **15** como un sólido amarillo (11 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,89-7,97 (m, 1H), 7,71-7,81 (m, 1H), 7,38-7,53 (m, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,78, 2,76 Hz, 1H), 7,07 (td, *J* = 8,41, 2,76 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,28-4,40 (m, 1H), 4,15-4,26 (m, 1H), 3,92-4,07 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,36 (d, *J* = 4,77 Hz, 1H), 3,20-3,29 (m, 1H), 2,78-2,86 (m, 1H), 2,42 (t, *J* = 11,17 Hz, 1H), 2,29 (td, *J* = 11,86, 3,64 Hz, 1H). EM: calc. 519 (MH<sup>+</sup>), medido 519 (MH<sup>+</sup>).



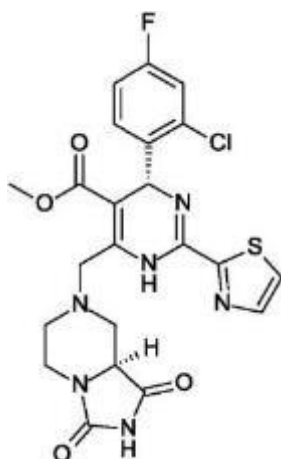
**Preparación de (4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-[(1,3-dioxo-5,6,8,8a-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-7-il)metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (compuesto **N**):**

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando 6,7,8,8a-tetrahidro-5*H*-imidazo[1,5-a]pirazina-1,3-diona (para su síntesis, consúltese: el documento WO2010/23480) en lugar de hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**).

**Ejemplo 16:**

**(4*R*)-6-[[[(8*S*)-1,3-dioxo-5,6,8,8a-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo**

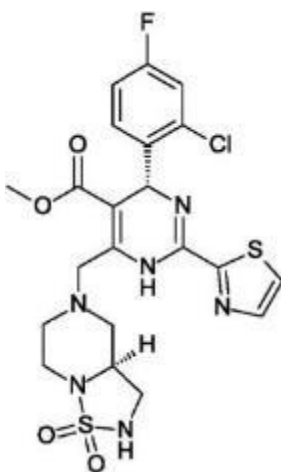




Se preparó el compuesto del título por separación quiral con SFC de (4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-[(1,3-dioxo-5,6,8,8a-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-7-il)metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (compuesto **N**) en el ejemplo 15. Se obtuvo el ejemplo 16 como un sólido amarillo (10 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,90-7,97 (m, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,26 Hz, 1H), 7,37-7,49 (m, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,78, 2,76 Hz, 1H), 7,06 (td, *J* = 8,41, 2,76 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,24-4,36 (m, 1H), 4,13-4,22 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 13,43, 2,89 Hz, 1H), 3,98-4,06 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,27 (td, *J* = 12,67, 3,76 Hz, 1H), 3,18 (dd, *J* = 11,04, 4,27 Hz, 1H), 2,97-3,04 (m, 1H), 2,44 (td, *J* = 11,80, 3,76 Hz, 1H), 2,29 (t, *J* = 11,17 Hz, 1H). EM: calc. 519 (MH<sup>+</sup>), medido 519 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 17:

(4*R*)-6-[[[(3*aS*)-1,1-dioxo-2,3,3*a*,4,6,7-hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazin-5-il)metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo



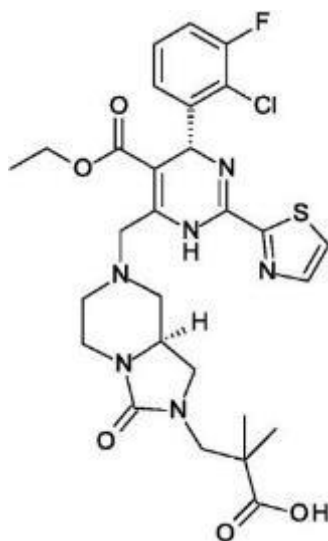
Se preparó el compuesto del título por separación quiral con SFC de (4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-[(1,1-dioxo-2,3,3*a*,4,6,7-hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazin-5-il)metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (compuesto **O**). Se obtuvo el ejemplo 17 como un sólido amarillo (14 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,93-8,00 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 3,01 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,78, 6,02 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,66, 2,64 Hz, 1H), 7,06 (td, *J* = 8,41, 2,76 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,12-4,26 (m, 1H), 3,97-4,10 (m, 1H), 3,58-3,70 (m, 4H), 3,42-3,55 (m, 2H), 3,03-3,20 (m, 4H), 2,63-2,76 (m, 1H), 2,42 (t, *J* = 10,54 Hz, 1H). EM: calc. 541 (MH<sup>+</sup>), medido 541 (MH<sup>+</sup>).



Se preparó el compuesto del título por separación quiral con SFC de (4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-[[1,1-dioxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazin-5-il)metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (compuesto **O**) en el ejemplo 17. Se obtuvo el ejemplo 18 como un sólido amarillo (28 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,97 (d, *J* = 3,26 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 3,26 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,78, 6,02 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,78, 2,51 Hz, 1H), 7,07 (td, *J* = 8,41, 2,76 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,32 (d, *J* = 16,81 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 16,81 Hz, 1H), 3,67-3,81 (m, 1H), 3,58-3,66 (m, 3H), 3,46-3,58 (m, 2H), 3,29-3,31 (m, 1H), 3,23 (dd, *J* = 9,79, 8,78 Hz, 1H), 3,02-3,19 (m, 2H), 2,69 (q, *J* = 10,79 Hz, 2H). EM: calc. 541 (MH<sup>+</sup>), medido 541 (MH<sup>+</sup>).

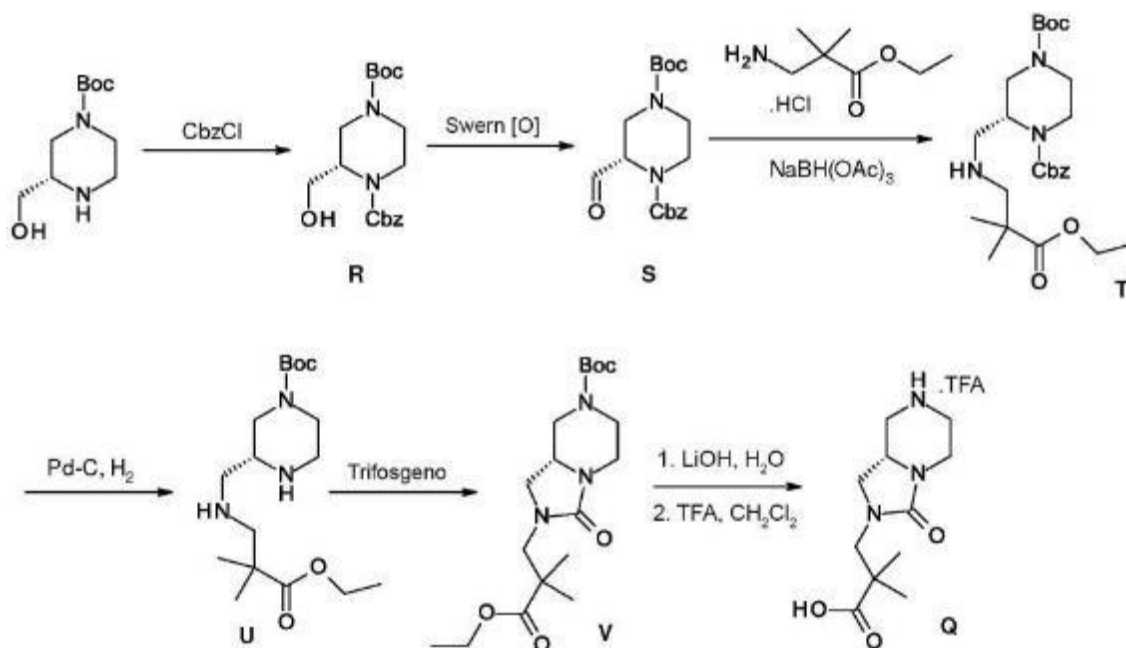
10 **Ejemplo 19:**

**Ácido 3-[(8*aS*)-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico**



15 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando 2-cloro,3-fluorobenzaldehído, acetoacetato de etilo y ácido 3-[(8*aS*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8*a*-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (compuesto **Q**) en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído, acetoacetato de metilo y hexahidro-pirazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo 19 como un sólido amarillo claro (12 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,92-8,02 (m, 1H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,21-7,36 (m, 2H), 7,10-7,21 (m, 1H), 6,19-6,28 (m, 1H), 3,99-4,14 (m, 3H), 3,81-3,96 (m, 3H), 3,47-3,56 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 1H), 3,27-3,32 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,07-3,14 (m, 1H), 2,79-2,96 (m, 2H), 2,30-2,41 (m, 1H), 2,13-2,23 (m, 1H), 1,20 (d, *J* = 2,76 Hz, 6H), 1,13 (m, 3H). EM: calc. 619 (MH<sup>+</sup>), medido 619 (MH<sup>+</sup>).

25 **Preparación de ácido 3-[(8*aS*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8*a*-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (compuesto **Q**):**



**Etapa 1:** A una solución con agitación de (*R*)-4-*N*-Boc-2-hidroximetil-piperazina (número CAS: 314741-40-7, Bepham; para su síntesis, consúltese: Gao H., Renslo A. R. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8591-8592) (6 g, 27,8 mmol) en NaHCO<sub>3</sub> saturado (45 ml) y EtOAc (45 ml) se le añadió cloroforniato de bencilo (7,13 g, 41,7 mmol) gota a gota a 0 °C. A continuación, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 horas. Se diluyó la reacción con EtOAc (60 ml) y se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (35 ml). Se secó la capa orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró la solución para dar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre sílice (éter de petróleo: EtOAc = 10:1 a 1:1) para dar el compuesto **R** (6,7 g).

**Etapa 2:** A una solución con agitación de cloruro de oxalilo (3,64 g, 28,65 mmol) en diclorometano anhidro (80 ml) a -78 °C se le añadió dimetilsulfóxido (4,47 g, 57,3 mmol) gota a gota. Después de 10 minutos, se le añadió gota a gota una solución de compuesto **R** (6,7 g, 19,1 mmol) en diclorometano (20 ml). Después de que se agitara la mezcla durante 30 minutos a -78 °C, se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (14,78 g, 114,6 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Después de que se calentara lentamente la mezcla de reacción hasta 0 °C durante 30 minutos, se diluyó con diclorometano (80 ml), se lavó con ácido cítrico acuoso al 5% (10 ml), salmuera y, a continuación, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración, se concentró la mezcla a vacío para obtener el producto **S** en bruto (7 g).

**Etapa 3:** A una solución con agitación de sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo (3,4 g, 18,6 mmol) en DCM anhidro (100 ml) se le añadió DIPEA (2,6 g, 27,3 mmol) a temperatura ambiente. A continuación, se le añadió el compuesto **S** (7 g, 20 mmol), seguido de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (6,3 g, 29,8 mmol) y AcOH (1,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se le añadió agua (100 ml) y se extrajo la mezcla con DCM (100 ml). Se secó la capa orgánica y se concentró a vacío hasta sequedad para dar el compuesto **T** en bruto (7,3 g).

**Etapa 4:** A la solución del compuesto **T** (3,3 g, 6,9 mmol) en EtOH (100 ml) se le añadió Pd/C (1 g). A continuación, se agitó la mezcla a 50 °C durante 3 horas bajo atmósfera de hidrógeno (50 Psi). Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a vacío para obtener el compuesto **U** (1,8 g).

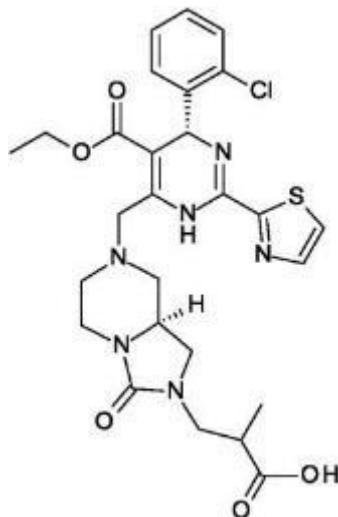
**Etapa 5:** A la solución del compuesto **U** (1,8 g, 5,24 mmol) en diclorometano anhidro (60 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (3,4 g, 26,2 mmol) a 0 °C. A continuación, se le añadió trifosgeno (783 mg, 2,62 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla a 10 °C-15 °C durante 16 horas. Se le añadió agua (50 ml) y se extrajo la mezcla con diclorometano (60 ml), y, a continuación, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente a vacío para dar el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre sílice (éter de petróleo: EtOAc = 5:1 a 1:1) para obtener el compuesto **V** (1,3 g).

**Etapa 6:** A una solución con agitación del compuesto **V** (240 mg, 0,64 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una solución de LiOH·H<sub>2</sub>O (215 mg, 5,10 mmol) en H<sub>2</sub>O (1 ml) a temperatura ambiente. Después de que se agitara la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se acidificó a pH de 3 a 4 con HCl 1 N a 0 °C. A continuación, se concentró la mezcla y se secó de manera azeotrópica con tolueno para dar el producto en bruto, que se disolvió en diclorometano (2 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente. Después

de que se agitara la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se eliminó el disolvente a vacío para dar ácido 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (compuesto **Q**) que se usó directamente.

5 **Ejemplo 20:**

**Ácido 3-[(8aS)-7-[[[4R]-4-(2-clorofenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2-metil-propanoico**



10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo **19** usando 2-clorobenzaldehído y sal de clorhidrato de 3-amino-2-metil-propanoato de metilo (compuesto **W**) en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído y sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo. Se obtuvo el ejemplo **20** como un sólido amarillo claro (20 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,96 (d, *J* = 3,01 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 3,01 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,78 Hz, 2H), 7,14-7,36 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 3,97-4,16 (m, 3H), 3,79-3,97 (m, 3H), 3,43-3,59 (m, 2H), 3,26-3,43 (m, 2H), 3,05-3,26 (m, 2H), 2,80-2,99 (m, 2H), 2,65-2,80 (m, 1H), 2,35 (t, *J* = 10,79 Hz, 1H), 2,19 (q, *J* = 10,46 Hz, 1H), 1,06-1,24 (m, 5H). EM: calc. 587 (MH<sup>+</sup>), medido 587 (MH<sup>+</sup>).

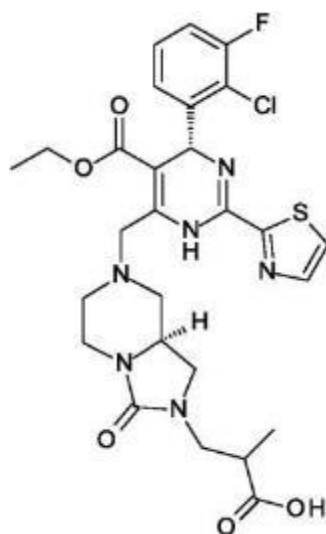
20 **Preparación de sal de clorhidrato de 3-amino-2-metil-propanoato de metilo (compuesto W):**



25 A la solución de ácido DL-3-aminoisobutírico (número CAS: 144-90-1, Aldrich) (2,7 g, 26,4 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió SOCl<sub>2</sub> (6,17 g, 52,8 mmol) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Se sometió la reacción a reflujo durante 18 horas. Se eliminó el disolvente a vacío para dar el compuesto **W** en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa.

30 **Ejemplo 21:**

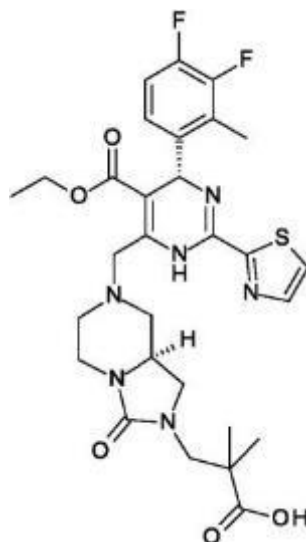
**Ácido 3-[(8aS)-7-[[[4R]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2-metil-propanoico**



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo **19** usando sal de clorhidrato de 3-amino-2-metilpropanoato de metilo (compuesto **W**) en lugar de sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetilpropanoato de etilo. Se obtuvo el ejemplo **21** como un sólido amarillo claro (10 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,96 (d, *J* = 3,26 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,26 Hz, 1H), 7,21-7,36 (m, 2H), 7,10-7,21 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,98-4,17 (m, 3H), 3,79-3,98 (m, 3H), 3,42-3,58 (m, 2H), 3,24-3,42 (m, 2H), 3,08-3,24 (m, 2H), 2,79-2,96 (m, 2H), 2,73 (ddt, *J* = 10,63, 7,00, 3,73, 3,73 Hz, 1H), 2,30-2,43 (m, 1H), 2,13-2,27 (m, 1H), 1,08-1,24 (m, 5H). EM: calc. 605 (MH<sup>+</sup>), medido 605 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 22:

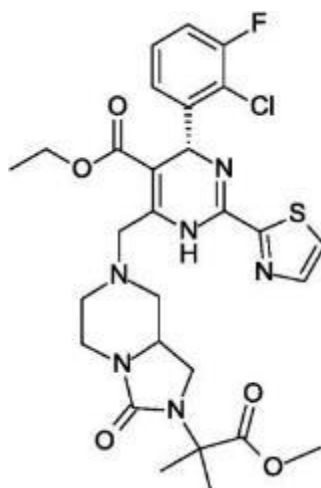
**Ácido 3-[(8*S*)-7-[[[(4*S*)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetilpropanoico**



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo **19** usando 2-metil-3,4-difluorobenzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído. Se obtuvo el ejemplo **22** como un sólido amarillo claro (2 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,88-8,00 (m, 1H), 7,69-7,80 (m, 1H), 6,95-7,13 (m, 2H), 5,88-5,99 (m, 1H), 4,03-4,16 (m, 2H), 3,79-3,97 (m, 3H), 3,47-3,54 (m, 1H), 3,36-3,44 (m, 2H), 3,28-3,31 (m, 1H), 3,07-3,24 (m, 2H), 2,76-2,94 (m, 2H), 2,57 (d, *J* = 2,26 Hz, 3H), 2,31-2,42 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 1H), 1,10-1,24 (m, 9H). EM: calc. 617 (MH<sup>+</sup>), medido 617 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 23:

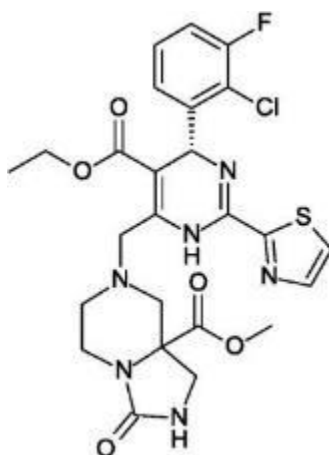
**(4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-6-[[[2-(2-metoxi-1,1-dimetil-2-oxo-etil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo**



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo **19** usando sal de clorhidrato de 3-amino-2-metilpropanoato de metilo en lugar de sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetilpropanoato de etilo. Se obtuvo el ejemplo **23** como un sólido amarillo claro (4 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7,94-8,03 (m, 1H), 7,72-7,82 (m, 1H), 7,22-7,38 (m, 2H), 7,11-7,20 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,10-4,22 (m, 1H), 3,85-4,02 (m, 2H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,74 (d,  $J = 1,00$  Hz, 2H), 3,59-3,71 (m, 1H), 3,12-3,30 (m, 2H), 2,76-3,03 (m, 2H), 2,20-2,52 (m, 2H), 1,50 (t,  $J = 7,78$  Hz, 6H), 1,14 (t,  $J = 7,03$  Hz, 3H). EM: calc. 619 ( $\text{MH}^+$ ), medido 619 ( $\text{MH}^+$ ).

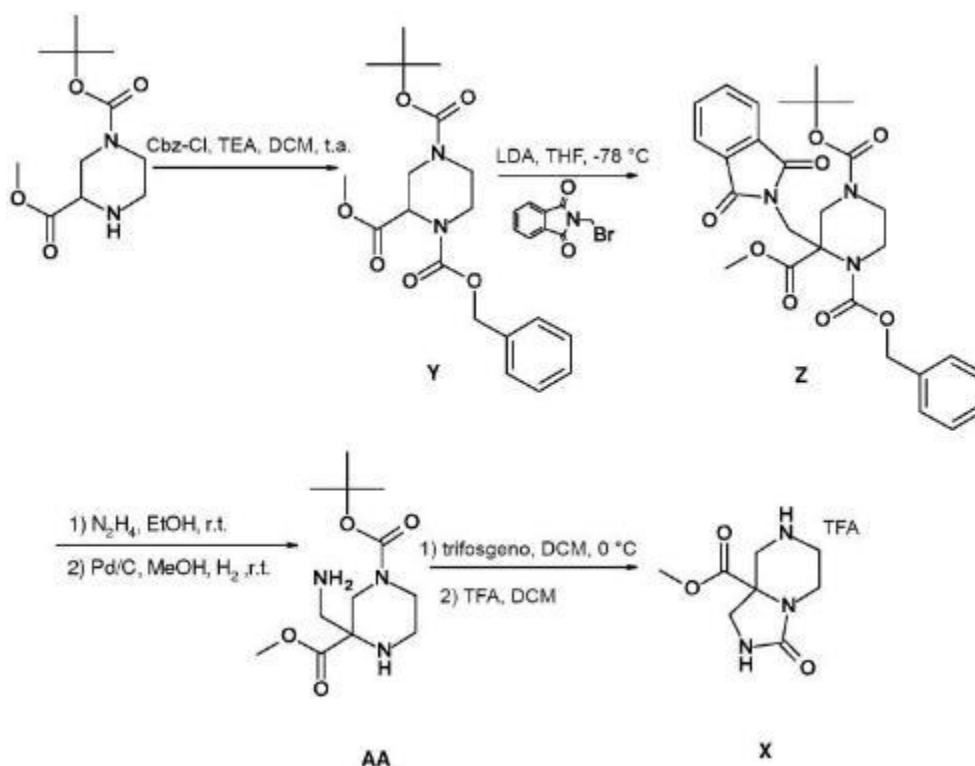
10 **Ejemplo 24:**

**7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-2,5,6,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8a-carboxilato de metilo**



15 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo **1** usando 2-cloro,3-fluorobenzaldehído, acetoacetato de etilo y 3-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazina-8a-carboxilato de metilo (compuesto **X**) en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído, acetoacetato de metilo y hexahidro-pirazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **24** como un sólido amarillo claro (5 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7,96 (d,  $J = 3,26$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 3,26$  Hz, 1H), 7,27-7,35 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,97-4,14 (m, 3H), 3,87-3,95 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,46 (d,  $J = 9,79$  Hz, 2H), 3,35-3,42 (m, 2H), 2,87-2,99 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,29-2,42 (m, 1H), 1,12 (t,  $J = 7,15$  Hz, 3H). EM: calc. 577 ( $\text{MH}^+$ ), medido 577 ( $\text{MH}^+$ ).

25 **Preparación de 3-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazina-8a-carboxilato de metilo (compuesto X):**



**Etapa 1:** Se disolvió éster 3-metílico éster 1-*terc*-butílico del ácido piperazina-1,3-dicarboxílico (244 mg, 1,0 mmol) en 5 ml de diclorometano, seguido de una adición secuencial de TEA (202 mg, 2,0 mmol) y clorocarbato de bencilo (170 mg, 1,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de que se agitara la reacción durante 1 hora, se diluyó con diclorometano y, a continuación, se lavó con agua y salmuera. Se concentró el disolvente para dar el compuesto **Y** en bruto, que se usó directamente sin purificación adicional.

**Etapa 2:** Se disolvió éster 2-metílico éster 4-*terc*-butílico éster 1-bencilico del ácido piperazina-1,2,4-tricarboxílico (compuesto **Y**) de la etapa anterior en 5 ml de THF a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; a continuación, se le añadió gota a gota LDA (2 M, 1 ml, 2 mmol). Después de que se agitara la mezcla de reacción durante 2 horas a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se le añadió 2-bromometil-isoindol-1,3-diona (239 mg, 1 mmol) en 2 ml de THF. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío y se trituró el residuo con éter de petróleo. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con agua y, a continuación, se secó a vacío para dar el compuesto **Z**.

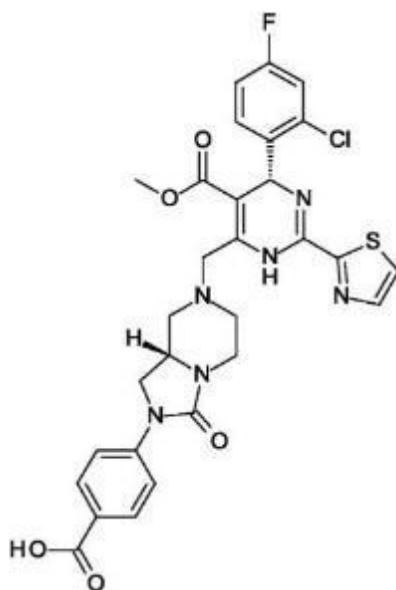
**Etapa 3:** Se disolvió éster 2-metílico éster 4-*terc*-butílico éster 1-bencilico del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-piperazina-1,2,4-tricarboxílico (compuesto **Z**) de la etapa 2 en 3 ml de EtOH y 1 ml de solución de  $\text{N}_2\text{H}_4$ . Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se separó el sólido por filtración y se concentró el filtrado a vacío. Se disolvió el aceite en bruto en 10 ml de MeOH y se agitó con 50 mg de Pd/C bajo atmósfera de  $\text{H}_2$  durante la noche. Después de la filtración, se concentró el disolvente a vacío para dar 100 mg de compuesto **AA** en bruto como un aceite, que se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

**Etapa 4:** Se disolvió éster 3-metílico éster 1-*terc*-butílico del ácido 3-aminometil-piperazina-1,3-dicarboxílico (compuesto **AA**) de la etapa 3 en 4 ml de diclorometano y 1 ml de DIPEA; a continuación, se le añadió trifosgeno (108 mg, 0,36 mmol) a temperatura ambiente. Después de que se agitara la mezcla de reacción durante 30 minutos, se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en 3 ml de diclorometano y 1 ml de TFA. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente, y se eliminó el disolvente a vacío para dar el compuesto **X** en bruto que se usó directamente sin purificación adicional.

#### Ejemplo 25:

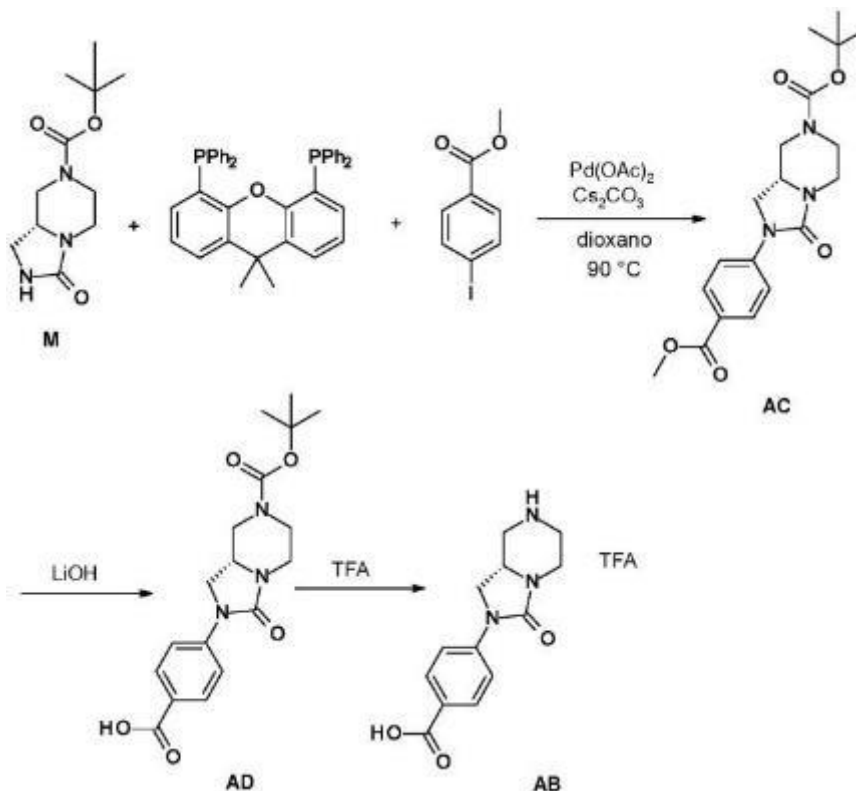
**Éster metílico del ácido (R)-6-[(S)-2-(4-carboxi-fenil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico**





Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando ácido 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]benzoico (compuesto **AB**) en lugar de hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **25** como un sólido amarillo claro (45 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) d ppm 7,93-8,06 (m, 3H), 7,79 (d, 1H), 7,64-7,75 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,22 (d, 1H), 3,95-4,15 (m, 4H), 3,53-3,66 (m, 4H), 3,29 (d, 1H), 3,09 (d, 2H), 3,03-3,17 (m, 2H), 2,50-2,63 (m, 1H), 2,35 (s. a., 1H). EM: calc. 625 (MH<sup>+</sup>), medido 625 (MH<sup>+</sup>).

10 **Preparación de ácido 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]benzoico (compuesto **AB**):**



15 **Etapla 1:** Se desgasificó una mezcla de (8aR)-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-7-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto **M**, 200 mg, 0,83 mmol), Xantphos (46 mg, 0,08 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (378 mg, 1,16 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (18 mg, 0,08 mmol) y éster metílico del ácido 4-yodo-benzoico (282 mg, 1,08 mmol) en dioxano (6 ml) con atmósfera de argón tres veces. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos bajo atmósfera de

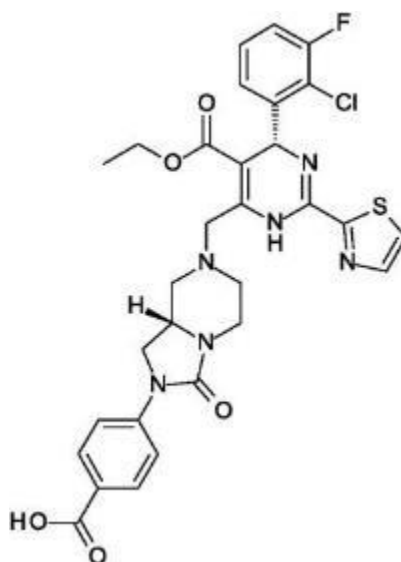
argón y, a continuación, se calentó a 90 °C durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc (20 ml) y se filtró a través de celite. Se concentró el filtrado y se purificó en gel de sílice para dar el compuesto **AC** (240 mg).

5 **Etapa 2:** A una solución del compuesto **AC** (240 mg, 0,64 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una solución de LiOH H<sub>2</sub>O (215 mg, 5,10 mmol) en H<sub>2</sub>O (1 ml) a temperatura ambiente. Después de que se agitara la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se acidificó a pH de 3 a 4 con HCl 1 N a 0 °C. A continuación, se concentró la mezcla y se secó de manera azeotrópica con tolueno para dar el compuesto **AD** (231 mg) que se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **Etapa 3:** A una solución de compuesto **AD** (231 mg, 0,64 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora; a continuación, se concentró para dar ácido metil 4-(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il)benzoico (compuesto **AB**) (240 mg).

15 **Ejemplo 26:**

**Éster etílico del ácido (R)-6-[(S)-2-(4-carboxi-fenil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico**

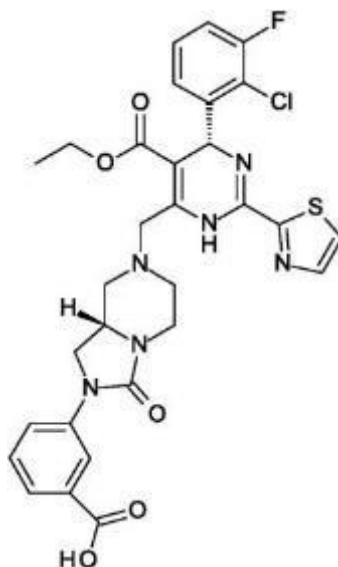


20 Se preparó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo **25** usando 2-cloro,3-fluorobenzaldehído y acetoacetato de etilo en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído y acetoacetato de metilo. Se obtuvo el ejemplo **26** como un sólido amarillo claro (76 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,85-7,96 (m, 3H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,08-7,19 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,02-4,16 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,57-3,73 (m, 3H), 3,36-3,49 (m, 1H), 3,02-3,16 (m, 2H), 0,95-1,08 (m, 3H). EM: calc. 639 (MH<sup>+</sup>), medido 639 (MH<sup>+</sup>).

25

**Ejemplo 27:**

30 **Éster etílico del ácido (R)-6-[(S)-2-(4-carboxi-fenil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico**



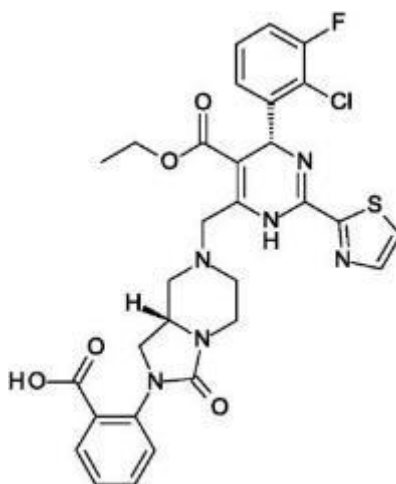
5 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo **25** usando 2-cloro,3-fluorobenzaldehído, acetoacetato de etilo y ácido 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]benzoico (compuesto **AE**) en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído, acetoacetato de metilo y ácido 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]benzoico (compuesto **AB**). Se obtuvo el ejemplo **27** como un sólido amarillo claro (20 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,11 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,75-7,82 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,07-7,17 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,34-4,45 (m, 1H), 4,15-4,25 (m, 1H), 4,01-4,13 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,52-3,67 (m, 3H), 3,36-3,46 (m, 1H), 3,02-3,16 (m, 2H), 1,01 (m, 3H). EM: calc. 639 (MH<sup>+</sup>), medido 639 (MH<sup>+</sup>).

**Preparación de ácido 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]benzoico (compuesto AE):**

15 Se preparó el compuesto **AE** de forma análoga al compuesto **AB** en el ejemplo **25** usando éster metílico del ácido 3-yodo-benzoico en lugar de éster metílico del ácido 4-yodo-benzoico.

**Ejemplo 28:**

20 **Éster etílico del ácido (R)-6-[(S)-2-(4-carboxi-fenil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico**



25 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo **25** usando 2-cloro,3-fluorobenzaldehído y acetoacetato de etilo y ácido 2-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]benzoico (compuesto **AF**) en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído y acetoacetato de metilo y ácido 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]benzoico (compuesto **AB**). Se obtuvo el ejemplo **28** como un sólido amarillo claro (95 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,83-7,93 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,24-7,35 (m, 4H), 7,08-7,19 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,20-4,29 (m, 1H), 4,06-4,11 (m, 1H), 3,92-4,04 (m, 3H),

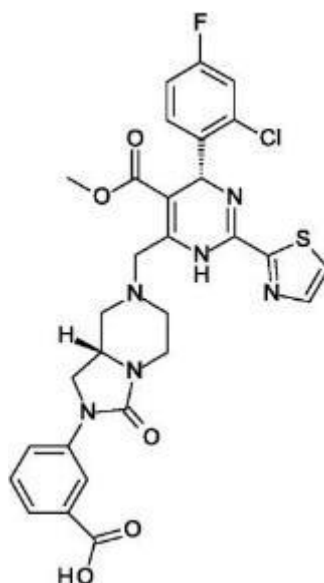
3,65 (d, 2H), 3,29-3,55 (m, 3H), 3,13 (m, 1H), 1,02 (m, 3H). EM: calc. 639 (MH<sup>+</sup>), medido 639 (MH<sup>+</sup>).

**Preparación de ácido 2-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]benzoico (compuesto AF):**

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al compuesto **AB** en el ejemplo **25** usando éster metílico del ácido 2-yodo-benzoico en lugar de éster metílico del ácido 4-yodo-benzoico.

**Ejemplo 29:**

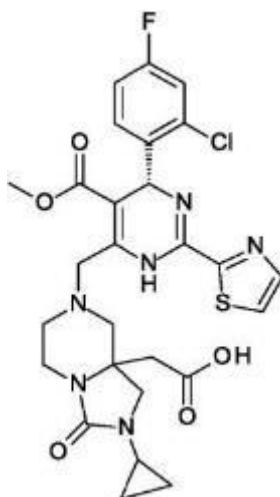
**Éster metílico del ácido (R)-6-[(S)-2-(4-carboxi-fenil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico**



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo **25** usando ácido 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]benzoico (compuesto **AE**) en lugar de ácido 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]benzoico (compuesto **AB**). Se obtuvo el ejemplo **29** como un sólido amarillo claro (220 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,20-8,26 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,85-7,96 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,55-4,63 (m, 1H), 4,36 (dm, 1H), 4,13-4,29 (m, 2H), 3,72-3,90 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,51-3,61 (m, 1H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,26-3,31 (m, 1H). EM: calc. 625 (MH<sup>+</sup>), medido 625 (MH<sup>+</sup>).

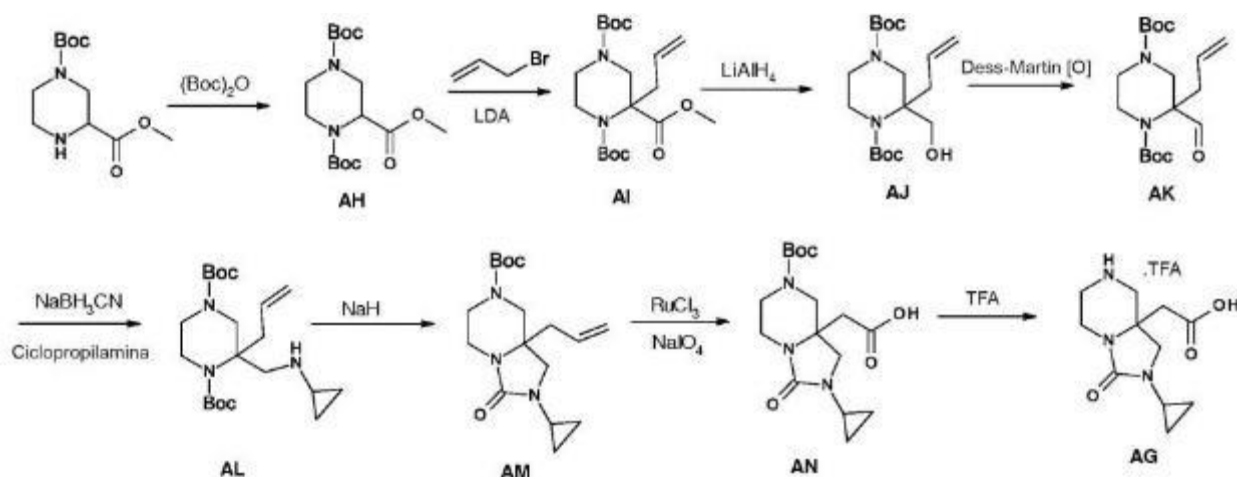
**Ejemplo 30:**

**Ácido 2-[7-[(4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-ciclopropil-3-oxo-1,5,6,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-8a-il]acético**



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando ácido 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]benzoico (compuesto **AG**) en lugar de hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **30** como un sólido amarillo claro (48 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,93 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 6,1, 8,7 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,14 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 3,85-3,71 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,46 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,30-3,15 (m, 3H), 3,06 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,95-2,82 (m, 2H), 2,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,39-2,29 (m, 1H), 2,22 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 0,83-0,53 (m, 4H). EM: calc. 604 (MH<sup>+</sup>), medido 604 (MH<sup>+</sup>).

10 **Preparación de ácido 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]benzoico (compuesto AG):**



15 **Etapa 1:** A una solución de éster 3-metílico éster 1-*terc*-butílico del ácido piperazina-1,3-dicarboxílico (10,6 g, 43 mmol) en 250 ml de diclorometano se le añadió (Boc)<sub>2</sub>O (19 g, 86 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente y, a continuación, se desactivó con agua y, a continuación, se extrajo con diclorometano. Después de que se secura la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por cromatografía en columna con gel de sílice para dar el compuesto **AH** (rendimiento 13,6 g, 92 %).

20 **Etapa 2:** A una solución de compuesto **AH** (13,4 g, 38,9 mmol) en 200 ml de THF anhidro se le añadió LDA recién preparada (2 M en THF, 38 ml) a -78 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a -78 °C y, a continuación, se calentó hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla a -78 °C y se le añadió una solución de bromuro de alilo (6,7 ml, 77,9 mmol) en 10 ml de THF. Después de que se calentara la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitara durante la noche, se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna con gel de sílice para dar el compuesto **AI** (rendimiento 13,6 g, 91 %).

30 **Etapa 3:** A una solución del compuesto **AI** (1,0 g, 2,6 mmol) en 20 ml de THF anhidro se le añadió LAH (2 M en THF, 1,3 ml) a -78 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a -78 °C y, a continuación, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se le añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de 1 hora, se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por cromatografía en columna con gel de sílice para dar el compuesto **AJ** (rendimiento 0,7 g, 75 %).

35 **Etapa 4:** A una solución del compuesto **AJ** (3 g, 8,4 mmol) en 50 ml de diclorometano anhidro se le añadió peryodinano de Dess-Martin (6 g, 14,1 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente y, a continuación, se desactivó con agua. Se extrajo el filtrado con diclorometano y, a continuación, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró el filtrado para dar el compuesto **AK** sin purificación adicional.

40 **Etapa 5:** A una solución con agitación del compuesto **AK** (1,5 g, 4,2 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió sucesivamente ácido acético y ciclopropilamina (0,29 ml, 4,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente; a continuación, se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (520 mg, 8,4 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se desactivó la mezcla de reacción con NH<sub>4</sub>Cl saturado. A continuación, se le añadió agua (20 ml) seguido de diclorometano (40 ml). Se separó la capa orgánica y, a continuación, se lavó con salmuera, y, a continuación, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se concentró el filtrado para dar el compuesto **AL** sin purificación adicional.

50 **Etapa 6:** A una solución del compuesto **AL** (1,5 g, 3,8 mmol) en 20 ml de THF anhidro se le añadió NaH (0,26 g, 9,4 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 85 °C. A continuación, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se desactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre

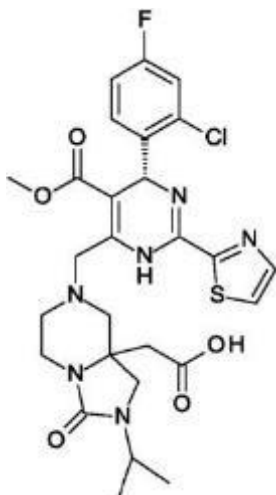
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y, a continuación, se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna con gel de sílice para dar el compuesto **AM** (rendimiento 1,0 g, 82 %).

**Etapa 7:** A una solución del compuesto **AM** (700 mg, 2,2 mmol) en H<sub>2</sub>O (1 ml) y CH<sub>3</sub>CN (6 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió RuCl<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (18 mg, 0,086 mmol), seguido de NaIO<sub>4</sub> (2,7 g, 12,6 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con agua y éter etílico, se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó la almohadilla con éter etílico. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el compuesto **AN** (rendimiento 450 mg, 60 %).

**Etapa 8:** A una solución del compuesto **AN** (600 mg, 1,76 mmol) en diclorometano (8 ml) se le añadió TFA (2 ml) a 0 °C. Después de que se agitara la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente, se concentró para dar el compuesto **AG** sin purificación adicional.

### Ejemplo 31:

**Ácido** 2-[7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-isopropil-3-oxo-1,5,6,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-8a-il]acético



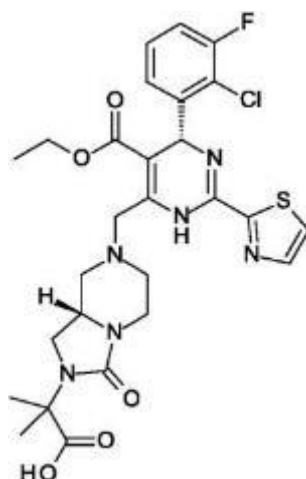
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo **30** usando ácido 2-(2-isopropil-3-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazin-8a-il)acético (compuesto **AO**) en lugar de ácido 4-[(8a*S*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]benzoico (compuesto **AG**). Se obtuvo el ejemplo **31** como un sólido amarillo claro (8 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,94 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 6,0, 8,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,11-7,02 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,18-4,04 (m, 2H), 3,79 (d, *J* = 16,6 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,47 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,20 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,09 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,90 (d, *J* = 15,6 Hz, 2H), 2,38-2,12 (m, 3H), 1,18 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). EM: calc. 606 (MH<sup>+</sup>), medido 606 (MH<sup>+</sup>).

**Preparación de ácido** 2-(2-isopropil-3-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazin-8a-il)acético (compuesto **AO**):

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al compuesto **AG** en el ejemplo **30** usando *iso*-propilamina en lugar de ciclopropilamina.

### Ejemplo 32:

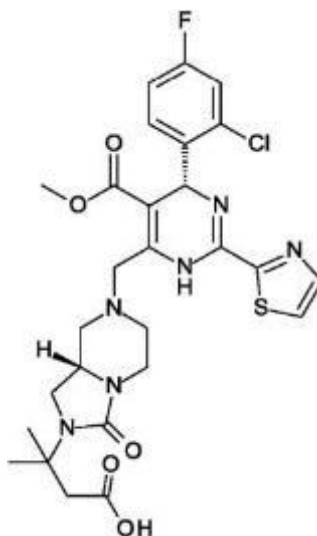
**Éster etílico del ácido** (*R*)-6-[(*S*)-2-(1-carboxi-1-metil-etil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 19 usando sal de clorhidrato de 2-amino-2-metil-propanoato de metilo en lugar de sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo. Se obtuvo el ejemplo 32 como un sólido amarillo claro (60 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,98 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,23-7,38 (m, 2H), 7,09-7,23 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,23 (s. a., 1H), 4,06 (m, 3H), 3,78-3,97 (m, 2H), 3,59-3,71 (m, 1H), 3,14-3,29 (m, 2H), 2,89-3,14 (m, 2H), 2,54 (s. a., 2H), 1,40-1,57 (m, 6H), 1,04-1,19 (m, 3H). EM: calc. 605 (MH<sup>+</sup>), medido 605 (MH<sup>+</sup>).

#### 10 Ejemplo 33:

**Ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-3-metil-butanoico**

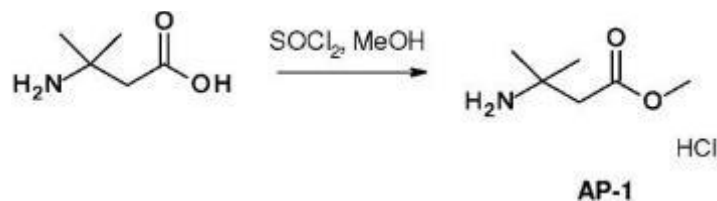


Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 19 usando 2-cloro-4-fluorobenzaldehído, acetoacetato de metilo y ácido 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-3-metil-butanoico (compuesto AP) en lugar de 2-cloro-3-fluorobenzaldehído, acetoacetato de etilo y ácido 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (compuesto Q). Se obtuvo el ejemplo 33 como un sólido amarillo claro (381 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,00-8,01 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,90-7,91 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,76 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,02-4,06 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,32-3,44 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,09-3,05 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,79-2,83 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 1,47 (s, 6H). EM: calc. 605 (MH<sup>+</sup>), medido 605 (MH<sup>+</sup>).

**Preparación de ácido 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-3-metil-butanoico (compuesto AP):**

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al compuesto Q en el ejemplo 19 usando sal de clorhidrato de 3-amino-3-metil-butanoato de metilo (compuesto AP-1) en lugar de sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo.

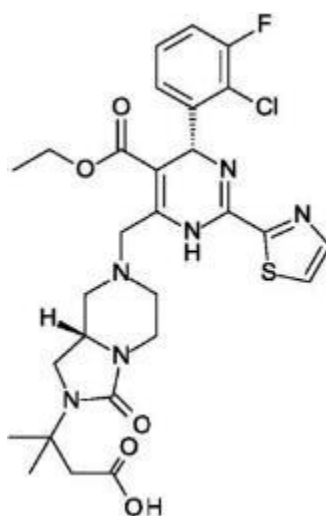
Preparación de sal de clorhidrato de 3-amino-3-metil-butanoato de metilo (compuesto AP-1):



- 5 Se preparó el compuesto **AP-1** de forma análoga al compuesto **W** en el ejemplo **20** usando ácido 3-amino-3-metil-butírico en lugar de ácido DL-3-aminoisobutírico.

**Ejemplo 34:**

- 10 **Ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-3-metil-butanoico**

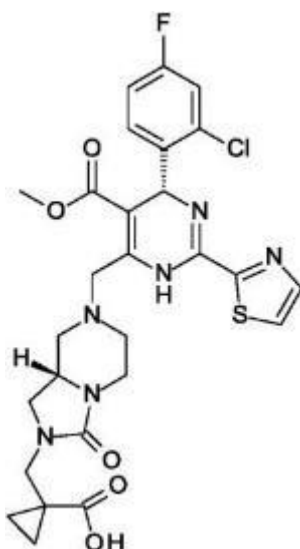


- 15 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo **19** usando ácido 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-3-metil-butanoico (compuesto **AP**) en lugar de ácido 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (compuesto **Q**). Se obtuvo el ejemplo **34** como un sólido amarillo claro (26 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,99-8,00 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,83-7,84 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,20-4,40 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,29 (m, 5H), 3,02-3,06 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 2,80-2,84 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,11-1,15 (t, *J*<sub>1</sub> = 8,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 16,0 Hz, 3H). EM: calc. 619 (MH<sup>+</sup>), medido 619 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 35:**

- 25 **Ácido 1-[[[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]metil]ciclopropanocarboxílico**





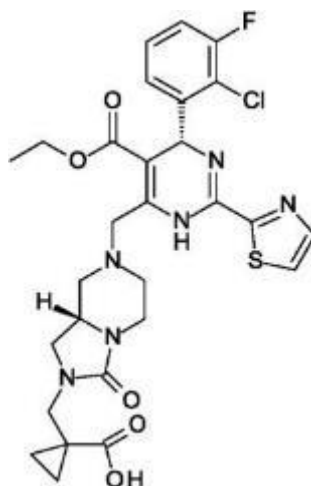
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo **19** usando sal de clorhidrato de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído, acetoacetato de metilo y 1-(aminometil)ciclopropanocarboxilato de metilo (compuesto **AQ**) en lugar de 2-cloro,3-fluorobenzaldehído, acetoacetato de etilo y sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo. Se obtuvo el ejemplo **35** como un sólido amarillo claro (760 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8,00-8,01 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 7,90-7,91 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,77 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 4,59 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,07-4,10 (m, 1H), 3,73-3,77 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,36-3,50 (m, 4H), 3,15-3,24 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,02 (m, 2H). EM: calc. 603 ( $\text{MH}^+$ ), medido 603 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Preparación de sal de clorhidrato de 1-(aminometil)ciclopropanocarboxilato de metilo (compuesto **AQ**):

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al compuesto **W** en el ejemplo **20** usando ácido 1-(aminometil)ciclopropanocarboxílico (número CAS: 139132-50-6, J&K; para su síntesis, consúltese: Mertin A., *et al. Synlett*, **1991**, **2**, 87-9) en lugar de ácido DL-3-aminoisobutírico.

#### Ejemplo 36:

**Ácido 1-[[[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]metil]ciclopropanocarboxílico**

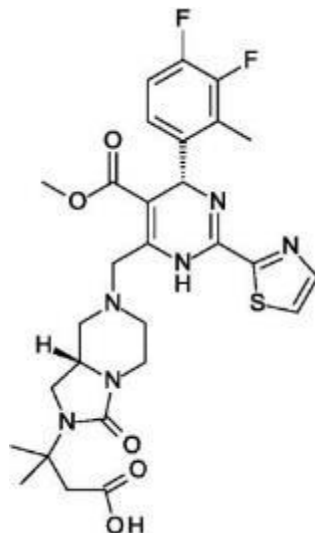


Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo **19** usando sal de clorhidrato de 1-(aminometil)ciclopropanocarboxilato de metilo (compuesto **AQ**) en lugar de sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo. Se obtuvo el ejemplo **36** como un sólido amarillo claro (170 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8,00-8,01 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 7,92-7,91 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,77 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 4,59 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,07-4,10 (m, 3H), 3,72-3,78 (m, 3H), 3,36-3,47 (m, 4H), 3,15-3,24 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,13 (t,  $J_1=8,0$  Hz,  $J_2=16,0$  Hz, 3H), 1,02 (m, 2H). EM: calc. 617 ( $\text{MH}^+$ ), medido 617 ( $\text{MH}^+$ ).

**Ejemplo 37:**

Ácido 1-[[[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]metil]ciclopropanocarboxílico

5



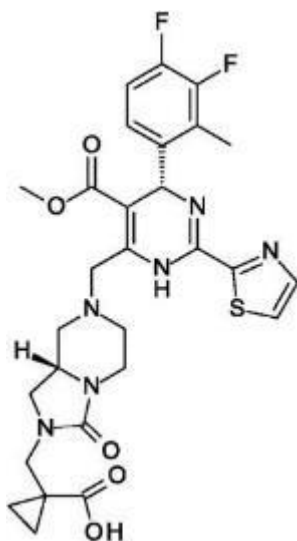
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 19 usando 2-metil-3,4-difluorobenzaldehído, acetoacetato de metilo y ácido 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-3-metil-butanoico (compuesto AP) en lugar de 2-cloro-3-fluorobenzaldehído, acetoacetato de etilo y ácido 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (Compuesto Q). Se obtuvo el ejemplo 37 como un sólido amarillo claro (153 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,00-8,01 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,90-7,91 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,74 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,70-3,80 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,36-3,42 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,09-3,05 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,79-2,83 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,47 (s, 6H). EM: calc. 603 (MH<sup>+</sup>), medido 603 (MH<sup>+</sup>).

15

**Ejemplo 38:**

Ácido 1-[[[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]metil]ciclopropanocarboxílico

20



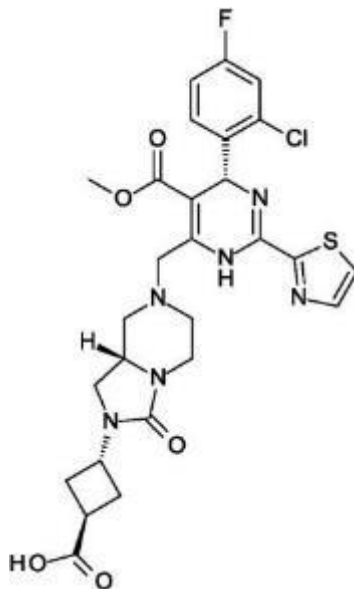
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 35 usando 2-metil-3,4-difluorobenzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído. Se obtuvo el ejemplo 38 como un sólido amarillo claro (54 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,00-8,01 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,90-7,91 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,74 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,07-4,17 (m, 2H), 3,70-3,77 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,35-3,46 (m, 4H), 3,15-3,22 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,29 (m, 2H), 1,02 (m, 2H). EM: calc. 601 (MH<sup>+</sup>), medido 601 (MH<sup>+</sup>).

25

**Ejemplo 39:**

Ácido 3-[(2*S*,8*aR*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclobutanocarboxílico

5



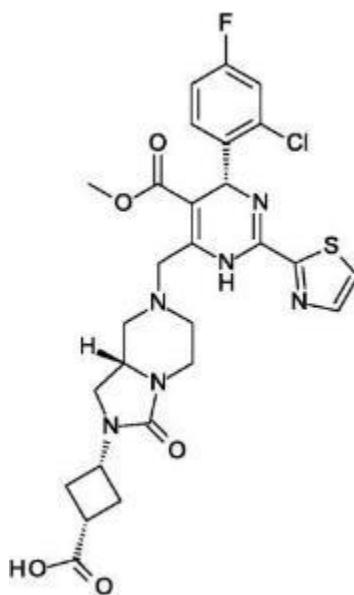
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 19 usando 2-cloro-4-fluorobenzaldehído, acetoacetato de metilo y clorhidrato de *trans*-3-amino-ciclobutanocarboxilato de metilo (número CAS: 74316-29-3; para su síntesis, consúltese: Grygorenko O. O., *et al. Synthetic Communications*, 2011, 41, 1644-1649) en lugar de 2-cloro-3-fluorobenzaldehído, acetoacetato de etilo y clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo. Se obtuvo el ejemplo 39 como un sólido amarillo claro (44 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,97 (dd, *J* = 4,0, 3,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 3,1, 1,4 Hz, 1H), 7,43 (ddd, *J* = 8,7, 6,1, 2,5 Hz, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H), 6,99-7,13 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,58-4,73 (m, 1H), 4,11 (dd, *J* = 16,9, 4,6 Hz, 1H), 3,73-3,97 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,82-3,28 (m, 5H), 2,74 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,15-2,65 ppm (m, 6H). EM: calc. 603 (MH<sup>+</sup>), medido 603 (MH<sup>+</sup>).

15

**Ejemplo 40:**

Ácido 3-[(8*aR*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclobutanocarboxílico

20



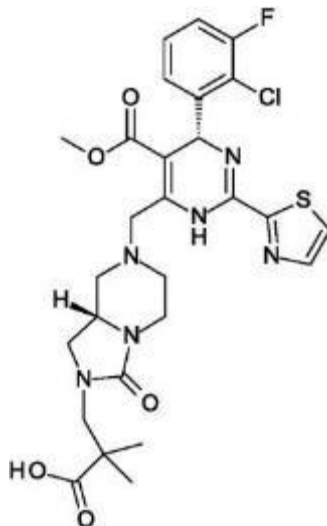
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 19 usando 2-cloro-4-fluorobenzaldehído, acetoacetato de metilo y clorhidrato de *cis*-3-amino-ciclobutanocarboxilato de metilo (número CAS: 1212304-86-3;

25

para su síntesis, consúltese: Grygorenko O. O., *et al. Synthetic Communications*, **2011**, *41*, 1644-1649) en lugar de 2-cloro-3-fluorobenzaldehído, acetoacetato de etilo y clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo. Se obtuvo el ejemplo **40** como un sólido amarillo claro (5 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,92-8,02 (m, 1H), 7,77 (dd, *J* = 3,1, 1,4 Hz, 1H), 7,38-7,48 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,98-7,15 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,58-4,75 (m, 1H), 4,04-4,19 (m, 1H), 3,72-3,97 (m, 3H), 3,61 (s, 4H), 2,81-3,27 (m, 6H), 2,33-2,63 ppm (m, 5H). EM: calc. 603 (MH<sup>+</sup>), medido 603 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 41:**

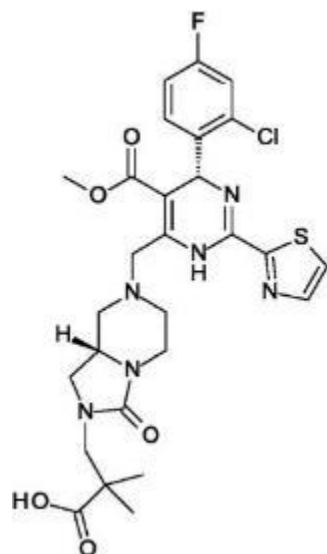
**Ácido 3-[(8a*S*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo **19** usando acetoacetato de metilo en lugar de acetoacetato de etilo. Se obtuvo el ejemplo **41** como un sólido amarillo claro (250 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,97 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,09-7,36 (m, 3H), 6,23 (s, 1H), 4,04-4,15 (m, 1H), 3,78-3,98 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,36-3,55 (m, 3H), 3,04-3,28 (m, 2H), 2,76-2,99 (m, 2H), 2,12-2,45 (m, 2H), 1,15-1,25 ppm (m, 6H). EM: calc. 605 (MH<sup>+</sup>), medido 605 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 42:**

**Ácido 3-[(8a*S*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico**

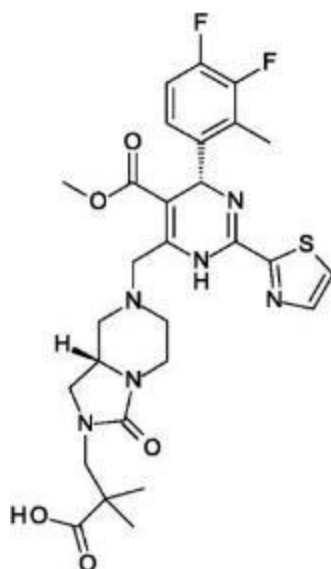


Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo **19** usando 2-cloro-4-fluorobenzaldehído y acetoacetato de metilo en lugar de 2-cloro-3-fluorobenzaldehído y acetoacetato de etilo. Se obtuvo el ejemplo **42**

como un sólido amarillo claro (260 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,97 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,5, 6,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,06 (td, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,09 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 3,79-3,98 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,51 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,36-3,44 (m, 1H), 3,04-3,26 (m, 3H), 2,75-3,00 (m, 2H), 2,11-2,43 (m, 2H), 1,20 ppm (d, *J* = 3,0 Hz, 6H). EM: calc. 605 (MH<sup>+</sup>), medido 605 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 43:**

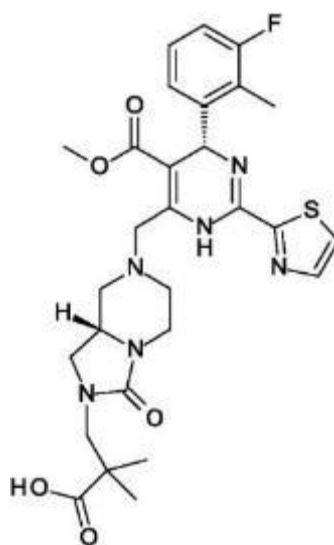
**Ácido 3-[(8a*S*)-7-[[[(4*S*)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico**



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo **19** usando 2-metil-3,4-difluorobenzaldehído y acetoacetato de metilo en lugar de 2-cloro-3-fluorobenzaldehído y acetoacetato de etilo. Se obtuvo el ejemplo **43** como un sólido amarillo claro (110 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,95 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,96-7,09 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,04-4,16 (m, 1H), 3,78-3,98 (m, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,36-3,56 (m, 3H), 3,05-3,26 (m, 2H), 2,74-2,97 (m, 2H), 2,57 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 2,36 (td, *J* = 11,7, 3,6 Hz, 1H), 2,18 (t, *J* = 10,9 Hz, 1H), 1,20 ppm (d, *J* = 3,3 Hz, 6H). EM: calc. 603 (MH<sup>+</sup>), medido 603 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 44:**

**Ácido 3-[(8a*S*)-7-[[[(4*S*)-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico**

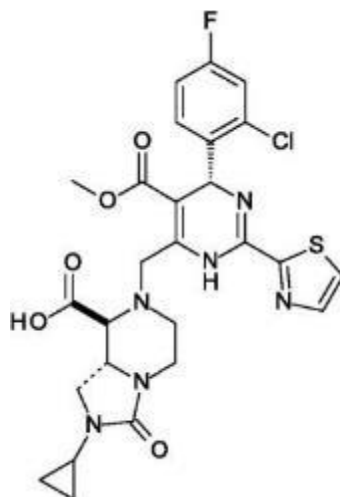


Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo **19** usando 2-metil-3-fluorobenzaldehído y acetoacetato de metilo en lugar de 2-cloro-3-fluorobenzaldehído y acetoacetato de etilo. Se obtuvo el ejemplo **44**

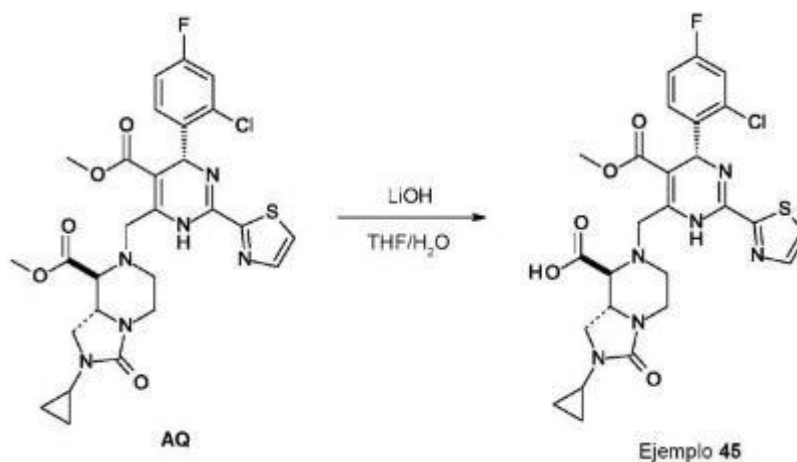
como un sólido amarillo claro (74 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,95 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,03-7,21 (m, 2H), 6,88-6,99 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,03-4,17 (m, 1H), 3,79-3,99 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,41-3,56 (m, 2H), 3,07-3,26 (m, 2H), 2,75-2,98 (m, 2H), 2,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 2,29-2,45 (m, 1H), 2,18 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 1,20 ppm (d, *J* = 3,3 Hz, 6H). EM: calc. 585 (MH<sup>+</sup>), medido 585 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 45:

**Ácido** 7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-ciclopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico



#### Preparación del ejemplo 45:

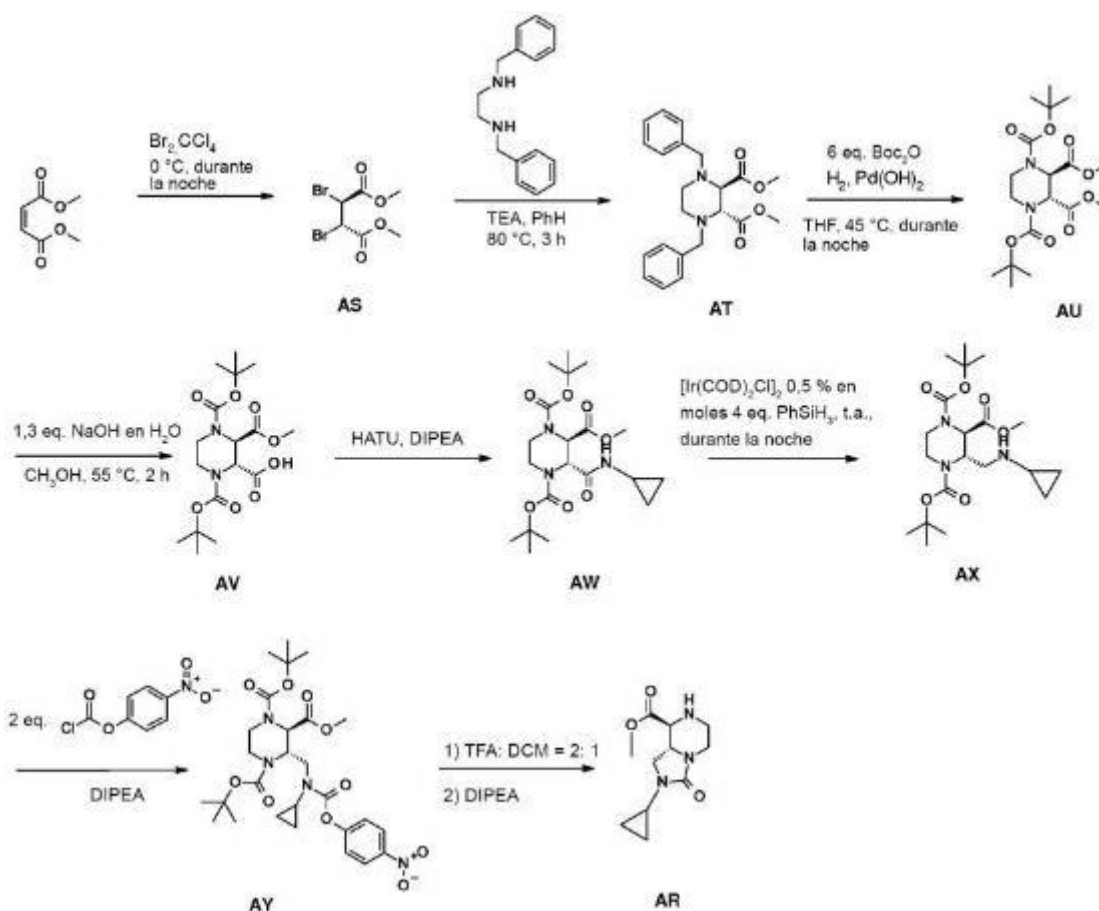


A la solución de 7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-ciclopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **AQ**, 150 mg, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (52 mg, 1,25 mmol) en agua (1,5 ml). Después de que se agitara la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se neutralizó con una solución de clorhidrato 1 N hasta pH 3,0. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (30 ml) tres veces. Se secó la fase orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y, a continuación, se concentró. Se purificó el residuo por HPLC prep. para dar el ejemplo **45** como una mezcla de dos diastereómeros (5 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,06-7,95 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,55-7,44 (m, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,15-7,03 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,37-4,21 (m, 1H), 4,09-3,91 (m, 1H), 3,91-3,77 (m, 2H), 3,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 4H), 3,52-3,39 (m, 2H), 3,22-2,96 (m, 2H), 2,75-2,58 (m, 1H), 2,50-2,42 (m, 1H), 0,74 (d, *J* = 1,5 Hz, 4H). EM: calc. 589 (MH<sup>+</sup>), medido 589 (MH<sup>+</sup>).

**Preparación de 7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-ciclopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxilato (compuesto **AQ**)**

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo **1** usando 2-ciclopropil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **AR**) en lugar de hexahidro-pirazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**).

**Preparación de *cis*-2-ciclopropil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto AR)**



5 **Etapa 1:** A una solución de maleato de dimetilo (7,2 g, 50 mmol) en tetraclorometano (150 ml) se le añadió gota a gota bromo (8,8 g, 55 mmol) en tetraclorometano (10 ml) a  $0^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de  
10 reacción a  $0^\circ\text{C}$  durante la noche. Se desactivó la mezcla de reacción añadiendo agua con hielo y, a continuación, se lavó con solución de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . Se lavó la fase orgánica con agua, se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y, a continuación, se concentró para dar el compuesto **AS** en bruto (15,2 g, en bruto).

15 **Etapa 2:** A una solución de compuesto **AS** (10,6 g, 35 mmol) en benceno (120 ml) se le añadió gota a gota *N,N*-dibenciletilendiamina (8,4 g, 35 mmol) y trietilamina (9,7, 70 mmol) en benceno (20 ml) a  $40^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos y se calentó hasta reflujo durante la noche. Se enfrió la  
mezcla de reacción añadiendo agua con hielo y, a continuación, se extrajo con éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 (50 ml) tres veces, se secó la fase orgánica combinada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y, a continuación, se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el compuesto **AT** (3,3 g).

20 **Etapa 3:** A una solución del compuesto **AT** (4,5 g, 11,8 mmol) en THF (60 ml) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo e hidróxido de paladio sobre carbono (1,0 g). Se calentó la mezcla de reacción a  $45^\circ\text{C}$  durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno a presión. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró. Se purificó el residuo por  
cromatografía en columna para dar el compuesto **AU** (3,6 g).

25 **Etapa 4:** A una solución de compuesto **AU** (760 mg, 1,89 mmol) en metanol (4,0 ml) a  $55^\circ\text{C}$  se le añadió gota a gota hidróxido de sodio (98 mg, 2,46 mmol) en agua (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a  $55^\circ\text{C}$  durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se neutralizó a pH 3,0 y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo (30 ml) tres  
veces. Se secó la fase orgánica combinada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y, a continuación, se concentró para dar el compuesto **AV** en bruto (660 mg).

30 **Etapa 5:** A una solución de compuesto **AV** (776 mg, 2,0 mmol) en diclorometano (8,0 ml) se le añadió ciclopropilamina (120 mg, 2,0 mmol), HATU (950 mg, 2,5 mmol) y diisopropiletilamina (0,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se desactivó la mezcla de reacción añadiendo agua con hielo y, a continuación, se extrajo con diclorometano (30 ml) tres veces. Se secó la fase orgánica combinada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y, a continuación, se filtró y se concentró para dar el compuesto **AW** en bruto (578 mg).

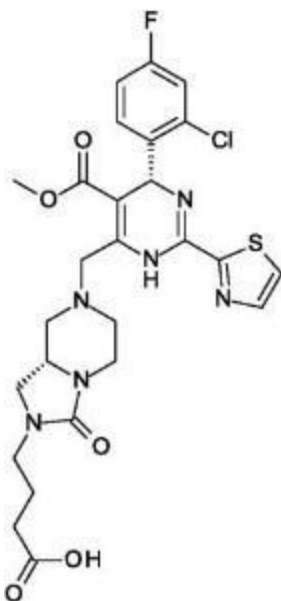
5 **Etapa 6:** A una mezcla de fenilsilano (1,5 ml) e  $[\text{Ir}(\text{COD})_2\text{Cl}]_2$  (7 mg, 0,01 mmol) en diclorometano (1,5 ml) se le añadió el compuesto **AW** (128 mg, 2,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción y, a continuación, se diluyó con diclorometano (20 ml); a continuación, se desactivó añadiendo 3 gotas de clorhidrato en solución de dioxano (3 N). Se lavó la mezcla de reacción con agua. Se separó la fase orgánica y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y, a continuación, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el compuesto **AX** en bruto (70 mg).

10 **Etapa 7:** A una solución del compuesto **AX** (72 mg, 0,174 mmol) en diclorometano (2,0 ml) se le añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (70 mg, 0,35 mmol) y diisopropiletilamina (5 gotas). Después de que se calentara la mezcla de reacción a 40 °C durante 2 horas, se concentró y se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el compuesto **AY** (81 mg).

15 **Etapa 8:** Se agitó la mezcla del compuesto **AY** (578 mg, 1,0 mmol) y TFA/DCM = 2/1 (9 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se le añadió tolueno para evaporación conjunta para eliminar el ácido trifluoroacético. Se disolvió el residuo en diclorometano (8,0 ml) y, a continuación, se le añadió diisopropiletilamina (2 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 40 °C durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción para dar el compuesto **AR** (239 mg, en bruto).

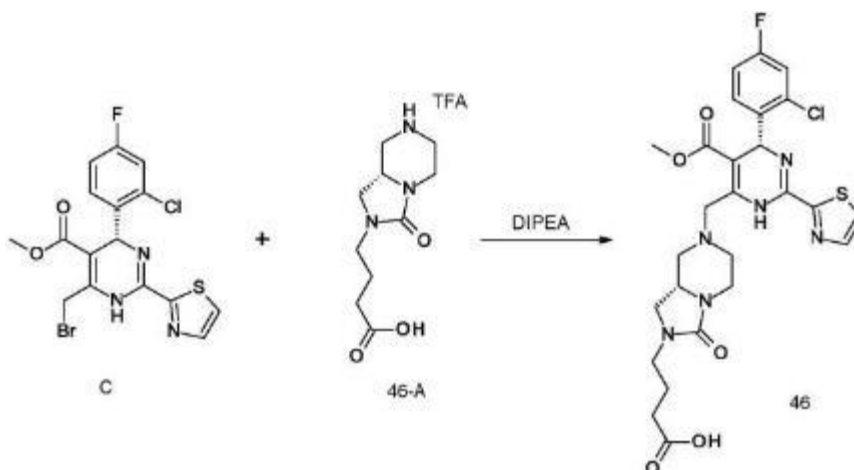
20 **Ejemplo 46:**

**Ácido** 2-[1-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]ciclopropil]acético



25

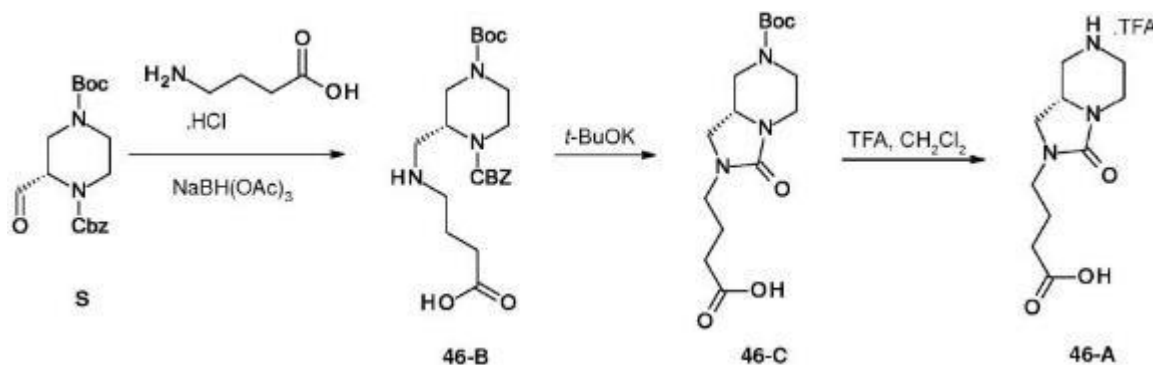
**Preparación del ejemplo 46:**





Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando ácido 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]butanoico (compuesto **46-A**) en lugar de hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **46** como un sólido amarillo claro (65 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,96 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 6,1, 8,7 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,05 (dt, *J* = 2,5, 8,4 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,15-4,02 (m, 1H), 3,96-3,71 (m, 3H), 3,66-3,53 (m, 4H), 3,22-3,07 (m, 2H), 2,90 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,68-2,56 (m, 1H), 2,55-2,46 (m, 1H), 2,37 (dt, *J* = 3,1, 11,6 Hz, 1H), 2,18 (t, *J* = 10,9 Hz, 1H), 1,03-0,81 (m, 4H), EM: calc. 603 (MH<sup>+</sup>), medido 603 (MH<sup>+</sup>).

10 **Preparación de ácido 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]butanoico (compuesto 46-A):**



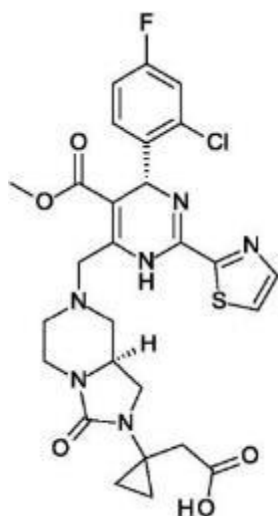
15 **Etapa 1:** A (3S)-3-formil-4-metil-piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **S**, 346 mg, 1 mmol) en diclorometano (3 ml) y Et<sub>3</sub>N (0,5 ml) se le añadió ácido 4-aminobutanoico (103 mg, 1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente; a continuación, se concentró bajo presión reducida. A continuación, se le añadió metanol (5 ml) y cianoborohidruro de sodio (248 mg, 4 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante otras 3 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla bajo presión reducida para dar el compuesto **46-B** en bruto.

20 **Etapa 2:** Al compuesto **46-B** en THF (10 ml) se le añadió *tert*-butóxido de potasio (224 mg, 2 mmol), se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 4 h. Se enfrió la solución hasta temperatura ambiente y se acidificó a pH 5 con una solución acuosa de HCl. A continuación, se extrajo la mezcla con acetato de etilo 3 veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto **46-C** en bruto (301 mg).

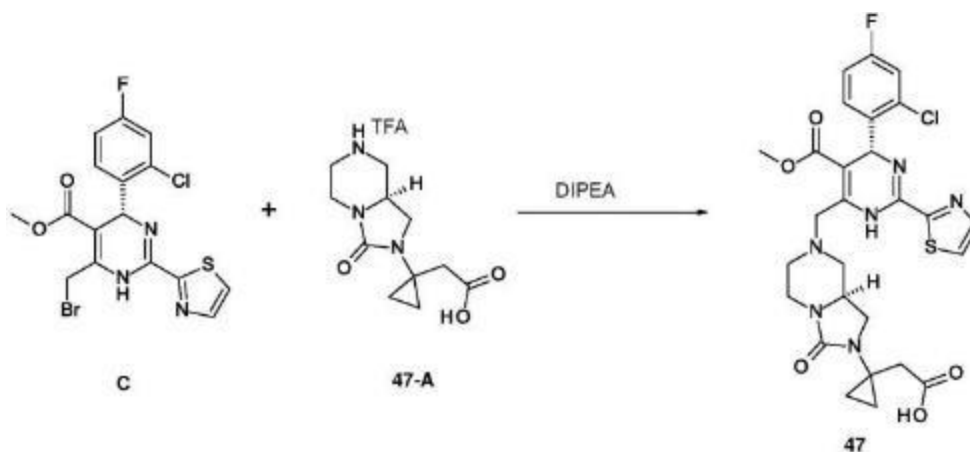
25 **Etapa 3:** Una solución con agitación del compuesto **46-C** (301 mg, 0,92 mmol) se disolvió en diclorometano (4 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente. Después de que se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se eliminó el disolvente a vacío para dar ácido 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]butanoico (compuesto **46-A**) que se usó directamente.

**Ejemplo 47:**

35 **Ácido 2-[1-[(8aR)-7-[(4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]ciclopropil]acético**



#### Preparación del ejemplo 47:



5

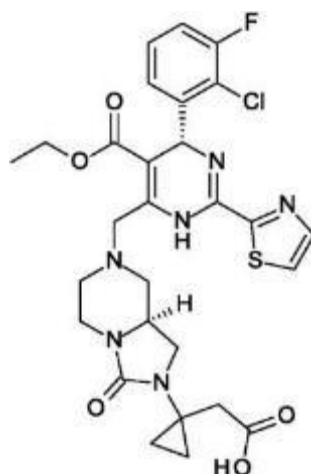
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando ácido 2-[1-[(8aR)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2il]ciclopropil]acético (compuesto **47-A**) en lugar de hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **47** como un sólido amarillo claro (62 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,96 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 6,1, 8,7 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,05 (dt, *J* = 2,5, 8,4 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,15-4,02 (m, 1H), 3,96-3,71 (m, 3H), 3,66-3,53 (m, 4H), 3,22-3,07 (m, 2H), 2,90 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,68-2,56 (m, 1H), 2,55-2,46 (m, 1H), 2,37 (dt, *J* = 3,1, 11,6 Hz, 1H), 2,18 (t, *J* = 10,9 Hz, 1H), 1,03-0,81 (m, 4H). EM: calc. 603 (MH<sup>+</sup>), medido 603 (MH<sup>+</sup>).

#### 15 Preparación de ácido 2-[1-[(8aR)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2il]ciclopropil]acético (compuesto 47-A):

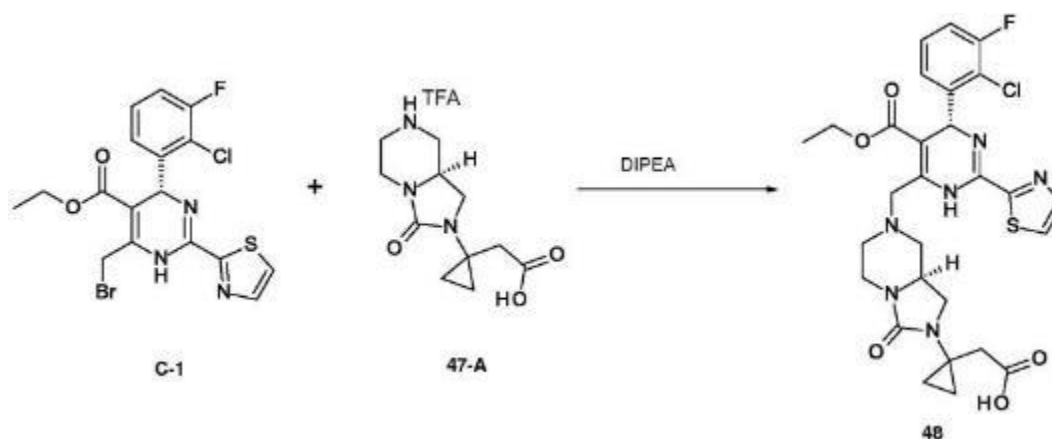
Se preparó el compuesto **47-A** de forma análoga al compuesto **Q** en el ejemplo 19 usando sal de clorhidrato de 2-(1-aminociclopropil)acetato de metilo (para su síntesis, consúltese: Sandstroem A., *et al*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(10), 5590-5605; 2008) en lugar de sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo.

#### Ejemplo 48:

25 **Ácido 2-[1-[(8aR)-7-[[4(R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]ciclopropil]acético**



## Preparación del ejemplo 48:



5

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-1**) y ácido 2-[1-[(8*aR*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8*a*-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclopropil]acético (compuesto **47-A**) en lugar del éster metílico del ácido (*R*)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) y hexahidropirazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **48** como un sólido amarillo claro (76 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,95 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,37-7,23 (m, 2H), 7,21-7,10 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,04 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 3,95-3,77 (m, 3H), 3,66-3,54 (m, 1H), 3,20-3,08 (m, 2H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 1H), 2,23-2,12 (m, 1H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,01-0,81 (m, 4H). EM: calc. 617 (MH<sup>+</sup>), medido 617 (MH<sup>+</sup>).

15

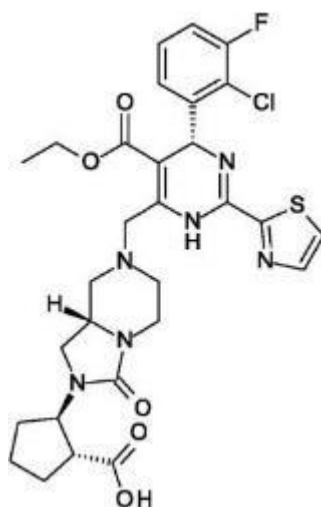
Preparación de (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-1**):

Se preparó el compuesto **C-1** de forma análoga al compuesto **C** usando acetoacetato de etilo y 2-cloro-3-fluorobenzaldehído en lugar de acetoacetato de metilo y 2-cloro-4-fluorobenzaldehído.

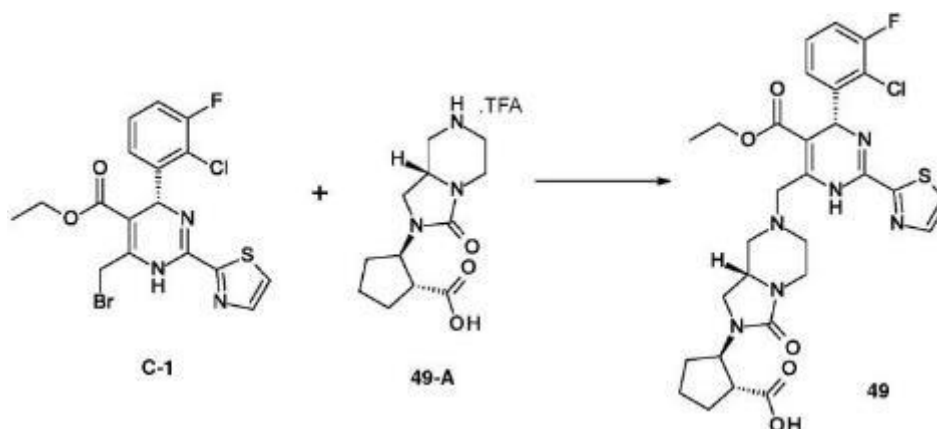
## Ejemplo 49:

**Ácido (1*S*,2*R*)-2-[(8*aS*)-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico**

25



### Preparación del ejemplo 49:



5

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-1**) y ácido (1*R*,2*R*)-2-[(8*aS*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8*a*-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico (compuesto **49-A**) en lugar del éster metílico del ácido (*R*)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) y hexahidro-pirazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **49** como un sólido amarillo claro (48 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,96 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,21-7,12 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,47-4,38 (m, 1H), 4,17-3,98 (m, 3H), 3,97-3,86 (m, 2H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,25-3,11 (m, 2H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,29-2,17 (m, 1H), 2,11-1,84 (m, 3H), 1,82-1,68 (m, 3H), 1,13 (t, *J* = 12 Hz, 3H). EM: calc. 631 (MH<sup>+</sup>), medido 631 (MH<sup>+</sup>).

15

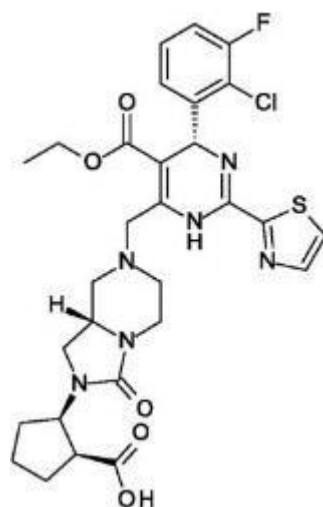
### Preparación de ácido (1*R*,2*R*)-2-[(8*aS*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8*a*-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico (compuesto 49-A):

Se preparó el compuesto **49-A** de forma análoga al compuesto **Q** en el ejemplo 19 usando (1*R*,2*R*)-2-aminociclopentanocarboxilato de etilo (Accela Chembio Co., Ltd, SY024586) en lugar de sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo.

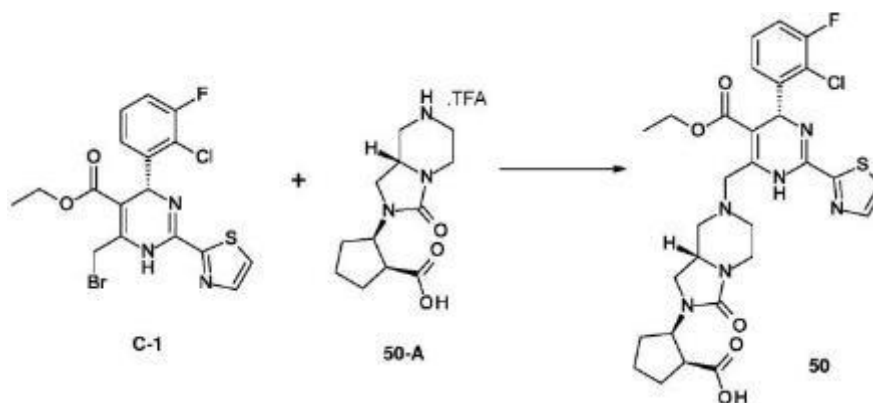
### Ejemplo 50:

Ácido (1*S*,2*R*)-2-[(8*aS*)-7-[(4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico

25



### Preparación del ejemplo 50:



5

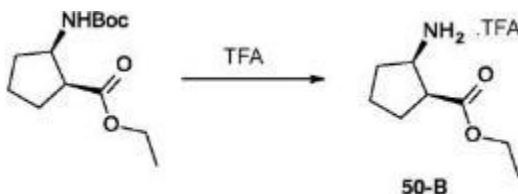
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-1**) y ácido (1*S*,2*R*)-2-[(8*aS*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8*a*-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico (compuesto **50-A**) en lugar del éster metílico del ácido (*R*)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) y hexahidro-pirazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **50** como un sólido amarillo claro (30 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,97 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,97-7,39 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 4,42 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H), 3,73-4,19 (m, 5H), 3,52 (m, 4H), 3,12-3,23 (m, 2H), 2,66-2,96 (m, 2H), 2,11-2,47 (m, 3H), 1,60-2,05 (m, 4H), 1,13 ppm (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM: calc. 631 (MH<sup>+</sup>), medido 631 (MH<sup>+</sup>).

**Preparación de ácido (1*S*,2*R*)-2-[(8*aS*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8*a*-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico (compuesto 50-A):**

Se preparó el compuesto **50-A** de forma análoga al compuesto **Q** en el ejemplo 19 usando la sal del ácido trifluoroacético de (1*S*,2*R*)-2-aminociclopentanocarboxilato de etilo (compuesto **50-B**) en lugar de sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo.

**Preparación de sal del ácido trifluoroacético de (1*S*,2*R*)-2-aminociclopentanocarboxilato de etilo (compuesto 50-B):**

25



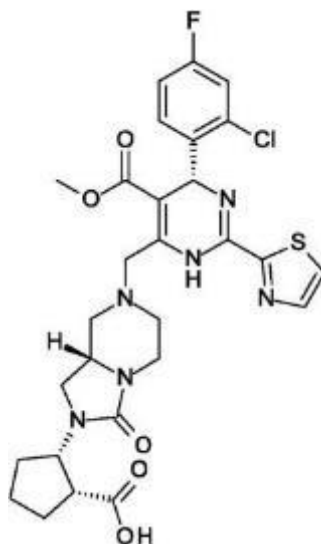
Se disolvió (1*R*,2*S*)-2-(Boc-amino)ciclopentanocarboxilato (CAS: 1140972-29-7, TCI) (1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) seguido de la adición lenta de TFA (1 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 1 hora y, a continuación, se eliminó el disolvente a vacío para dar el producto **50-B** en bruto, que se usó directamente en la

30

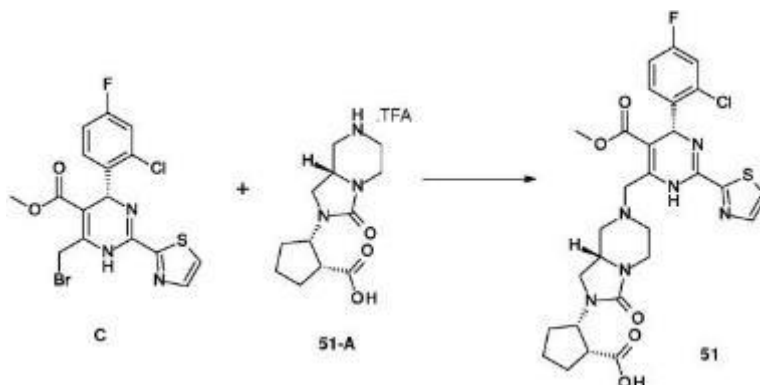
siguiente etapa.

**Ejemplo 51:**

- 5 **(1*R*,2*S*)-2-[(8*aS*)-7-[(4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxili**



10 **Preparación del ejemplo 51:**



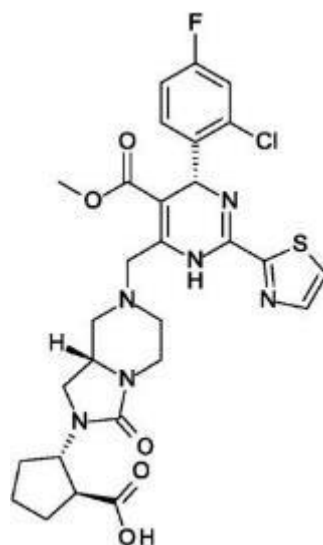
- 15 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando la sal de TFA del ácido (1*R*,2*S*)-2-[(8*aS*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8*a*-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico (compuesto **51-A**) en lugar de hexahidro-pirazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **51** como un sólido amarillo claro (68 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,07-7,89 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,06 (dt, *J* = 2,5, 8,4 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,41 (q, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 4,05-3,79 (m, 3H), 3,64-3,57 (m, 4H), 3,27-3,14 (m, 1H), 3,10 (dd, *J* = 4,3, 9,0 Hz, 1H), 2,99 (s. a., 1H), 2,94-2,77 (m, 2H), 2,48 (s. a., 1H), 2,29 (s. a., 1H), 2,08-1,84 (m, 3H), 1,84-1,69 (m, 3H). EM: calc. 617 (MH<sup>+</sup>), medido 617 (MH<sup>+</sup>).

25 **Preparación de sal de TFA del ácido (1*R*,2*S*)-2-[(8*aS*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8*a*-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico (compuesto 51-A):**

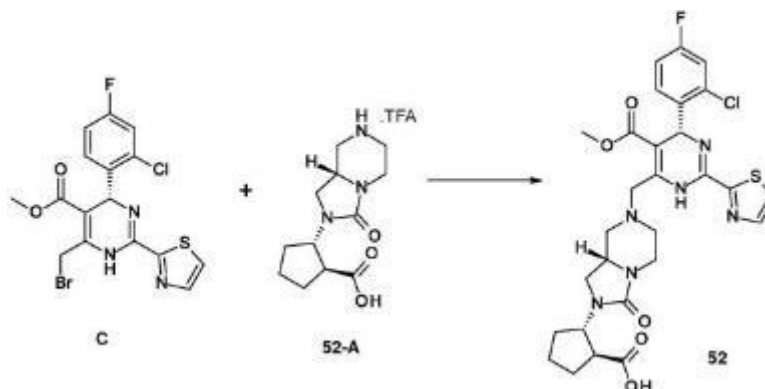
- Se preparó el compuesto **51-A** de forma análoga al compuesto **Q** en el ejemplo 19 usando (1*R*,2*S*)-2-aminociclopentanocarboxilato de etilo (Accela Chembio Co., Ltd, CAS: 197916-36-2) en lugar de la sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo.

30 **Ejemplo 52:**

**Ácido (1*S*,2*S*)-2-[(8*aS*)-7-[(4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico**



### Preparación del ejemplo 52:



5

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando la sal de TFA del ácido (1*S*,2*S*)-2-[(8*aS*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8*a*-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico (compuesto **52-A**) en lugar de hexahidro-pirazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **52** como un sólido amarillo claro (1,7 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm RMN 1H (MeOD, 400 MHz): δ = 7,97 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 6,0, 8,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,06 (dt, *J* = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,50-4,25 (m, 1H), 4,09 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 3,98-3,72 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,52 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,26-3,01 (m, 2H), 2,96-2,72 (m, 3H), 2,41-2,17 (m, 2H), 2,05-1,84 (m, 3H), 1,81-1,67 (m, 3H). EM: calc. 617 (MH<sup>+</sup>), medido 617 (MH<sup>+</sup>).

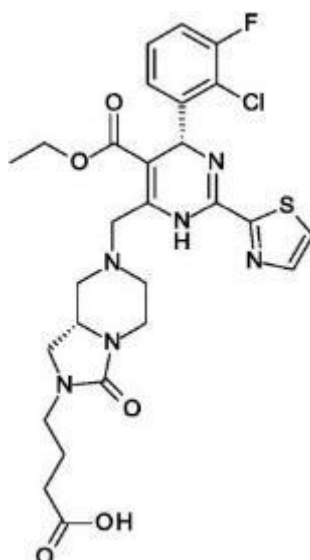
**Preparación de la sal de TFA del ácido (1*S*,2*S*)-2-[(8*aS*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8*a*-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico (compuesto **52-A**):**

Se preparó el compuesto **52-A** de forma análoga al compuesto **Q** en el ejemplo 19 usando (1*S*,2*S*)-2-aminociclopentanocarboxilato de etilo (Accela Chembio Co., Ltd, CAS: 752181-59-2) en lugar de la sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo.

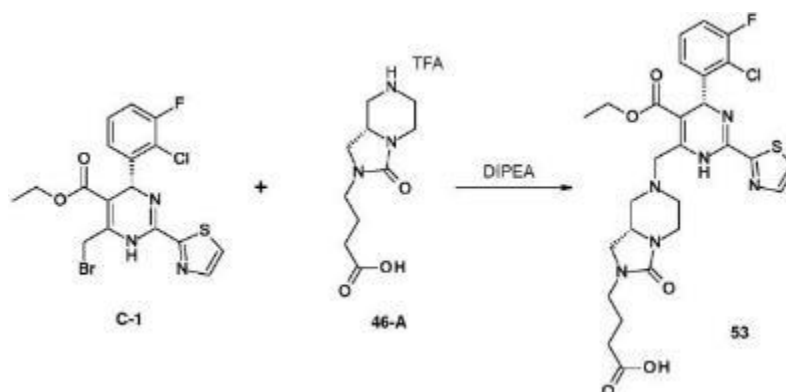
### Ejemplo 53:

**Ácido 4-[(8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]butanoico**

25



## Preparación del ejemplo 53:



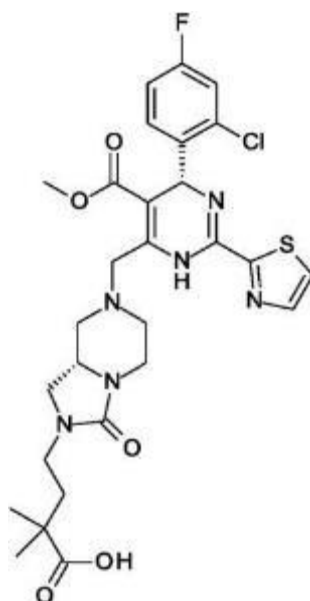
5

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-  
 10 fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-1**) y ácido 4-[(8*aS*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8*a*-  
 hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]butanoico (compuesto **46-A**) en lugar del éster metílico del ácido (*R*)-6-  
 bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) y hexahidro-  
 15 pirazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **53** como un sólido amarillo claro (2 mg). RMN  
<sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,97 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,24  
 (s, 1H), 4,18-4,01 (m, 3H), 3,92 (d, *J* = 16,8 Hz, 3H), 3,49 (s, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 2H), 3,12-3,04 (m,  
 1H), 2,97-2,81 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,26-2,14 (m, 1H), 1,85 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM: calc.  
 605 (MH<sup>+</sup>), medido 605 (MH<sup>+</sup>).

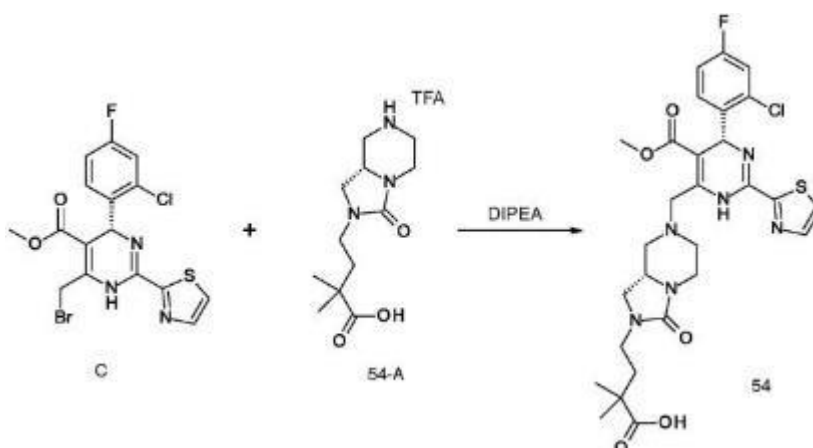
## Ejemplo 54:

20 **Ácido 4-[(8*aS*)-7-[(4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-  
 oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-butanoico**





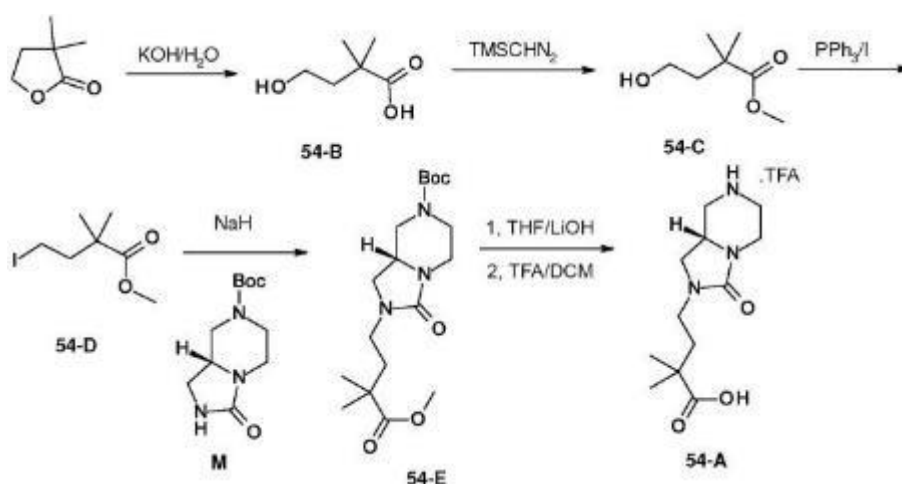
**Preparación del ejemplo 54:**



5

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando la sal de TFA del ácido 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-butanoico (compuesto **54-A**) en lugar de hexahidropirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **54** como un sólido amarillo claro (23 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8,01 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,90 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J = 5,9, 8,7$  Hz, 1H), 7,29 (dd,  $J = 2,6, 8,7$  Hz, 1H), 7,17-7,06 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,77-4,64 (m, 1H), 4,57-4,42 (m, 1H), 4,27-4,12 (m, 1H), 4,07 (dd,  $J = 3,3, 14,8$  Hz, 1H), 3,75-3,62 (m, 5H), 3,58 (t,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 3,51-3,37 (m, 2H), 3,27-3,02 (m, 4H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 1H), 1,31-1,19 (m, 6H). EM: calc. 619 ( $\text{MH}^+$ ), medido 619 ( $\text{MH}^+$ ).

15 **Preparación de sal de TFA del ácido 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-butanoico (compuesto 54-A):**



5 **Etapa 1:** Se calentó a reflujo una mezcla de 2,2-dimetilbutirolactona (6,84 g, 60 mmol) y KOH (3,36 g) en H<sub>2</sub>O (60 ml) durante 2 h. Se enfrió la solución hasta temperatura ambiente y se acidificó a pH 5 con una solución acuosa de HCl. A continuación, se extrajo la mezcla con acetato de etilo 3 veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-butanoico **54-B** (4 g).

10 **Etapa 2:** A la mezcla del compuesto **54-B** (2,2 g, 16,6 mmol) en éter etílico (16 ml) y metanol (24 ml) a 0 °C se le añadió una solución de hexano (2,0 M) de trimetilsilildiazometano (12,5 ml, 25 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h. Se evaporó el disolvente y se recogió el residuo en acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa diluida de HCl, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Se secó la mezcla sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto éster metílico del ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-butírico **54-C** (1,5 g).

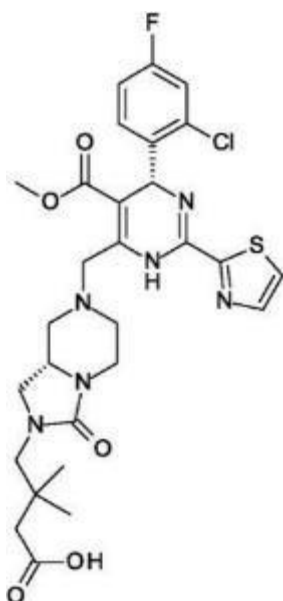
15 **Etapa 3:** A una solución del alcohol **54-C** (45 mg, 0,34 mmol) en THF (4 ml) a 0 °C se le añadió Ph<sub>3</sub>P (136 mg, 0,52 mmol), imidazol (71 mg, 1,04 mmol) e I<sub>2</sub> (132 mg, 0,52 mmol). Después de 1 h, se desactivó la mezcla de reacción con solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Se extrajo la capa acuosa dos veces con hexanos. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para dar el compuesto **54-D** como un producto en bruto.

20 **Etapa 4:** A una solución con agitación del compuesto **M** (256 mg, 1 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió NaH (48 mg, 2 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción 20 min a temperatura ambiente; a continuación, se le añadió el compuesto **54-D** (256 mg, 1 mmol). Después de que se agitara la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente, se le añadió EA y se lavó la mezcla con agua y salmuera. Se secó la mezcla sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó por columna para dar el compuesto **54-E** (150 mg).

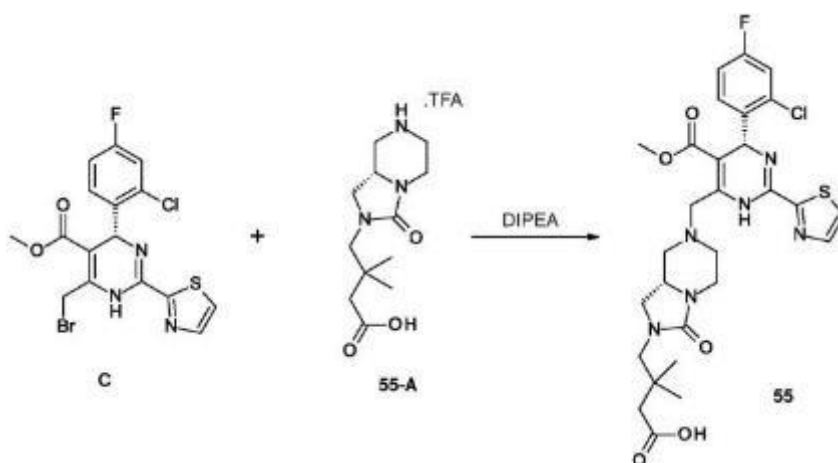
25 **Etapa 5:** A una solución con agitación del compuesto **54-E** (150 mg, 0,4 mmol) en THF (5 ml) y agua (2 ml) se le añadió LiOH (96 mg, 2,4 mmol). Después de que se agitara la mezcla de reacción a 80 °C durante 18 h, se concentró bajo presión reducida para dar el producto en bruto, que se disolvió en DCM (4 ml) y se trató con TFA (4 ml). Se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente; a continuación, se concentró bajo presión reducida para dar el producto **54-A** en bruto que se usó directamente.

#### Ejemplo 55:

35 **Ácido 4-[(8a*S*)-7-[(4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-butanoico**



Preparación del ejemplo 55:

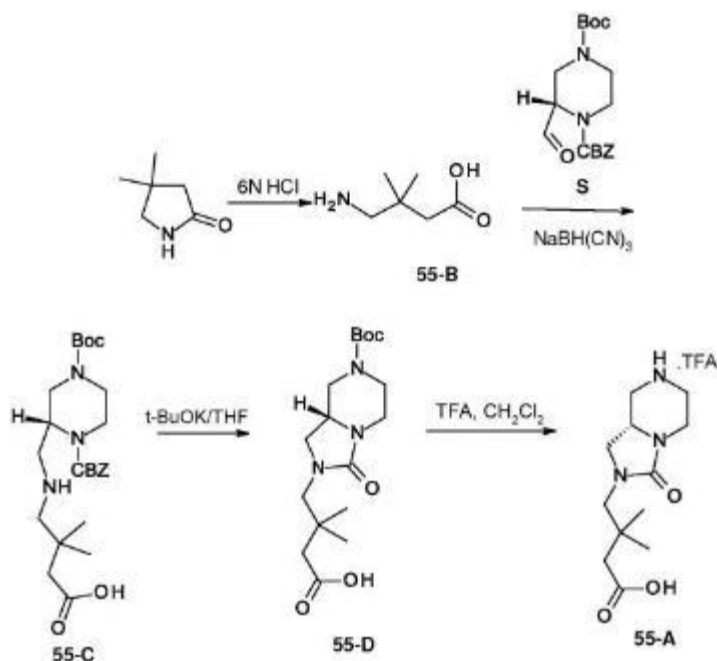


5

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando la sal de TFA del ácido 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-3,3-dimetil-butanoico (compuesto **55-A**) en lugar de hexahidropirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **55** como un sólido amarillo claro (22 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7,96 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 7,50-7,35 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,20-4,06 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,61 (s, 4H), 3,19 (d,  $J = 14,6$  Hz, 3H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,97-2,82 (m, 2H), 2,47-2,34 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,07 (s, 6H). EM: calc. 619 ( $\text{MH}^+$ ), medido 619 ( $\text{MH}^+$ ).

10

15 **Preparación de sal de TFA del ácido 4-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-3,3-dimetil-butanoico (compuesto 55-A):**



5 **Etapa 1:** Se le añadió 4,4-dimetil-2-pirrolidinona (2,52 g, 22,3 mmol) a una mezcla de HCl concentrado (50 ml) y agua (50 ml) y la mezcla resultante se sometió a reflujo a 120 °C durante 20 horas. Después de que se enfriara hasta temperatura ambiente, se lavó la mezcla dos veces con diclorometano. Se evaporó la capa acuosa para dar el compuesto clorhidrato de ácido 4-amino-3,3-dimetil-butírico **55-B** (3,4 g) como un sólido blanco.

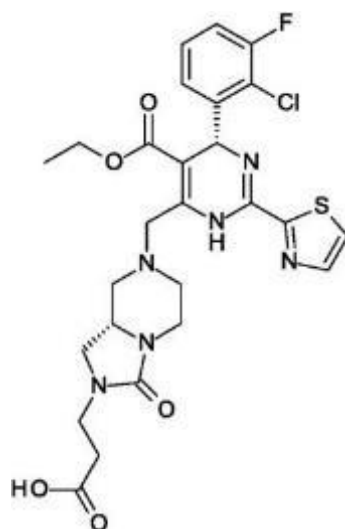
10 **Etapa 2:** A aldehído **S** (346 mg, 1 mmol) en diclorometano (3 ml) y Et<sub>3</sub>N (0,5 ml) se le añadió el compuesto **55-B** (131 mg, 1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente; a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se le añadió metanol (5 ml) seguido de la adición de cianoborohidruro de sodio (248 mg, 4 mmol). Después de que se agitara la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró bajo presión reducida para dar el producto **55-C** en bruto.

15 **Etapa 3:** Al compuesto **55-C** en THF (10 ml) se le añadió *tert*-butóxido de potasio (224 mg, 2 mmol); a continuación, se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 4 h. Se enfrió la solución hasta temperatura ambiente y se acidificó a pH 5 con una solución acuosa de HCl. A continuación, se extrajo la mezcla con acetato de etilo 3 veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida para dar el producto **55-D** en bruto.

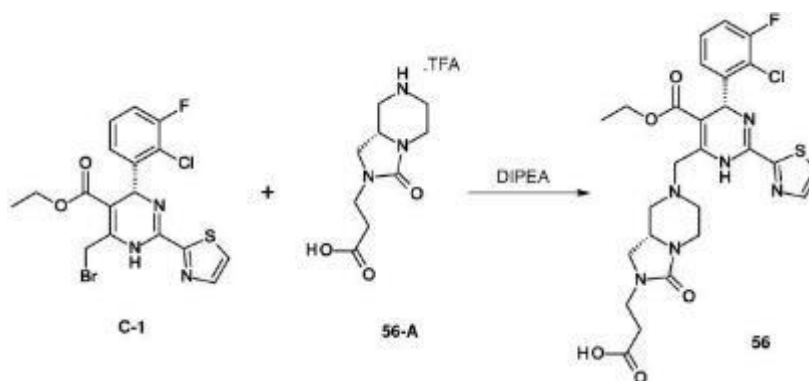
20 **Etapa 4:** A una solución con agitación del compuesto **55-D** (301 mg, 0,92 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente. Después de que se agitara la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se eliminó el disolvente a vacío para dar el producto **55-A** en bruto que se usó directamente.

25 **Ejemplo 56:**

**Éster etílico del ácido (R)-6-[(S)-2-(2-carboxi-etil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidin-5-carboxílico**



### Preparación del ejemplo 56:

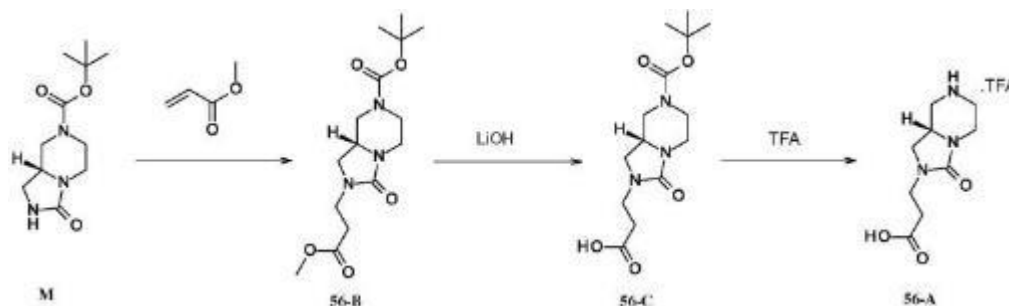


5

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-1**) y la sal de TFA del ácido 3-[(8*aS*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8*a*-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]propanoico (compuesto **56-A**) en lugar de éster metílico del ácido (*R*)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) y hexahidro-pirazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **56** como un sólido amarillo claro (60 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,95-8,00 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,25-7,36 (m, 2H), 7,12-7,22 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,06 (m, 3H), 3,86-4,00 (m, 2H), 3,50-3,62 (m, 2H), 3,36-3,50 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,04 (d, 2H), 2,56 (m, 3H), 2,40 (s. a., 1H), 1,13 (m, 3H). EM: calc. 591 (MH<sup>+</sup>), medido 591 (MH<sup>+</sup>).

15

### Preparación de sal de TFA del ácido 3-[(8*aS*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8*a*-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]propanoico (compuesto 56-A):



20

**Etapla 1.** A una solución con agitación del compuesto **M** (150 mg, 0,62 mmol) en THF (3 ml) se le añadió acrilato de metilo (534 mg, 6,20 mmol) a temperatura ambiente, seguido de una pequeña cantidad de NaOH como catalizador. CL-EM indicó que el compuesto **M** se consumió completamente y el producto **56-B** ya se había formado. Se agitó la mezcla resultante a t.a. durante 6 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. La cantidad de producto bruto fue de 180 mg.

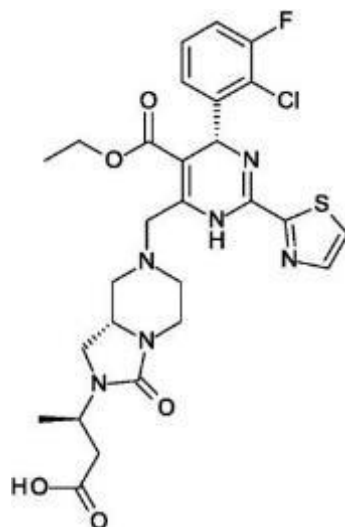
25

**Etapa 2.** A una solución del compuesto **56-B** (180 mg, 0,55 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidrato (116 mg, 2,75 mmol) en H<sub>2</sub>O (1 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. La CL-EM mostró que el material de partida **56-B** se consumió completamente. Se ajustó la mezcla a pH 4-5 con HCl 1 N; a continuación, se concentró. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa y la cantidad de producto **56-C** en bruto fue de 300 mg.

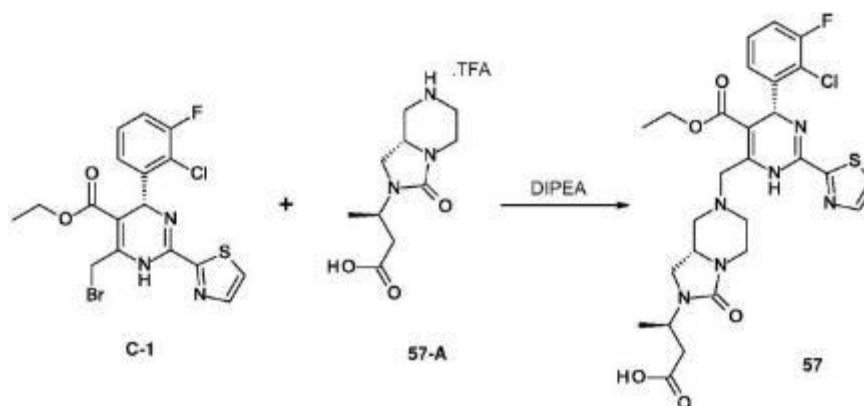
**Etapa 3.** A una solución de **56-C** (300 mg en bruto, 0,55 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (3 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se usó el residuo directamente en la siguiente etapa. La cantidad de producto **56-A** en bruto fue de 350 mg.

#### Ejemplo 57:

Éster etílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-[(*R*)-2-carboxi-1-metil-etil]-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidin-5-carboxílico



#### Preparación del ejemplo 57:



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-1**) y sal de TFA del ácido (3*R*)-3-[(8*aS*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8*a*-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]butanoico (compuesto **57-A**) en lugar del éster metílico del ácido (*R*)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) y hexahidropirazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **57** como un sólido amarillo claro (48 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,02 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,21-7,29 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,27-4,38 (m, 1H), 4,03-4,19 (m, 4H), 3,60-3,74 (m, 3H), 3,38-3,48 (m, 1H), 3,04-3,25 (m, 3H), 2,56-2,66 (m, 1H), 2,47-2,56 (m, 1H), 1,27 (d, 3H), 1,13 (m, 3H). EM: calc. 605 (MH<sup>+</sup>), medido 605 (MH<sup>+</sup>).

**Preparación de sal de TFA del ácido (3*R*)-3-[(8*aS*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8*a*-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]butanoico (compuesto 57-A):**

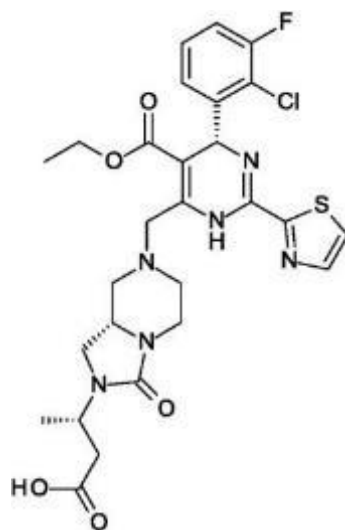
Se preparó el compuesto **57-A** de forma análoga al compuesto **Q** en el ejemplo **19** usando sal de clorhidrato de (3*R*)-3-aminobutanoato de metilo (compuesto **57-B**) en lugar de sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo.

5 **Preparación de sal de clorhidrato de (3*R*)-3-aminobutanoato de metilo (compuesto 57-B):**

Se preparó el compuesto **57-B** de forma análoga al compuesto **W** en el ejemplo **20** usando ácido (*R*)-3-aminobutanoico en lugar de ácido DL-3-aminoisobutírico.

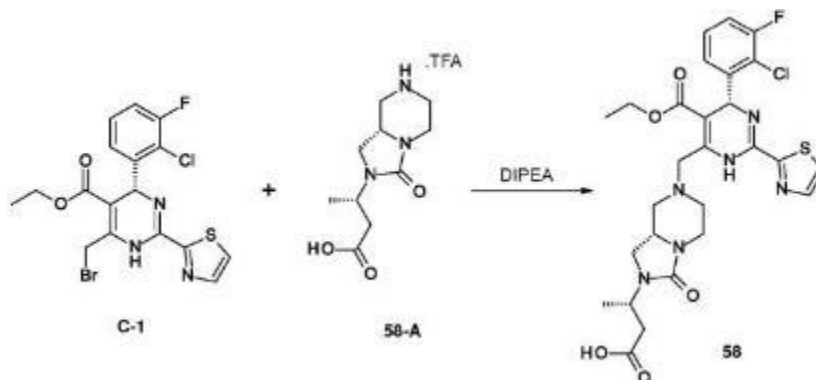
10 **Ejemplo 58:**

**Éster etílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-[(*S*)-2-carboxi-1-metil-etil]-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidin-5-carboxílico**



15

**Preparación del ejemplo 58:**



20

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo **1** usando (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-1**) y sal de TFA del ácido (3*S*)-3-[(8*aS*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8*a*-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]butanoico (compuesto **58-A**) en lugar del éster metílico del ácido (*R*)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) y hexahidropirazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **58** como un sólido amarillo claro (50 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,01 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,21-7,28 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,34-4,42 (m, 1H), 4,20-4,20 (m, 1H), 4,04-4,19 (m, 4H), 3,56-3,66 (m, 3H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,01-3,13 (m, 2H), 2,50-2,62 (m, 2H), 1,23 (d, 3H), 1,13 (m, 3H). EM: calc. 605 (MH<sup>+</sup>), medido 605 (MH<sup>+</sup>).

30

**Preparación de sal de TFA del ácido (3*S*)-3-[(8*aS*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8*a*-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]butanoico (compuesto 58-A):**

Se preparó el compuesto **58-A** de forma análoga al compuesto **Q** en el ejemplo **19** usando sal de clorhidrato de (3*S*)-3-aminobutanoato de metilo (compuesto **58-B**) en lugar de sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de

35

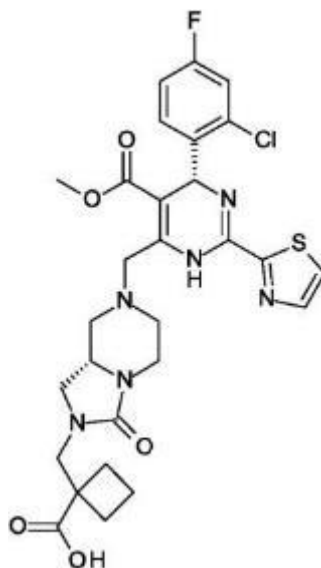
etilo.

**Preparación de sal de clorhidrato de (3R)-3-aminobutanoato de metilo (compuesto 58-B):**

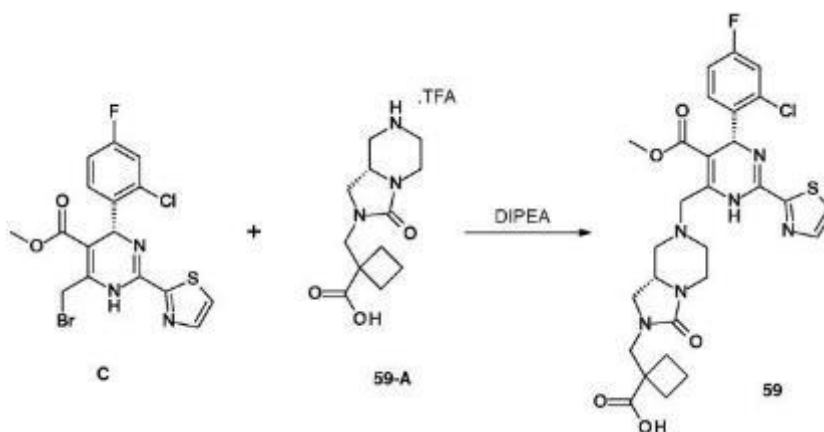
- 5 Se preparó el compuesto **58-B** de forma análoga al compuesto **W** en el ejemplo **20** usando ácido (S)-3-aminobutanoico en lugar de ácido DL-3-aminoisobutírico.

**Ejemplo 59:**

- 10 **Éster metílico del ácido (R)-6-[(S)-2-(1-carboxi-ciclobutilmetil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidin-5-carboxílico**



- 15 **Preparación del ejemplo 59:**



- 20 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo **1** usando la sal de TFA del ácido 1-[[8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]metil]ciclobutanocarboxílico (compuesto **59-A**) en lugar de hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **59** como un sólido amarillo claro (15 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,96 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,90 (d, 2H), 3,82-3,86 (m, 1H), 3,66-3,72 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,54 (d, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,14-3,23 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,90 (d, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,39-2,47 (m, 2H), 2,31-2,39 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,99-2,09 (m, 3H), 1,89-1,98 (m, 1H). EM: calc. 617 (MH<sup>+</sup>), medido 617 (MH<sup>+</sup>).

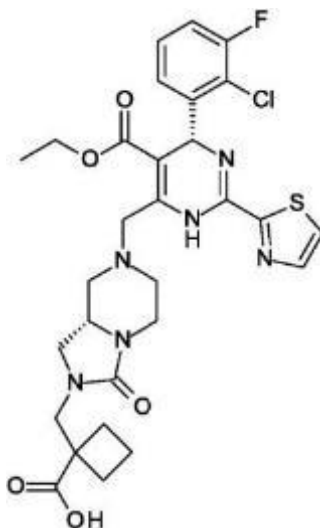
**Preparación de sal de TFA del ácido 1-[[8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]metil]ciclobutanocarboxílico (compuesto 59-A):**

- 30 Se preparó el compuesto **59-A** de forma análoga al compuesto **Q** en el ejemplo **19** usando éster etílico del ácido 1-aminometil-ciclobutanocarboxílico (para su síntesis, consúltese: Cao, Sheldon X. *et al* PCT Int. Apl. (2009), documento WO 2009067547) en lugar de la sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo.



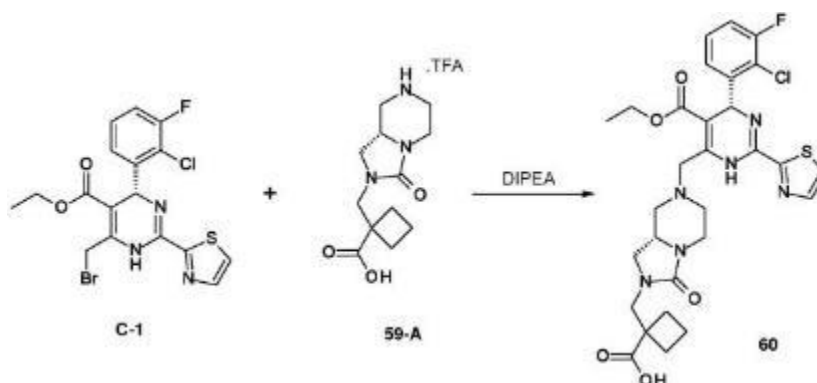
## Ejemplo 60:

5 **Éster etílico del ácido 6-[(S)-2-(1-carboxi-ciclobutilmetil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-((R)-2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico**



## Preparación del ejemplo 60:

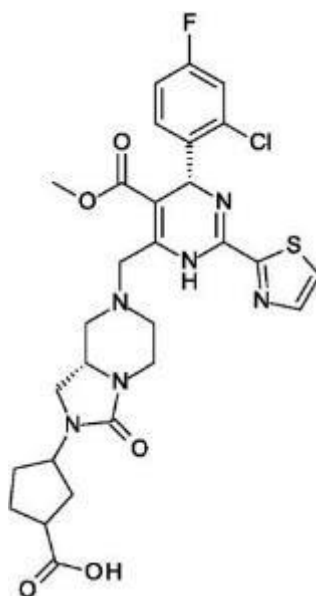
10



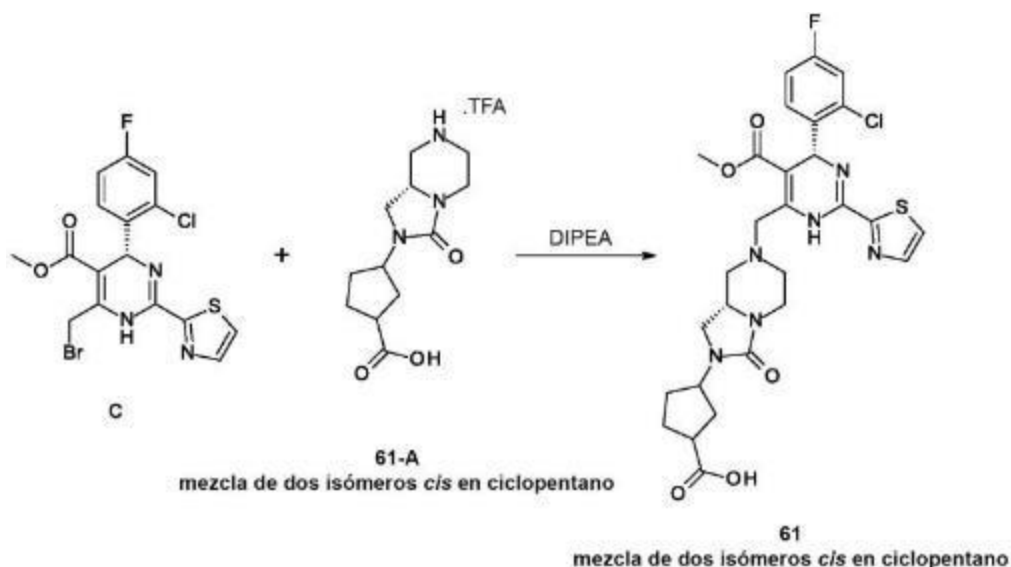
15 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando (4R)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-1**) y sal de TFA del ácido 1-[[8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]metil]ciclobutanocarboxílico (compuesto **59-A**) en lugar del éster metílico del ácido (R)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) y hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **59** como un sólido amarillo claro (15 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) d ppm 7,96 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,23-7,35 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,02-4,13 (m, 3H), 3,81-3,97 (m, 3H), 3,65-3,74 (m, 1H), 3,43-3,57 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,92 (d, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,31-2,48 (m, 3H), 2,17 (s. a., 1H), 1,92-2,12 (m, 4H), 1,09-1,17 (m, 3H). EM: calc. 631 (MH<sup>+</sup>), medido 631 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 61 (mezcla de 2 isómeros):

25 **Éster metílico del ácido (R)-6-[(S)-2-((1R,3S)-3-carboxi-ciclopentil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico y éster metílico del ácido (R)-6-[(S)-2-((1S,3R)-3-carboxi-ciclopentil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico**



### Preparación del ejemplo 61:



5

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando la sal de TFA del ácido *cis*-3-[(8a*S*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico (compuesto **61-A**) en lugar de hexahidropirazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **61** como un sólido amarillo claro (30 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,97 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,24-4,35 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,82-3,94 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,03-3,23 (m, 2H), 2,77-2,93 (m, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,04-2,23 (m, 2H), 1,67-2,00 (m, 5H). EM: calc. 617 (MH<sup>+</sup>), medido 617 (MH<sup>+</sup>).

10

### Preparación de sal de TFA del ácido *cis*-3-[(8a*S*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico (compuesto **61-A**):

15

Se preparó el compuesto **61-A** de forma análoga al compuesto **Q** en el ejemplo 19 usando sal de clorhidrato del éster metílico de *cis*-3-aminociclopentanocarboxilato de metilo (compuesto **61-B**) en lugar de sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo.

20

### Preparación de sal de clorhidrato del éster metílico de *cis*-3-aminociclopentanocarboxilato de metilo (compuesto **61-B**):

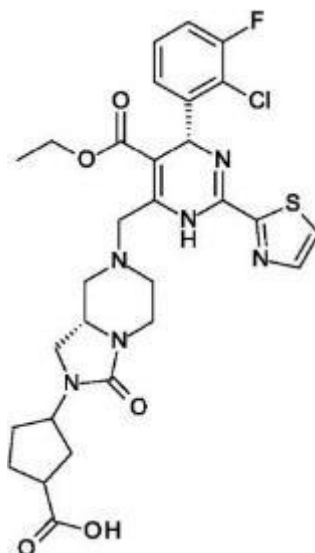
25

Se preparó el compuesto **61-B** de forma análoga al compuesto **W** en el ejemplo 20 usando ácido *cis*-3-aminociclopentanocarboxílico (Accela Chembio Co., Ltd, CAS: 49805-32-5) en lugar de ácido DL-3-aminoisobutírico.

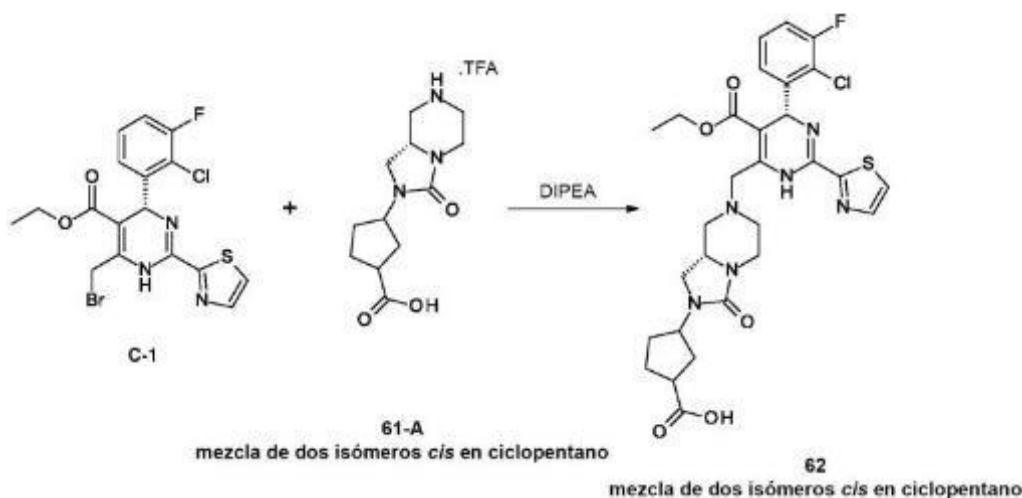
25

## Ejemplo 62 (mezcla de 2 isómeros):

5 Éster etílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-((1*R*,3*S*)-3-carboxi-ciclopentil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico y éster etílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-((1*S*,3*R*)-3-carboxi-ciclopentil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico



## 10 Preparación del ejemplo 62:



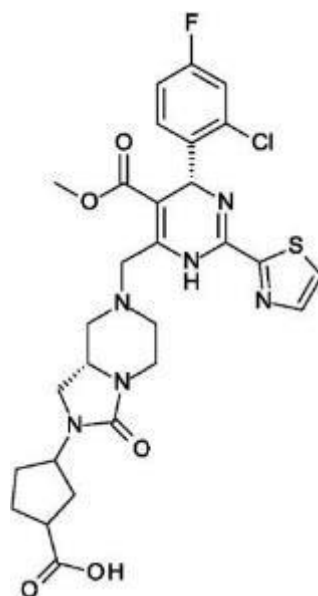
15 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-1**) y sal de TFA del ácido *cis*-3-[(8*aS*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8*a*-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico (compuesto **61-A**) en lugar del éster metílico del ácido (*R*)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) y hexahidro-pirazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **62** como un sólido amarillo claro (50 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,97 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,23-7,34 (m, 2H), 7,09-7,19 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,23-4,34 (m, 1H), 4,01-4,15 (m, 3H), 3,83-3,95 (m, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,04-3,23 (m, 2H), 2,77-2,95 (m, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,03-2,22 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 1,68-1,90 (m, 3H), 1,13 (m, 3H). EM: calc. 631 (MH<sup>+</sup>), medido 631 (MH<sup>+</sup>).

20

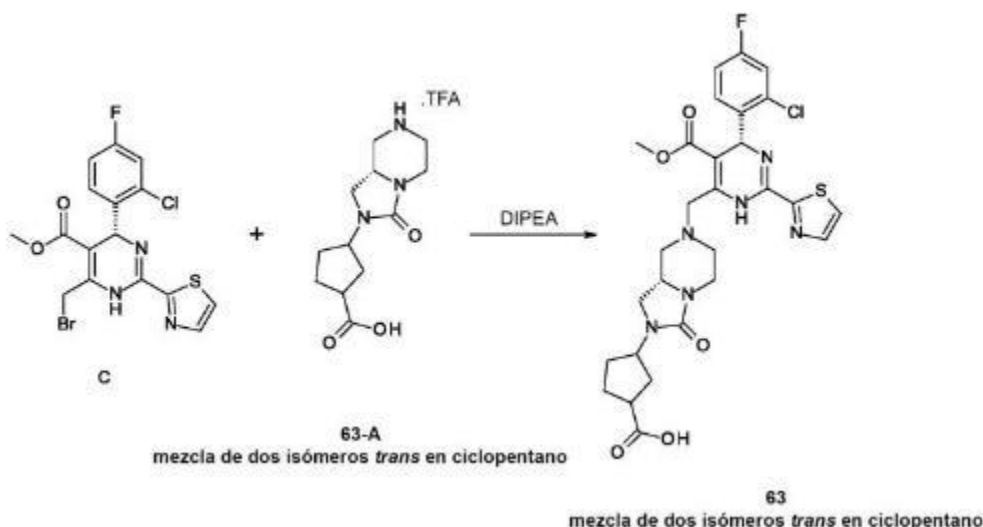
## 25 Ejemplo 63 (mezcla de dos isómeros):

éster metílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-((1*R*,3*R*)-3-carboxi-ciclopentil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico y éster metílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-((1*S*,3*S*)-3-carboxi-ciclopentil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico

30



## Preparación del ejemplo 63:



5

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando sal de TFA del ácido *trans*-3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico (compuesto **63-A**) en lugar de hexahidropirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **63** como un sólido amarillo claro (10 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) d ppm 7,97 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,84-3,92 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,49-3,53 (m, 1H), 3,18 (d, 1H), 3,06 (d, 1H), 2,89 (s.a., 3H), 2,38 (d, 1H), 2,07-2,19 (m, 3H), 1,86-1,97 (m, 3H), 1,70 (s.a., 1H). EM: calc. 617 (MH<sup>+</sup>), medido 617 (MH<sup>+</sup>).

10

15 **Preparación de sal de TFA del ácido *trans*-3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico (compuesto 63-A):**

Se preparó el compuesto **63-A** de forma análoga al compuesto **Q** en el ejemplo 19 usando sal de clorhidrato de éster metílico de *trans*-3-aminociclopentanocarboxilato de metilo (compuesto **63-B**) en lugar de sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo.

20

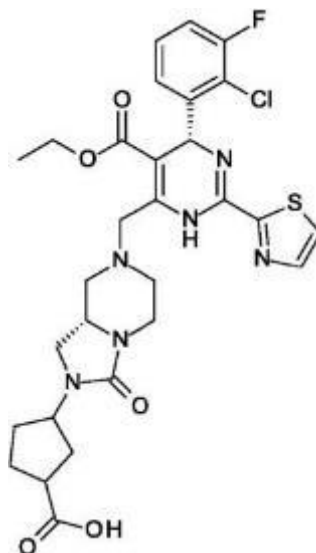
**Preparación de sal de clorhidrato del éster metílico de *trans*-3-aminociclopentanocarboxilato de metilo (compuesto 63-B):**

25

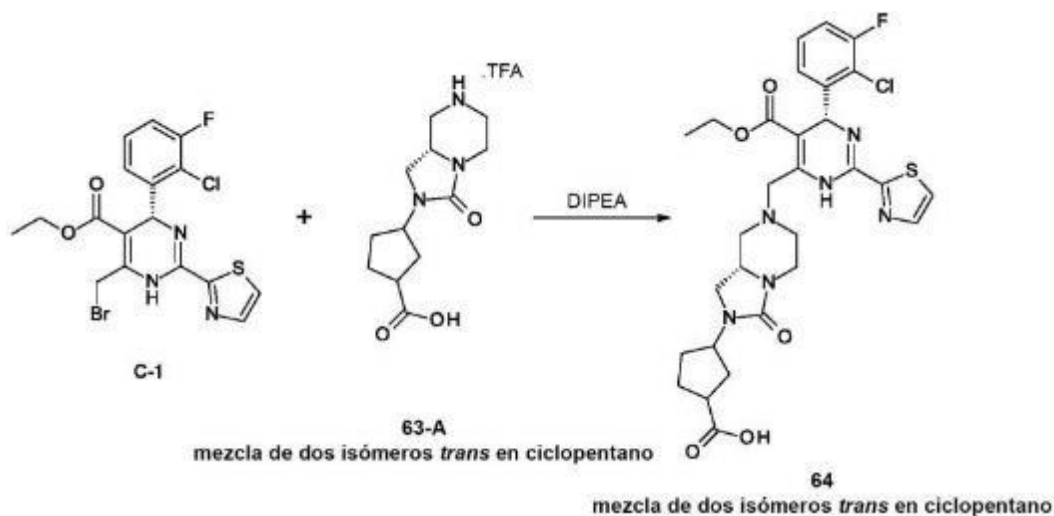
Se preparó el compuesto **63-B** de forma análoga al compuesto **W** en el ejemplo 20 usando ácido *trans*-3-aminociclopentanocarboxílico (para su síntesis, consúltese: Allan, Robin D.; Fong, Joyce *Australian Journal of Chemistry* (1986), 39(6), 855-64.) en lugar de ácido DL-3-aminoisobutírico.

**Ejemplo 64 (mezcla de dos isómeros):**

5 Éster etílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-((1*R*,3*R*)-3-carboxi-ciclopentil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico y éster etílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-((1*S*,3*S*)-3-carboxi-ciclopentil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico



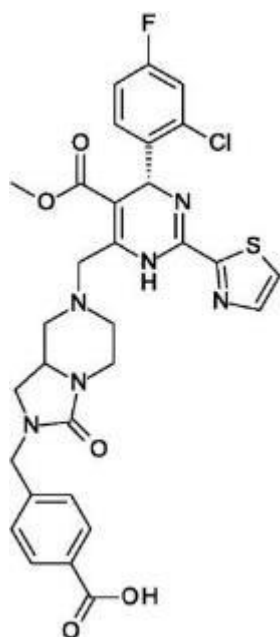
10 Preparación del ejemplo 64:



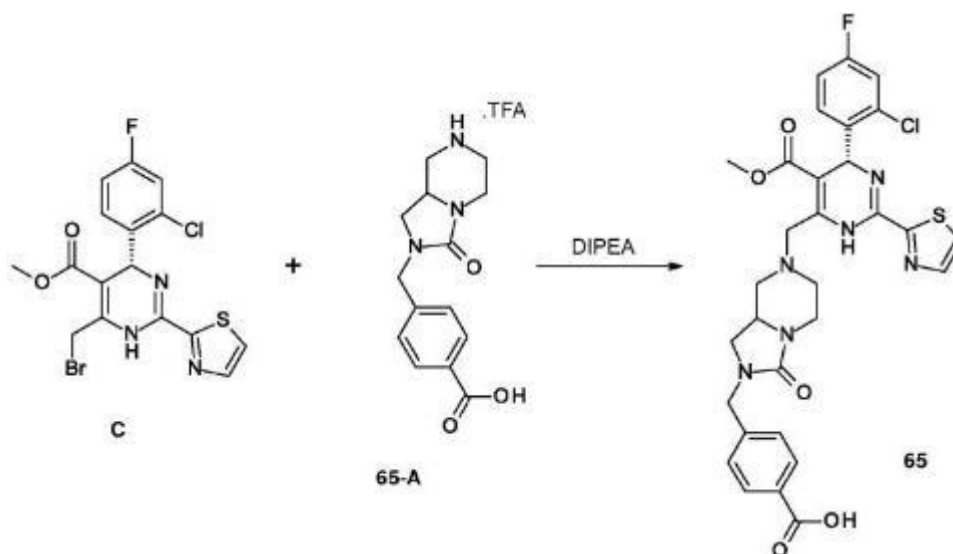
15 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-1**) y sal de TFA del ácido *trans*-3-[(8*aS*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8*a*-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico (compuesto **63-A**) en lugar del éster metílico del ácido (*R*)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) y hexahidro-pirazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **64** como un sólido amarillo claro (10 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,97 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,24-7,34 (m, 2H), 7,12-7,19 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,34-4,42 (m, 1H), 4,02-4,14 (m, 3H), 3,83-3,94 (m, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,14-3,22 (m, 1H), 3,04-3,10 (m, 1H), 2,82-2,94 (m, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,05-2,20 (m, 3H), 1,81-1,98 (m, 3H), 1,65-1,74 (m, 1H), 1,13 (m, 3H). EM: calc. 631 (MH<sup>+</sup>), medido 631 (MH<sup>+</sup>).

25 **Ejemplo 65:**

Éster metílico del ácido (*R*)-6-[2-(4-carboxi-bencil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico



## Preparación del ejemplo 65:



5

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando la sal de TFA del ácido 4-[(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il)metil]benzoico (compuesto **65-A**) en lugar de hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **65** como un sólido amarillo claro (90 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ ) d ppm 8,00-8,06 (m, 3H), 7,91 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,48-4,62 (m, 3H), 4,12-4,25 (m, 2H), 3,68-3,78 (m, 2H), 3,65 (d, 3H), 3,44-3,58 (m, 2H), 3,16-3,28 (m, 2H), 3,09-3,15 (m, 1H). EM: calc. 639 ( $\text{MH}^+$ ), medido 639 ( $\text{MH}^+$ ).

10

Preparación de sal de TFA del ácido 4-[(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il)metil]benzoico (compuesto **65-A**):

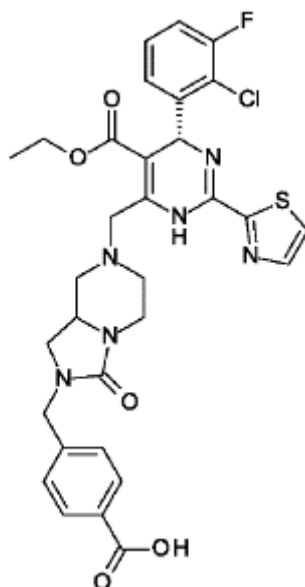
15

Se preparó el compuesto **65-A** de forma análoga al compuesto **Q** en el ejemplo 19 usando clorhidrato de éster metílico del ácido 4-aminometil-benzoico en lugar de sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo.

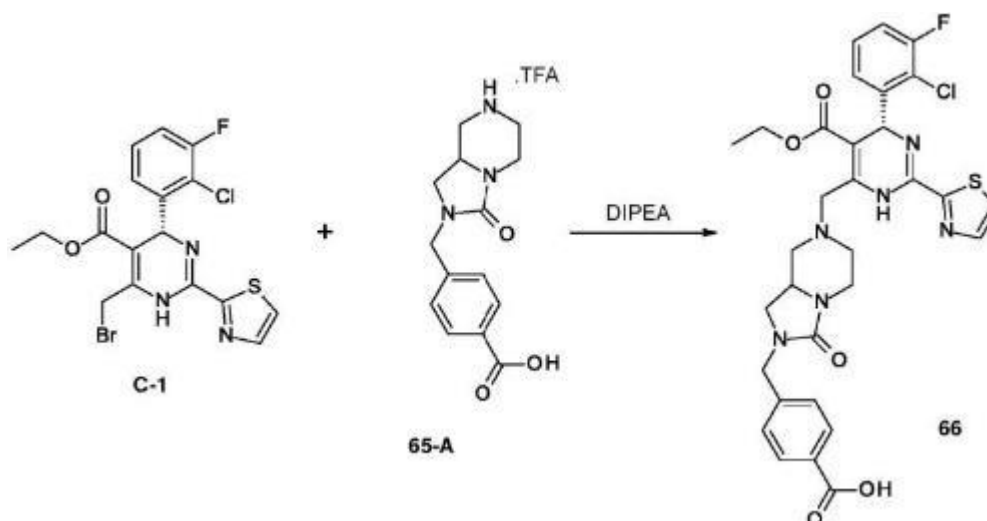
## Ejemplo 66:

20

Éster etílico del ácido (*R*)-6-[2-(4-carboxi-bencil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico



## Preparación del ejemplo 66:



5

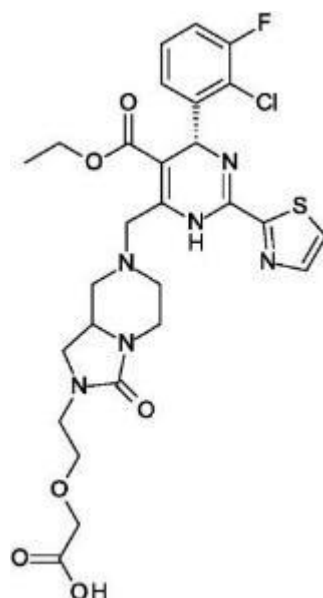
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-1**) y sal de TFA del ácido 4-[(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il)metil]benzoico (compuesto **65-A**) en lugar de éster metílico del ácido (*R*)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) y hexahidropirazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **66** como un sólido amarillo claro (82 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,99-8,07 (m, 3H), 7,90 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,21-7,29 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,47-4,61 (m, 3H), 4,13-4,25 (m, 2H), 4,06-4,13 (m, 2H), 3,68-3,78 (m, 2H), 3,44-3,58 (m, 2H), 3,18-3,31 (m, 1H), 3,07-3,17 (m, 2H), 1,13 (m, 3H). EM: calc. 653 (MH<sup>+</sup>), medido 653 (MH<sup>+</sup>).

15

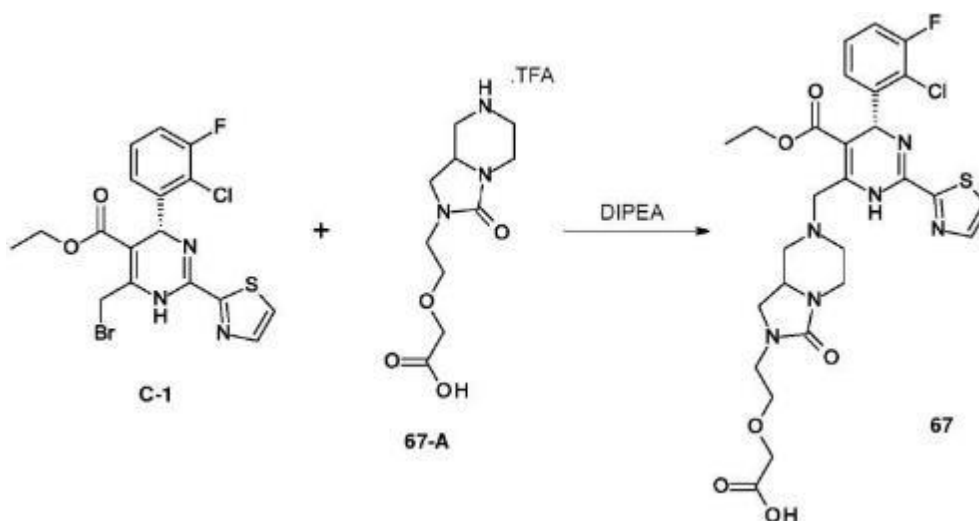
## Ejemplo 67:

Ácido 2-[2-[7-[(4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]etoxi]acético

20



## Preparación del ejemplo 67:



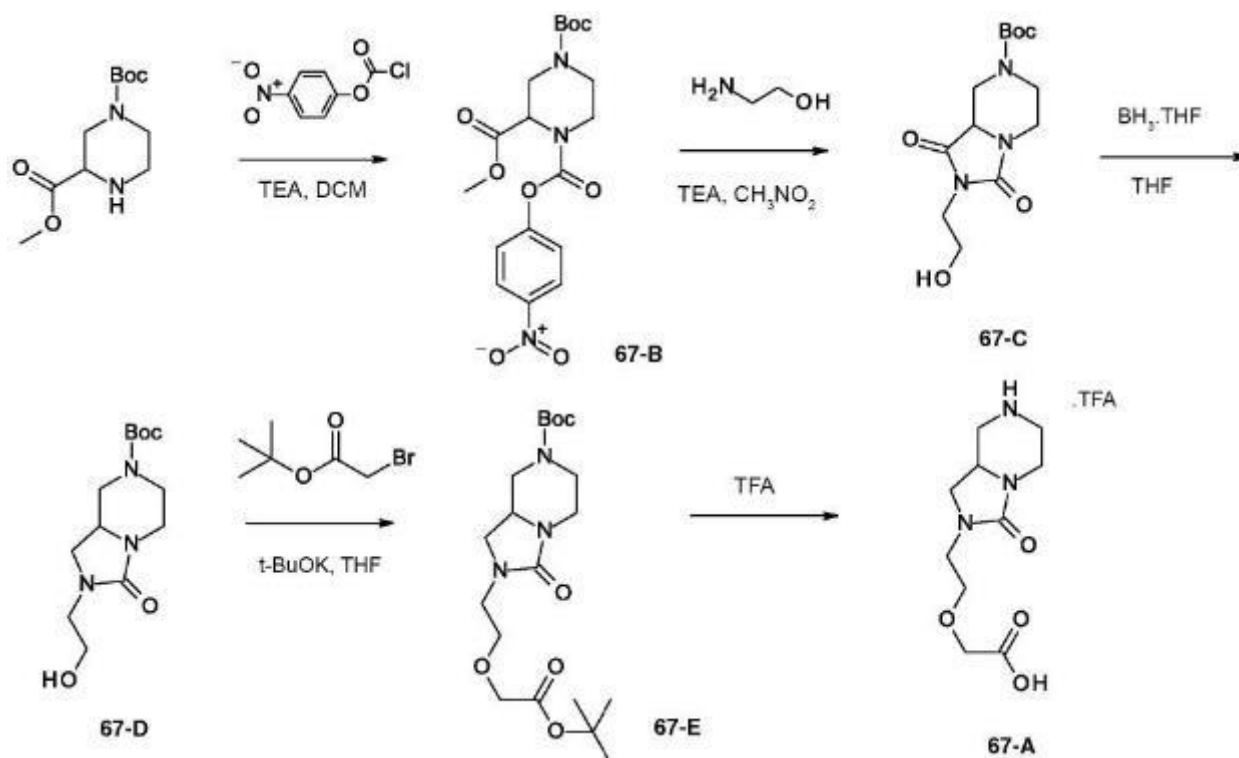
5

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-  
 10 fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-1**) y ácido 2-[2-(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-  
 hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il)etoxi]acético (compuesto **67-A**) en lugar de éster metílico del ácido (*R*)-6-  
 bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) y hexahidro-  
 pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **67** como un sólido amarillo claro (2,5 mg).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,00-8,01 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,90-7,89 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,35-7,38 (m,  
 2H), 7,24 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,05-4,40 (m, 5H), 3,70-3,83 (m, 3H), 3,52-3,70 (m, 3H),  
 3,40 (m, 3H), 3,32 (m, 2H), 1,13 (m, 3H). EM: calc. 621 (MH<sup>+</sup>), medido 621 (MH<sup>+</sup>).

15

**Preparación de ácido 2-[2-(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il)etoxi]acético (compuesto 67-A):**





5 **Etapa 1:** Se añadió la mezcla de ( $\pm$ )-4-Boc-piperazina-2-carboxilato de metilo (CAS: 129799-08-2, 2,44 g, 0,01 mol), TEA (1,52 g, 0,015 mol) en DCM (10 ml) a una solución de carbonoclorhidrato de (4-nitrofenilo) (2,42 g, 0,012 mol) en DCM (10 ml). Después de 1 hora a t.a., se lavó la capa orgánica con agua y solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del disolvente, se obtuvo el producto **67-B** en bruto y se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM: calc. 410 ( $\text{MH}^+$ ), medido 410 ( $\text{MH}^+$ ).

10 **Etapa 2:** La mezcla del compuesto **67-B** (1,0 g, 2,44 mmol), 2-aminoetanol (1,0 g, 16,4 mmol), TEA (0,49 g, 4,88 mmol), nitrometano (2 ml) se calentó a 130 °C con microondas durante 3 horas. Después de la eliminación del disolvente, se trató el residuo con agua, se extrajo con acetato de etilo. La eliminación del disolvente dio el producto **67-C** en bruto. EM: calc. 300 ( $\text{MH}^+$ ), medido 300 ( $\text{MH}^+$ ).

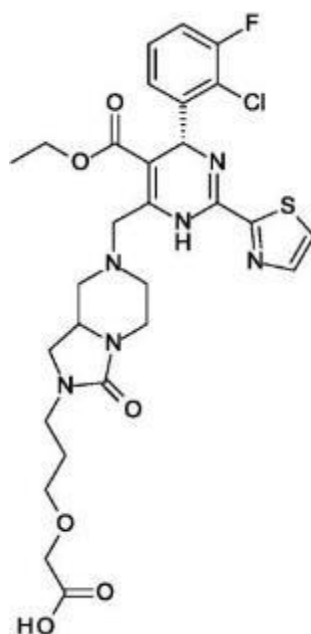
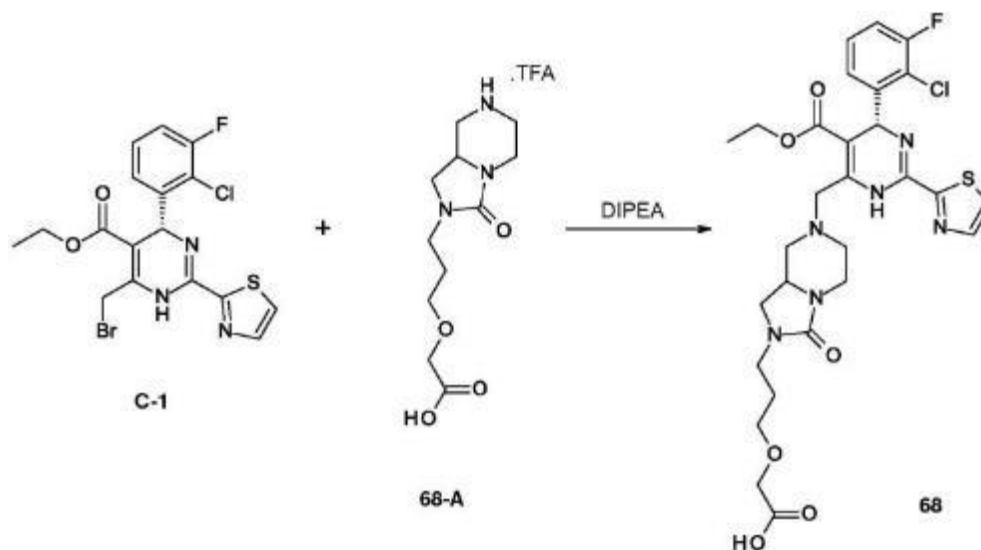
15 **Etapa 3:** Una mezcla del compuesto **67-C** (730 mg, 2,44 mmol) y  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (1 M, 4,88 ml). Después de agitar durante 24 horas a t.a., se trató la mezcla con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo. Después de la eliminación del disolvente, se obtuvo el producto **67-D**. EM: calc. 286 ( $\text{MH}^+$ ), medido 286 ( $\text{MH}^+$ ).

20 **Etapa 4:** A una mezcla de compuesto **67-D** (0,5 g, 1,75 mmol) en THF (15 ml) se le añadió *t*-BuOK (0,294 g, 2,63 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se le añadió bromoacetato de *t*-butilo (0,68 g, 3,5 mmol). A continuación, se agitó la mezcla durante otras 2 horas a t.a., se desactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo. Después de la eliminación del disolvente, se obtuvo el producto **67-E** en bruto y se usó en la siguiente etapa. EM: calc. 400 ( $\text{MH}^+$ ), medido 400 ( $\text{MH}^+$ ).

25 **Etapa 5:** Se trató una mezcla del compuesto **67-E** (0,70 g, 1,75 mmol) en DCM (5 ml) con TFA (2 ml). Después de agitar durante 1 hora a t.a., se eliminaron el disolvente y el TFA de residuo bajo presión reducida para dar el producto **67-A**. EM: calc. 244 ( $\text{MH}^+$ ), medido 244 ( $\text{MH}^+$ ).

30 **Ejemplo 68:**

**Ácido 2-[3-[7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]propoxi]acético**

**Preparación del ejemplo 68:**

5

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-1**) y ácido 2-[3-(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il)propoxi]acético (compuesto **68-A**) en lugar de éster metílico del ácido (*R*)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) y hexahidropirazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **68** como un sólido amarillo claro (6,5 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,99-7,98 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,81-7,82 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,90-4,35 (m, 6H), 3,56 (m, 3H), 3,10-3,40 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,15 (m, 3H). EM: calc. 635 (MH<sup>+</sup>), medido 635 (MH<sup>+</sup>).

15

**Preparación de ácido 2-[3-(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il)propoxi]acético (compuesto 68-A):**

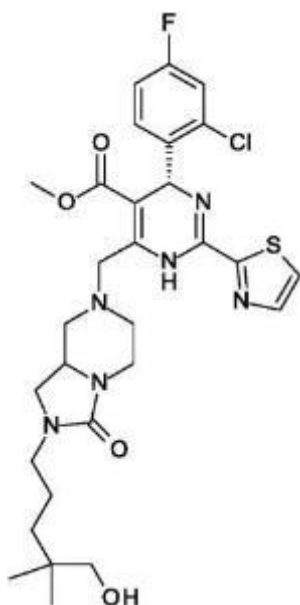
20

Se preparó el compuesto **68-A** de forma análoga al compuesto **67-A** usando 3-aminopropan-1-ol en lugar de 2-aminoetanol.

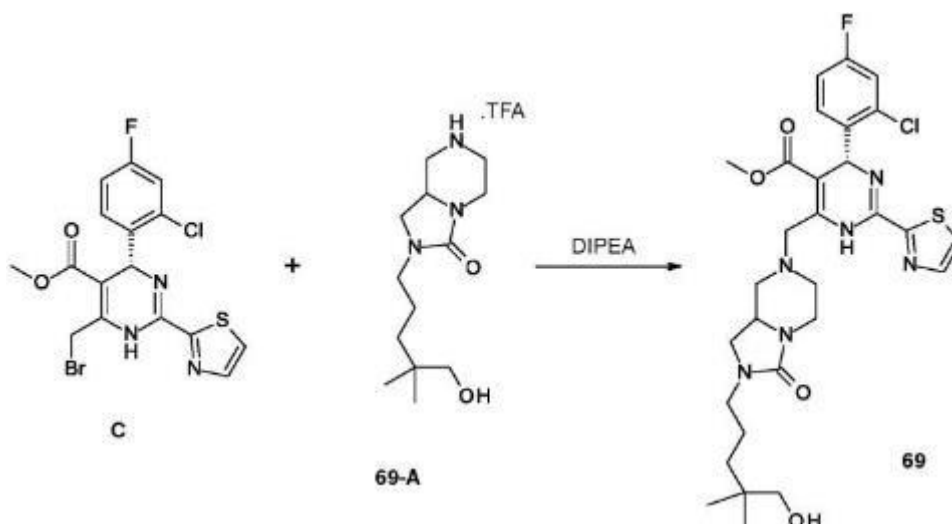
**Ejemplo 69:**

25

**(4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-[[2-(5-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo**



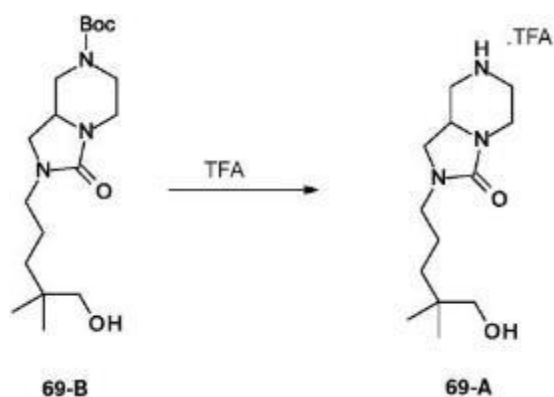
## Preparación del ejemplo 69:



5

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando 2-(5-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-ona (compuesto **69-A**) en lugar de hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **69** como un sólido amarillo claro (55 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ ) d ppm 7,97-7,98 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 7,80-7,81 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,80-4,40 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,10-3,30 (m, 6H), 2,50 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 0,89 (s, 6H). EM: calc. 619 ( $\text{MH}^+$ ), medido 619 ( $\text{MH}^+$ ).

15 Preparación de 2-(5-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-ona (compuesto **69-A**):



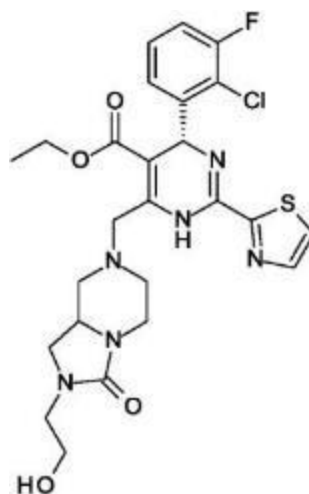
Se disolvió 2-(5-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazina-7-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto **69-B**) (1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) seguido de la adición lenta de TFA (1 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 1 hora y, a continuación, se eliminó el disolvente a vacío para dar el producto **69-A** en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa.

**Preparación de 2-(5-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazina-7-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto 69-B):**

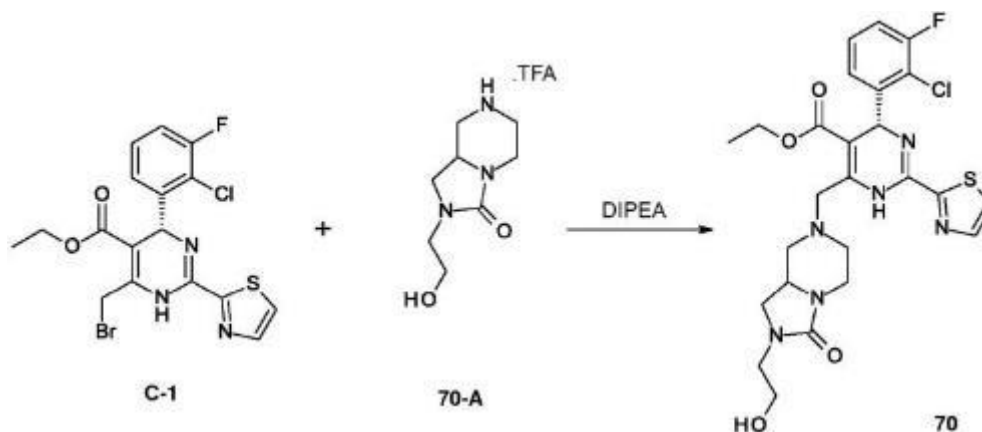
Se preparó el compuesto **69-B** de forma análoga al compuesto **67-D** usando 5-amino-2,2-dimetil-pentan-1-ol en lugar de 2-aminoetanol.

**Ejemplo 70:**

**(4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-6-[[2-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo**

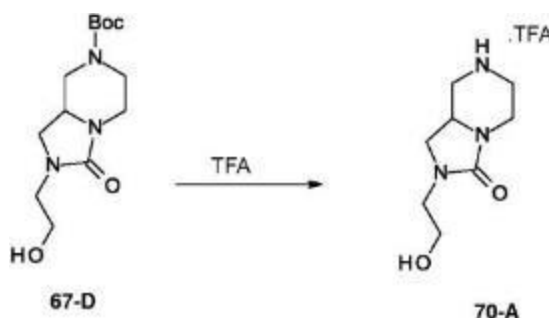


**Preparación del ejemplo 70:**



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-1**) y 2-(2-hidroxietil)-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-ona (compuesto **70-A**) en lugar de éster metílico del ácido (*R*)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) y hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **70** como un sólido amarillo claro (45 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,01-8,02 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,91-7,92 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,55-4,78 (m, 2H), 4,10-4,25 (m, 4H), 3,72 (m, 5H), 3,45 (m, 2H), 3,10-3,35 (m, 7H). EM: calc. 563 (MH<sup>+</sup>), medido 563 (MH<sup>+</sup>).

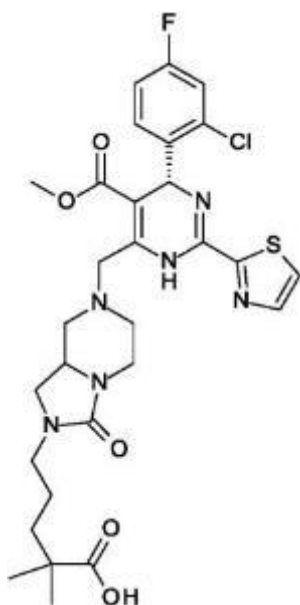
#### Preparación de 2-(2-hidroxietil)-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-ona (compuesto **70-A**):



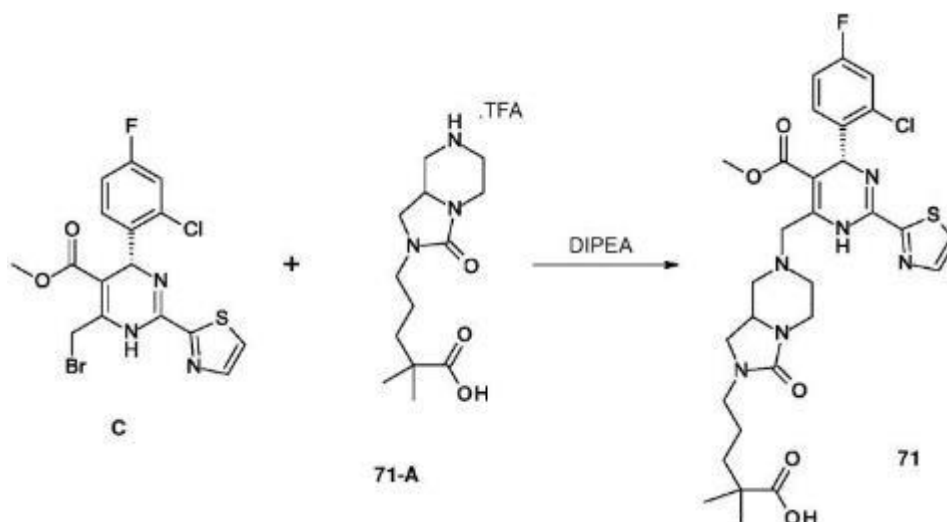
Se disolvió 2-(2-hidroxietil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazina-7-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **67-D**) (1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) seguido de la adición lenta de TFA (1 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 1 hora y, a continuación, se eliminó el disolvente a vacío para dar el producto **70-A** en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa.

#### Ejemplo 71:

**(4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-6-[[2-(2-hidroxietil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo**



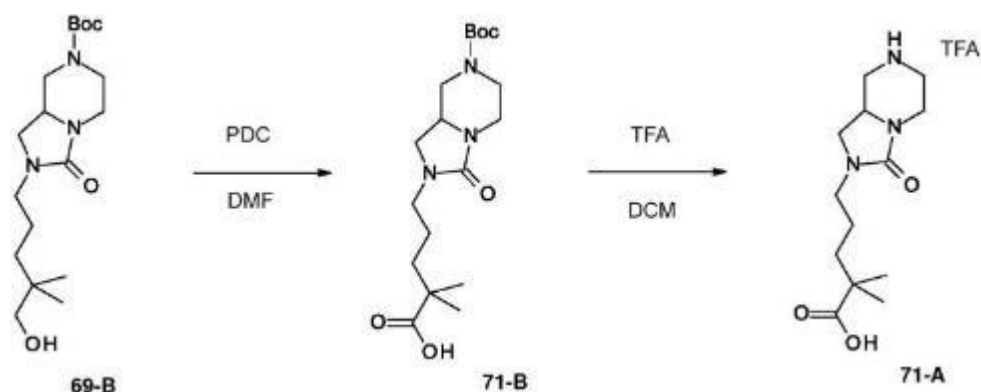
## Preparación del ejemplo 71:



5

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando ácido 2,2-dimetil-5-(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il)pentanoico (compuesto **71-A**) en lugar de hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **71** como un sólido amarillo claro (45 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ ) d ppm 8,01-8,02 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 7,91-7,92 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,52-4,75 (m, 2H), 4,10-4,25 (m, 2H), 3,65 (m, 5H), 3,45 (m, 1H), 3,10-3,35 (m, 4H), 1,55 (m, 4H), 1,20 (s, 6H). EM: calc. 563 ( $\text{MH}^+$ ), medido 563 ( $\text{MH}^+$ ).

15 **Preparación de ácido 2,2-dimetil-5-(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il)pentanoico (compuesto 71-A):**

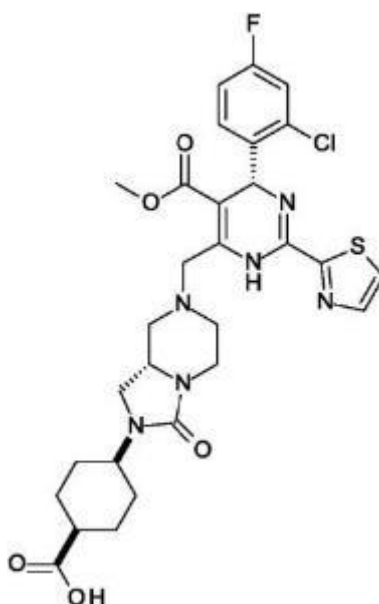


5 **Etapa 1:** Se agitó una mezcla de 2-(5-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-7-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **69-B**) (0,4 g, 1,1 mmol) y dicromato de piridinio (1,7 g, 4,4 mmol) en DMF (10 ml) durante 12 horas; a continuación, se trató con agua, se ajustó a pH <7 con ácido acético, se extrajo con acetato de etilo. Después de la eliminación del disolvente, se obtuvo el producto **71-B** en bruto. EM: calc. 370 (MH<sup>+</sup>), medido 370 (MH<sup>+</sup>).

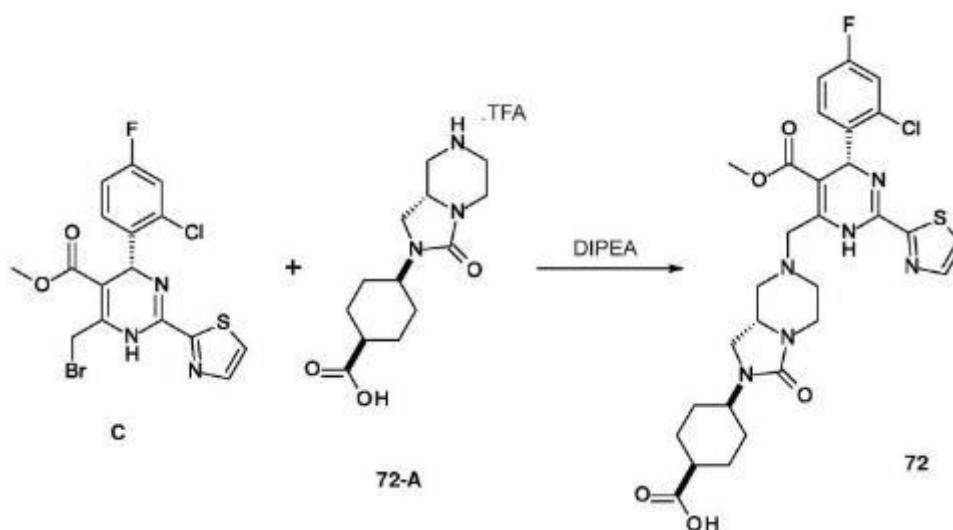
10 **Etapa 2:** Se agitó una mezcla del compuesto **71-B** (0,41 g, 1,1 mmol), TFA (2 ml) en DCM (2 ml) durante 1,2 horas a t.a. Después de la eliminación del disolvente y el TFA, se obtuvo el producto **71-A** en bruto y se usó en la siguiente etapa. EM: calc. 270 (MH<sup>+</sup>), medido 270 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 72:

15 **Ácido 4-[(8*aS*)-7-[[[(4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclohexanocarboxílico**



20 **Preparación del ejemplo 72:**



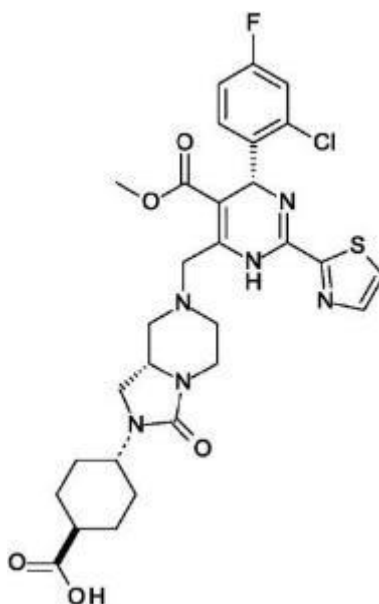
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando sal de TFA del ácido *cis*-4-[(2*R*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]ciclohexanocarboxílico (compuesto **72-A**) en lugar de hexahidropirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **72** como un sólido amarillo claro (30 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,97 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,8, 6,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,06 (td, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,10 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 3,79-3,97 (m, 3H), 3,55-3,70 (m, 4H), 3,48 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,11-3,26 (m, 1H), 3,03 (dd, *J* = 9,3, 4,0 Hz, 1H), 2,71-2,96 (m, 3H), 2,04-2,42 (m, 5H), 1,77 (s. a., 2H), 1,46-1,62 ppm (m, 3H). EM: calc. 631 (MH<sup>+</sup>), medido 631 (MH<sup>+</sup>).

**Preparación de sal de TFA del ácido *cis*-4-[(2*R*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]ciclohexanocarboxílico (compuesto 72-A):**

Se preparó el compuesto **72-A** de forma análoga al compuesto **Q** en el ejemplo 19 usando clorhidrato de *cis*-4-aminociclohexanocarboxilato de metilo (CAS: 61367-16-6, TCI) en lugar de sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetilpropanoato de etilo.

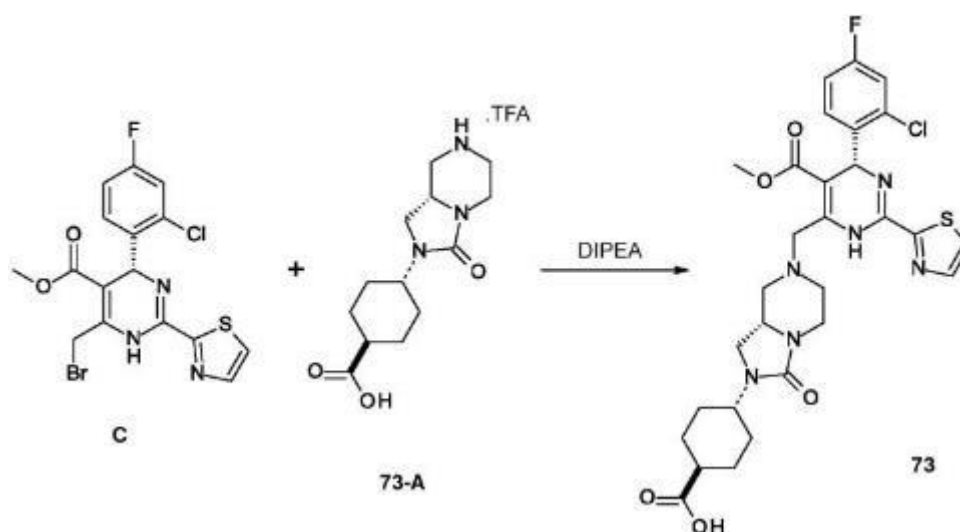
**Ejemplo 73:**

**Ácido 4-[(8*S*)-7-[(4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]ciclohexanocarboxílico**



**Preparación del ejemplo 73:**





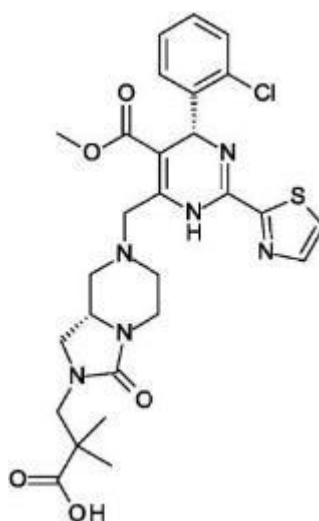
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando sal de TFA del ácido *trans*-4-[(2*R*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]ciclohexanocarboxílico (compuesto **73-A**) en lugar de hexahidropirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **73** como un sólido amarillo claro (46 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,97 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,8, 6,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 7,06 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,10 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 3,78-3,97 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,41-3,52 (m, 1H), 3,19 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,03 (dd, *J* = 9,5, 4,0 Hz, 1H), 2,75-2,94 (m, 2H), 2,36 (dd, *J* = 11,7, 7,9 Hz, 2H), 1,93-2,24 (m, 5H), 1,77 (s.a., 2H), 1,53 ppm (d, *J* = 10,0 Hz, 3H). EM: calc. 631 (MH<sup>+</sup>), medido 631 (MH<sup>+</sup>).

**Preparación de sal de TFA del ácido *trans*-4-[(2*R*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]ciclohexanocarboxílico (compuesto **73-A**):**

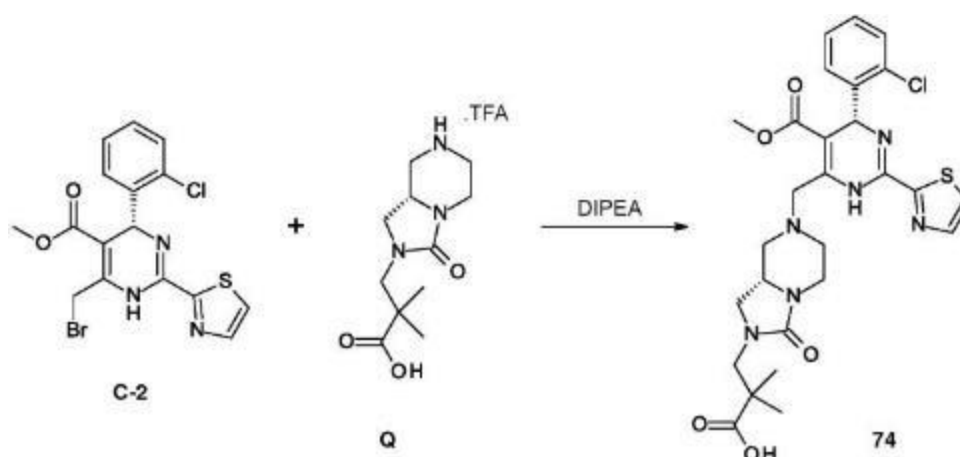
Se preparó el compuesto **73-A** de forma análoga al compuesto **Q** en el ejemplo 19 usando éster metílico del ácido metil-*trans*-4-amino-ciclohexanocarboxílico (CAS: 61367-07-5, TCI) en lugar de sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetilpropanoato de etilo.

**Ejemplo 74:**

**Ácido 3-[(8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-clorofenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetilpropanoico**



**Preparación del ejemplo 74:**



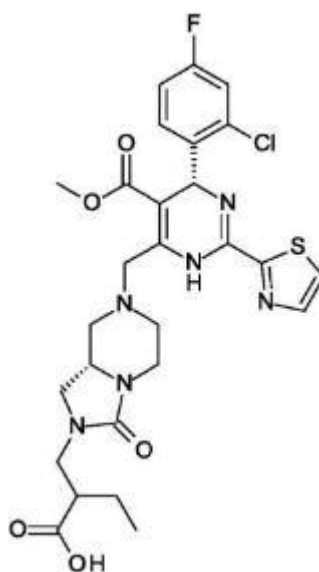
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-clorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (compuesto **C-2**) y ácido 3-[(8*aS*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8*a*-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (compuesto **Q**) en lugar de éster metílico del ácido (*R*)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) y hexahidropirazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **74** como un sólido amarillo claro (6 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,97 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,41 (td, *J* = 7,4, 1,8 Hz, 2H), 7,19-7,33 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,08 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 3,79-3,96 (m, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,51 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,37-3,42 (m, 1H), 3,07-3,28 (m, 3H), 2,74-2,94 (m, 2H), 2,12-2,41 (m, 4H), 1,39 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,18 ppm (d, *J* = 4,0 Hz, 3H). EM: calc. 587 (MH<sup>+</sup>), medido 587 (MH<sup>+</sup>).

**Preparación de (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-clorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (compuesto C-2):**

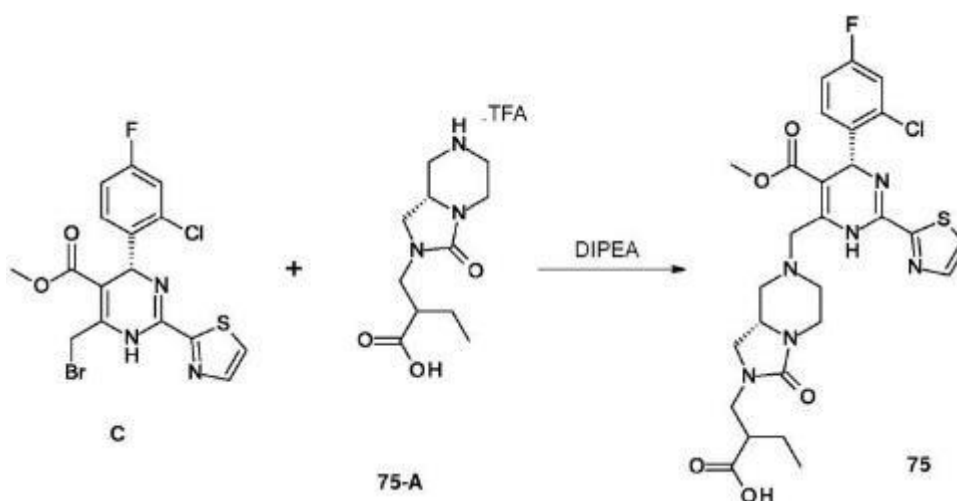
Se preparó el compuesto **C-2** de forma análoga al compuesto **C** usando 2-clorobenzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído.

**Ejemplo 75:**

**Ácido 2-[[[(8*aS*)-7-[[[(4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]metil]butanoico**



**Preparación del ejemplo 75:**



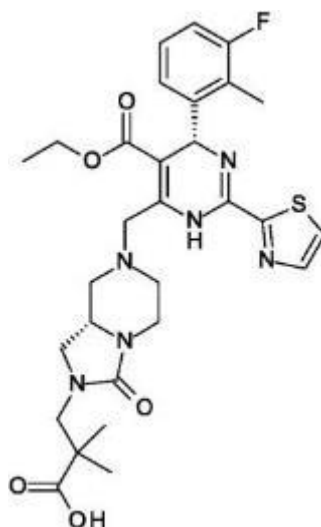
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando sal de TFA del ácido 2-[[[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]metil]butanoico (compuesto **75-A**) en lugar de hexahidropirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **75** como un sólido amarillo claro (50 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,96-7,97 (m, 1H), 7,92 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,8, 6,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,12 (td, *J* = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,64-4,81 (m, 2H), 4,46-4,60 (m, 1H), 4,01-4,26 (m, 2H), 3,60-3,78 (m, 5H), 3,35-3,57 (m, 3H), 3,03-3,29 (m, 3H), 2,62 (dtd, *J* = 14,1, 8,4, 5,5 Hz, 1H), 1,50-1,74 (m, 2H), 0,99 ppm (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). EM: calc. 605 (MH<sup>+</sup>), medido 605 (MH<sup>+</sup>).

#### Preparación de sal de TFA del ácido 2-[[[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]metil]butanoico (compuesto **75-A**):

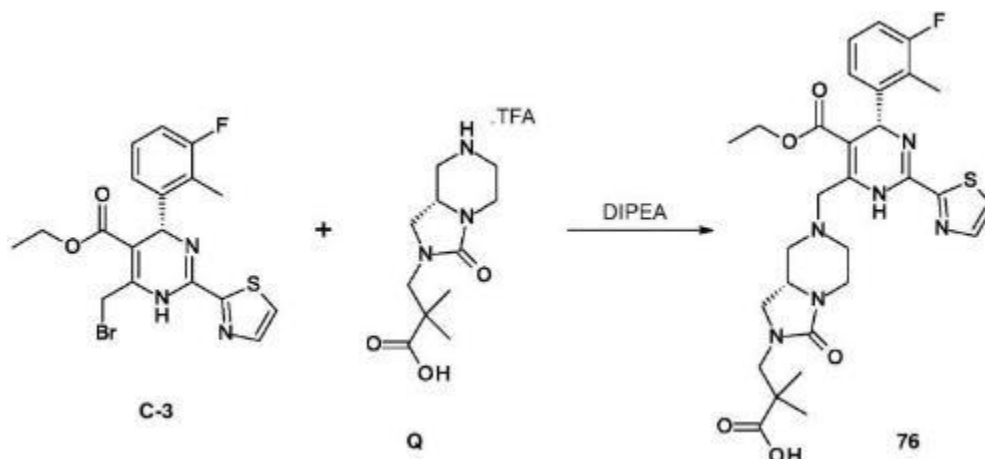
Se preparó el compuesto **75-A** de forma análoga al compuesto **Q** usando 2-(aminometil)butanoato de metilo (para su síntesis, consúltese: Kaptein, Bernardus; *et al.*, sol. int. de PCT 2005, documento WO 2005085462) en lugar de sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo.

#### Ejemplo 76:

**Ácido 3-[[[(8aS)-7-[[[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico**



#### Preparación del ejemplo 76:



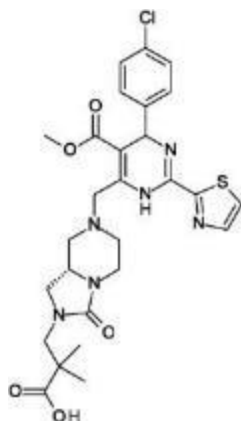
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando (4S)-6-(bromometil)-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-3**) y ácido 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (compuesto **Q**) en lugar de éster metílico del ácido (*R*)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) y hexahidropirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **76** como un sólido amarillo claro (132 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,95 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,08-7,23 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,02-4,17 (m, 3H), 3,79-4,00 (m, 3H), 3,36-3,57 (m, 2H), 3,26-3,33 (m, 1H), 3,17-3,25 (m, 1H), 3,11 (dd, *J* = 9,3, 4,0 Hz, 1H), 2,78-2,99 (m, 2H), 2,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 2,39 (dd, *J* = 11,2, 8,2 Hz, 1H), 2,14-2,26 (m, 1H), 1,21 (d, *J* = 2,8 Hz, 6H), 1,15 ppm (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM: calc. 599 (MH<sup>+</sup>), medido 599 (MH<sup>+</sup>).

#### Preparación de (4S)-6-(bromometil)-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-3**):

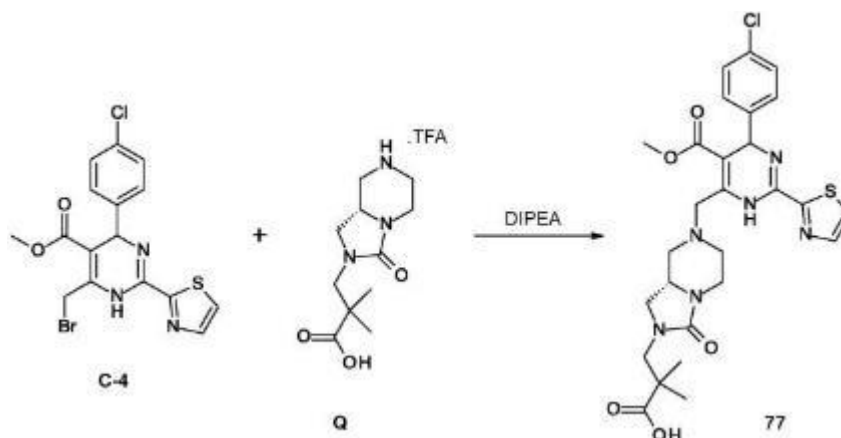
Se preparó el compuesto **C-3** de forma análoga al compuesto **C** usando 2-metil-3-fluorobenzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído y acetoacetato de etilo en lugar de acetoacetato de metilo.

#### Ejemplo 77:

Ácido 3-[(8aS)-7-[4-(4-clorofenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico



#### Preparación del ejemplo 77:



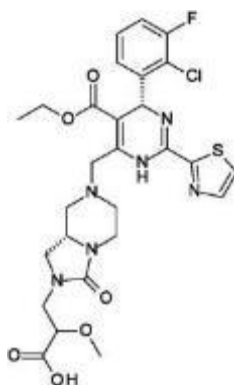
5 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando 6-(bromometil)-4-(4-clorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (compuesto **C-4**) y ácido 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (compuesto **Q**) en lugar de ácido (*R*)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) y hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **77** como un sólido amarillo claro (60 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,99 (dd, *J* = 3,1, 1,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,26-7,42 (m, 4H), 5,64-5,82 (m, 1H), 4,06 (dd, *J* = 16,8, 4,3 Hz, 1H), 3,72-3,90 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,37-3,61 (m, 2H), 3,00-3,24 (m, 2H), 2,55-2,97 (m, 3H), 2,11-2,39 (m, 2H), 1,19 ppm (dd, *J* = 4,4, 2,9 Hz, 6H). EM: calc. 587 (MH<sup>+</sup>), medido 587 (MH<sup>+</sup>).

**Preparación de 6-(bromometil)-4-(4-clorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (compuesto C-4):**

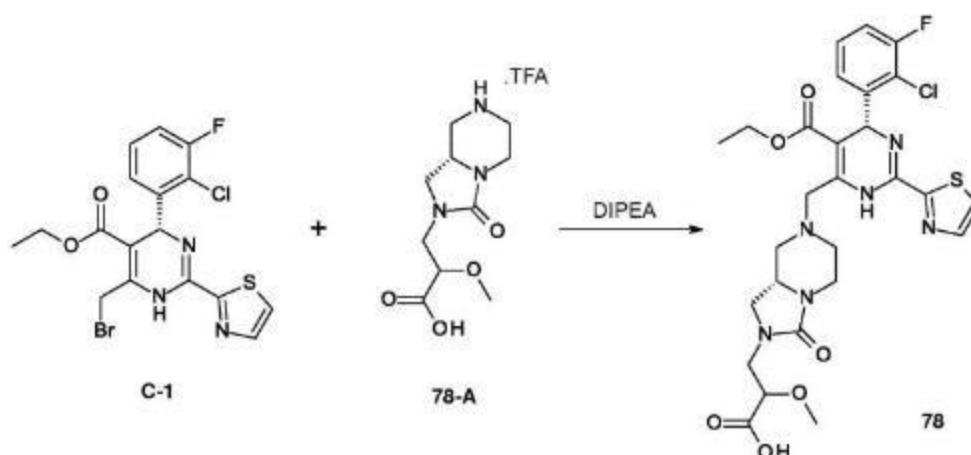
15 Se preparó el compuesto **C-4** de forma análoga al compuesto **C** usando 4-clorobenzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído sin separación quiral con SFC del intermediario dihidropirimidina en el esquema 1-1.

**Ejemplo 78:**

20 **Ácido 3-[(8aS)-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2-metoxi-propanoico**



25 **Preparación del ejemplo 78:**



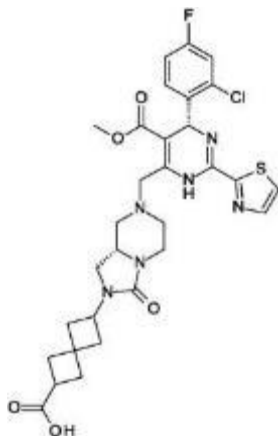
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-  
 5 fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-1**) y sal de TFA del ácido 2-metoxi-3-(3-  
 oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il)propanoico (compuesto **78-A**) en lugar de éster metílico del  
 ácido (*R*)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) y  
 hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **78** como un sólido amarillo claro  
 10 (25 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,01 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,33-7,43 (m,  
 2H), 7,19-7,30 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,76 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 3,96-4,21 (m, 6H), 3,41-3,83  
 (m, 10H), 3,10-3,31 (m, 5H), 1,13 ppm (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM: calc. 621 (MH<sup>+</sup>), medido 621 (MH<sup>+</sup>).

**Preparación de sal de TFA del ácido 2-metoxi-3-(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il)propanoico (compuesto 78-A):**

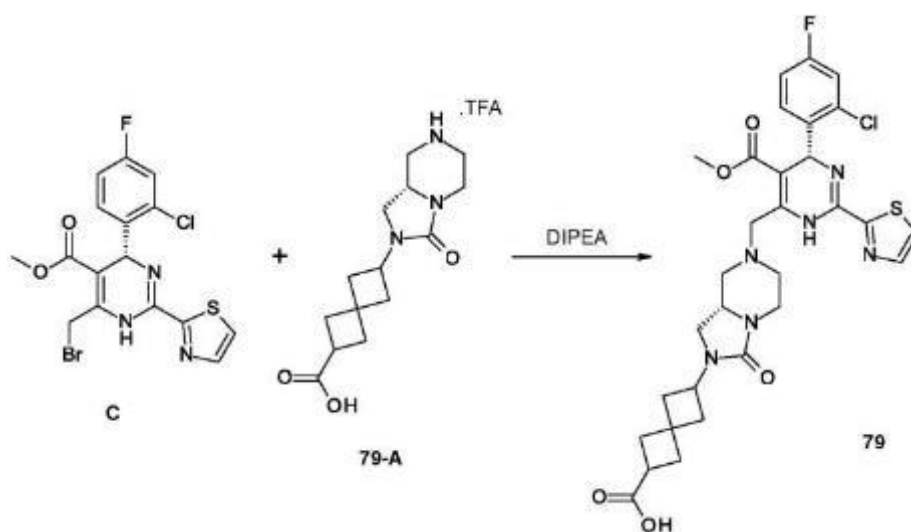
15 Se preparó el compuesto **78-A** de forma análoga al compuesto **Q** en el ejemplo 19 usando 2-(aminometil)butanoato  
 de metilo (para su síntesis, consúltese: Liang, Congxin; Feng, Yangbo, publ. de sol. de pat. de EE. UU. 2007,  
 documento US 20070072934) en lugar de sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo.

**Ejemplo 79:**

20 **Ácido 2-[(8*aS*)-7-[[[(4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-  
 oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]espiro[3.3]heptano-6-carboxílico**



25 **Preparación del ejemplo 79:**



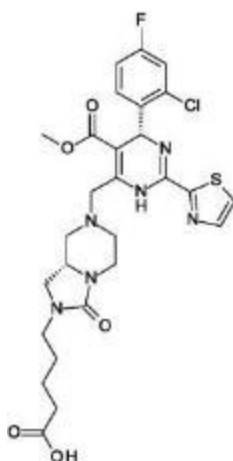
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando sal de TFA del ácido 2-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]espiro[3.3]heptano-6-carboxílico (compuesto **79-A**) en lugar de hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **79** como un sólido amarillo claro (7 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,00-7,92 (m, 1H), 7,77 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 6,3, 8,5 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,06 (dt, J = 2,5, 8,4 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,33-4,20 (m, 1H), 4,10 (dd, J = 4,4, 16,9 Hz, 1H), 3,96-3,73 (m, 4H), 3,66-3,58 (m, 3H), 3,57-3,46 (m, 1H), 3,21-2,97 (m, 3H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,73 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,44-2,05 (m, 8H). EM: calc. 626 (MH<sup>+</sup>), medido 626 (MH<sup>+</sup>).

**Preparación de sal de TFA del ácido 2-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]espiro[3.3]heptano-6-carboxílico (compuesto 79-A):**

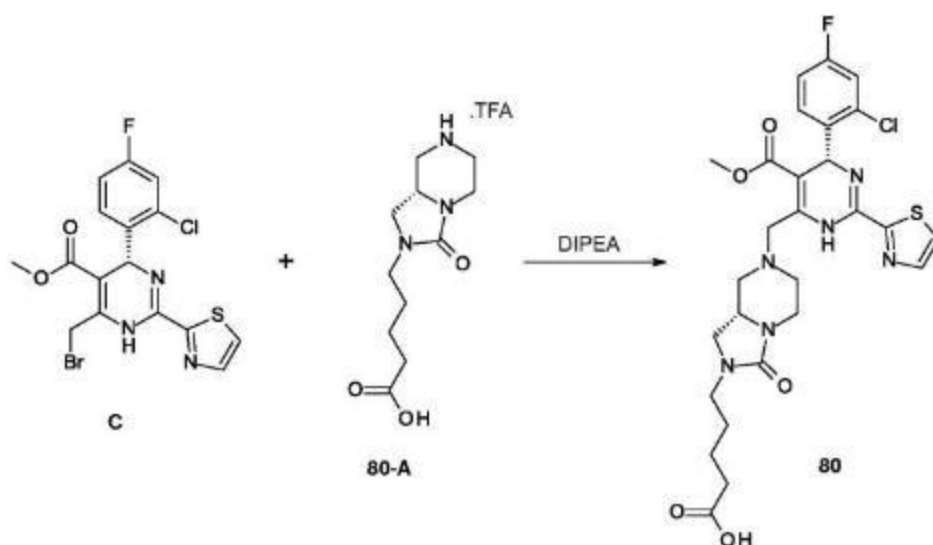
El compuesto **79-A** se preparó de forma análoga al compuesto **Q** en el ejemplo 19 usando sal de clorhidrato de 2-aminoespiro[3.3]heptano-6-carboxilato de metilo (PharmaBlock (Nanjing) R&D Co. Ltd, PBEG1036) en lugar de sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo.

**Ejemplo 80:**

**Ácido 5-[(8aS)-7-[[4(R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]pentanoico**



**Preparación del ejemplo 80:**



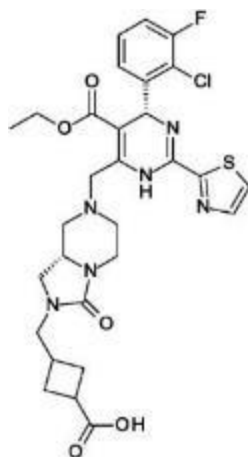
Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando sal de TFA del ácido 5-[[8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]pentanoico (compuesto **80-A**) en lugar de hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **80** como un sólido amarillo claro (18 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,02 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,54 (ddd, *J* = 1,5, 6,0, 8,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 7,22-7,09 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,76 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 4,66-4,39 (m, 1H), 4,20 (td, *J* = 3,4, 11,7 Hz, 1H), 4,10 (td, *J* = 4,1, 14,8 Hz, 1H), 3,83-3,56 (m, 6H), 3,54-3,38 (m, 1H), 3,30-3,10 (m, 5H), 2,43-2,28 (m, 2H), 1,62 (dd, *J* = 3,1, 5,9 Hz, 4H). EM: calc. 605 (MH<sup>+</sup>), medido 605 (MH<sup>+</sup>).

**Preparación de sal de TFA del ácido 5-[[8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]pentanoico (compuesto 80-A):**

Se preparó el compuesto **80-A** de forma análoga al compuesto **Q** en el ejemplo 19 usando sal de clorhidrato de 5-aminopentanoato de metilo en lugar de sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo.

**Ejemplo 81:**

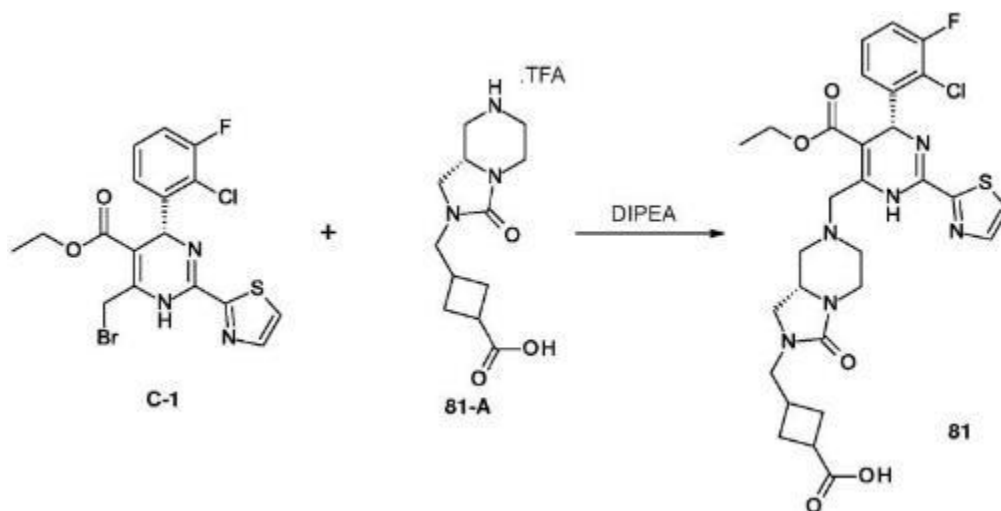
**Ácido 3-[[[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]metil]ciclobutanocarboxílico**



**Preparación del ejemplo 81:**

25



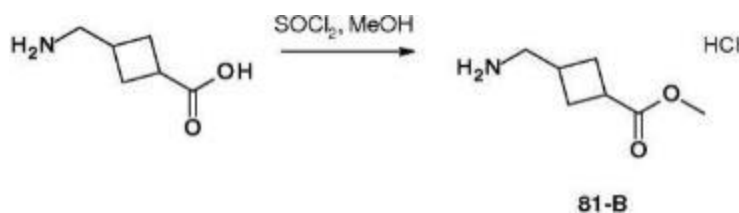


Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-1**) y sal de TFA del ácido 3-[(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il)metil]ciclobutanocarboxílico (compuesto **81-A**) en lugar de éster metílico del ácido (*R*)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) y hexahidro-pirazino [1,2-*c*][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **81** como un sólido amarillo claro (7 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,99 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,43-7,28 (m, 2H), 7,27-7,13 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,52-4,33 (m, 1H), 4,32-4,18 (m, 1H), 4,07 (c, *J* = 7,0 Hz, 3H), 3,68-3,47 (m, 2H), 3,32-2,98 (m, 7H), 2,65 (d, *J* = 7,5 Hz, 3H), 2,44-2,27 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM: calc. 631 (MH<sup>+</sup>), medido 631 (MH<sup>+</sup>).

**Preparación de sal de TFA del ácido 3-[(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il)metil]ciclobutanocarboxílico (compuesto 81-A):**

Se preparó el compuesto **81-A** de forma análoga al compuesto **Q** en el ejemplo 19 usando sal de clorhidrato de 3-(aminometil)ciclobutanocarboxilato de metilo (compuesto **81-B**) en lugar de sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetilpropanoato de etilo.

**Preparación de sal de clorhidrato de 3-(aminometil)ciclobutanocarboxilato de metilo (compuesto 81-B):**

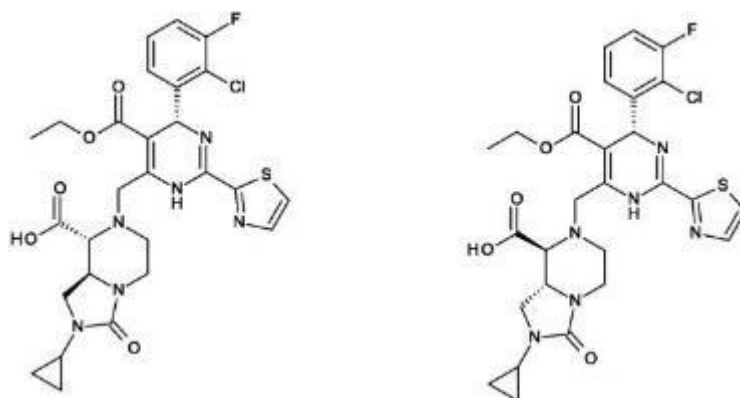


Se preparó el compuesto **81-B** de forma análoga al compuesto **W** en el ejemplo 20 usando ácido 3-(aminometil)ciclobutanocarboxílico (PharmaBlock (Nanjing) R&D Co. Ltd, CAS: 1310729-95-3) en lugar de ácido DL-3-aminoisobutírico.

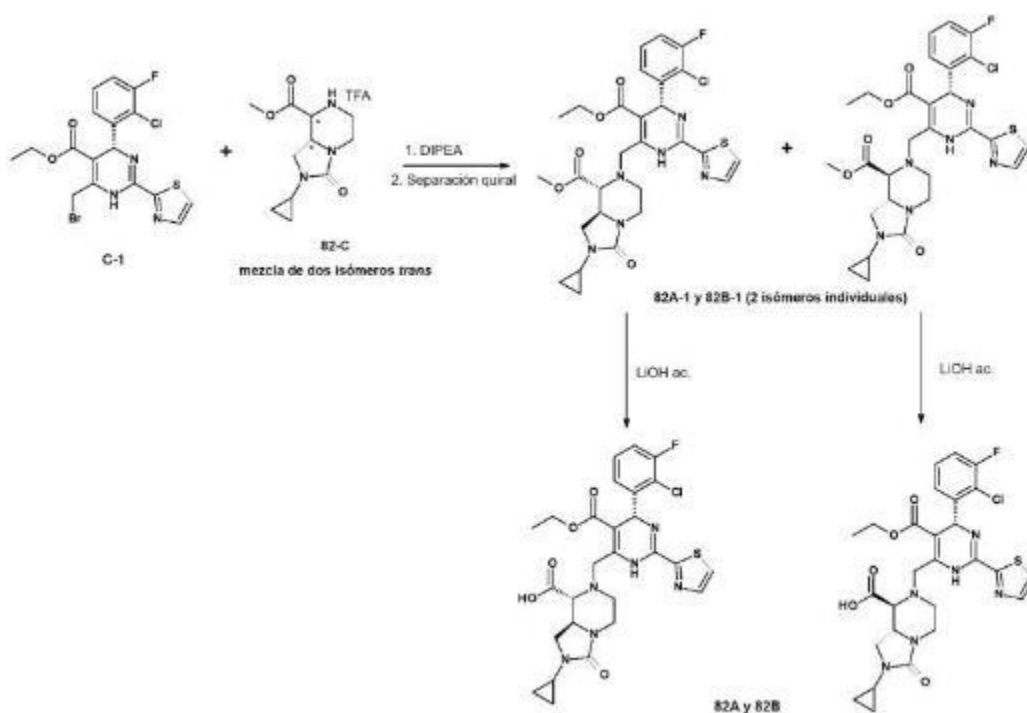
**Ejemplo 82A y 82B (dos isómeros individuales separados):**

**Ácido (8*R*,8a*S*)-7-[[[(4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-ciclopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico; y**

**ácido (8*S*,8a*R*)-7-[[[(4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-ciclopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico**



## Preparación del ejemplo 82A y 82B:



5

A una solución con agitación de *trans*-2-ciclopropil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **82-C**, 176 mg, 0,5 mmol) en dimetilformamida seca (3,0 ml) se le añadió diisopropiletilamina (1,0 ml), yoduro de potasio (125 mg, 0,75 mmol) y compuesto **C-1** (250 mg, 0,55 mmol). Se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno y se calentó hasta 55 °C durante 2 horas. Se desactivó la mezcla de reacción añadiendo agua con hielo, se extrajo con acetato de etilo (30 ml) tres veces. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por HPLC para dar una mezcla de dos isómeros que se resolvieron adicionalmente por SFC para dar dos isómeros individuales: **82A-1** (elución más rápida, 77,3 mg, rendimiento: 25 %) y **82B-1** (elución más lenta, 93 mg, rendimiento: 30 %) con isopropanol al 30 % (DEA al 0,05 %)/CO<sub>2</sub> en la columna ChiralPak AD-3. EM: calc. 617 (MH<sup>+</sup>), medido 617 (MH<sup>+</sup>).

15

A la solución del compuesto **82A-1** (77,3 mg, 0,125 mmol) en tetrahidrofurano (0,62 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (52,7 mg, 1,25 mmol) en agua (0,62 ml). Después de que se agitara la mezcla de reacción a 35 °C durante 2 horas, se neutralizó con una solución de clorhidrato 1 N a pH 3,0. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (30 ml) tres veces. Se secó la fase orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y, a continuación, se concentró. Se purificó el residuo por HPLC prep. para dar el ejemplo **82A** (56,2 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,97 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,31 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,91 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,46 (dd, *J* = 5,4, 9,7 Hz, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,21-3,08 (m, 1H), 2,90 (s. a., 1H), 2,55 (s. a., 1H), 2,46 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,77-0,66 (m, 4H). EM: calc. 603 (MH<sup>+</sup>), medido 603 (MH<sup>+</sup>).

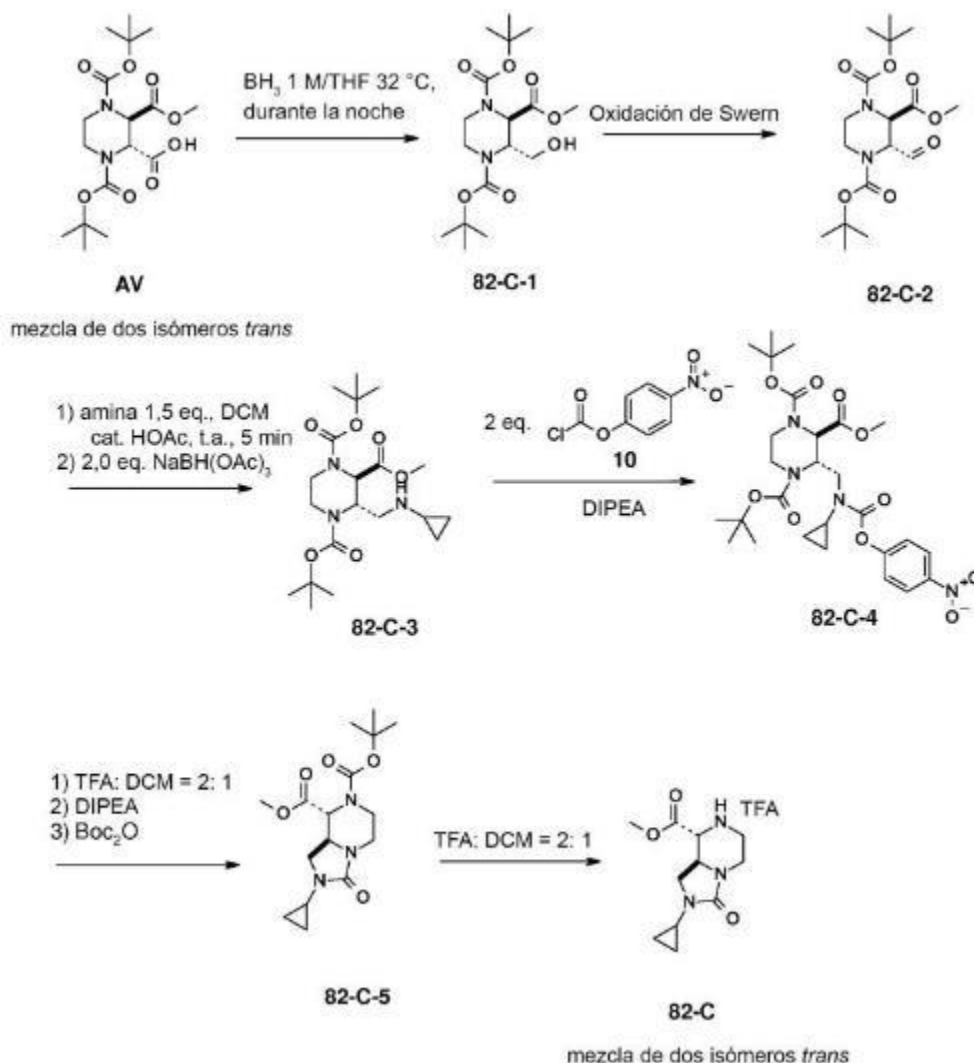
20

25

Se preparó el ejemplo **82B** (68,3 mg) de forma análoga al ejemplo **82A**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,96 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,21-7,13 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,24 (d, *J* = 17,1 Hz,

1H), 4,08-3,95 (m, 3H), 3,89-3,77 (m, 2H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,43 (dd,  $J = 5,3, 9,5$  Hz, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 3,06 (s. a., 1H), 2,66 (s. a., 1H), 2,50-2,42 (m, 1H), 1,12 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 0,73 (s, 4H). EM: calc. 603 ( $MH^+$ ), medido 603 ( $MH^+$ ).

5 **Preparación de sal de ácido trifluoroacético de *trans*-2-ciclopropil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto 82-C)**



10 **Etapa 1:** Se agitó la mezcla de compuesto **AV** (6,5 g, 16,7 mmol) y solución de complejo borano-THF 1,0 M en THF (40 ml, 40 mmol) a 32 °C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (60 ml) y se añadió 2,0 ml de solución de cloruro de hidrógeno (4,0 M en dioxano). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (50 ml) tres veces. Se secó la fase orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por columna para dar el compuesto **82-C-1** (4,0 g).

15 **Etapa 2:** A una solución de cloruro de oxalilo (2,0 ml) en diclorometano seco (60 ml) bajo nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota dimetilsulfóxido (3,3 ml, 47 mmol) en diclorometano seco (2,0 ml). Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a -78 °C. A continuación, a la mezcla de reacción se le añadió el compuesto **82-C-1** (4,0 g, 10,7 mmol) en diclorometano seco (6,0 ml) gota a gota y se agitó durante otra hora a -78 °C. Se desactivó la reacción añadiendo trietilamina (12 ml, 86 mmol) gota a gota durante 30 minutos. Se calentó la mezcla resultante hasta temperatura ambiente, y se lavó la fase orgánica con agua con hielo, se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; a continuación, se filtró y se concentró para dar el compuesto **82-C-2** en bruto (3,72 g, en bruto), que se usó directamente.

25 **Etapa 3:** A una solución del compuesto **82-C-2** (930 mg, 2,5 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ciclopropilamina (260 µl, 3,75 mmol), cantidad catalítica de ácido acético (2 gotas) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,06 g, 5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se desactivó la reacción añadiendo agua con hielo, se extrajo con diclorometano (30 ml) dos veces y se lavó la fase orgánica con solución de

bicarbonato de sodio y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; a continuación, se filtró y se concentró para dar el compuesto **82-C-3** en bruto (1,03 g, en bruto).

5 **Etapa 4:** A la mezcla del compuesto **82-C-3** (1,03 g, 2,5 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió diisopropiletilamina (1,0 ml) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (1,0 g, 5,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante 2 horas. Se desactivó la reacción añadiendo agua con hielo y se extrajo con diclorometano (30 ml) dos veces. Se lavó la fase orgánica con solución de bicarbonato de sodio y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; a continuación, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por columna para dar el compuesto **82-C-4** (1,4 g).

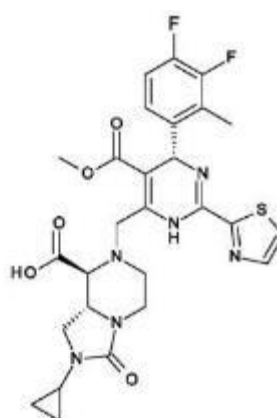
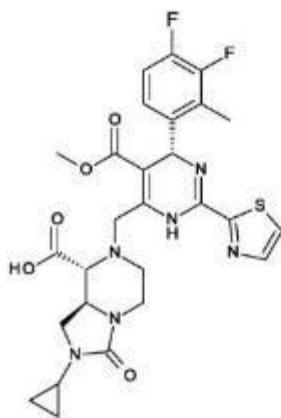
10 **Etapa 5:** Se agitó la mezcla del compuesto **82-C-4** (1,4 g, 2,42 mmol) y TFA/DCM = 2/1 (6 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción y se le añadió tolueno para evaporación conjunta para eliminar el ácido trifluoroacético. Se disolvió el residuo en diclorometano (15 ml) y, a continuación, se añadió diisopropiletilamina (2 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 40 °C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,1 g, 5,0 mmol) y se agitó durante otras 5 horas. Se desactivó la mezcla de reacción añadiendo agua con hielo, se extrajo con acetato de etilo (30 ml) dos veces. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por columna para dar el compuesto **82-C-5** (680 mg).

20 **Etapa 6:** Se agitó la mezcla del compuesto **82-C-5** (170 mg, 0,5 mmol) y TFA/DCM = 2/1 (3 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción y se le añadió tolueno para evaporación conjunta para eliminar el ácido trifluoroacético para dar el compuesto **82-C** en bruto que se usó directamente.

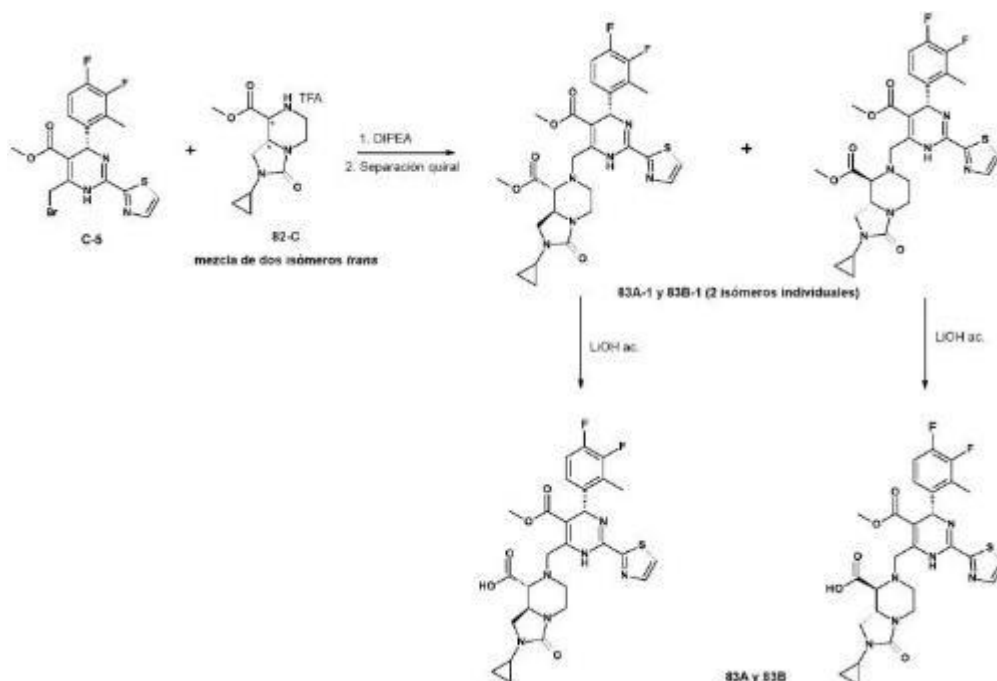
**Ejemplo 83A y 83B (dos isómeros individuales separados):**

25 **Ácido** (8*R*,8*aS*)-2-ciclopropil-7-[[[(4*S*)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico; y

30 **ácido** (8*S*,8*aR*)-2-ciclopropil-7-[[[(4*S*)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico



**Preparación del ejemplo 83A y 83B:**



Se prepararon los dos compuestos del título de forma análoga al ejemplo **82A y 82B** usando (4S)-6-(bromometil)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (compuesto **C-5**) en lugar de (4R)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-1**).

Se obtuvo el ejemplo **83A** como un sólido amarillo claro (99 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,95 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,29 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,79 (s. a., 2H), 3,62 (s, 3H), 3,55 (s, 1H), 3,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,85 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,56 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 2,54-2,42 (m, 2H), 0,78-0,68 (m, 4H). EM: calc. 587 (MH<sup>+</sup>), medido 587 (MH<sup>+</sup>).

Se obtuvo el ejemplo **83B** como un sólido amarillo claro (72,9 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,94 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 5,90 (s, 1H), 4,21 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 3,88-3,76 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,63 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 2,56 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 2,50-2,42 (m, 1H), 0,79-0,66 (m, 4H). EM: calc. 587 (MH<sup>+</sup>), medido 587 (MH<sup>+</sup>).

Se sintetizó el ejemplo **83A** a partir del compuesto **83A-1** (elución más rápida) y se sintetizó el ejemplo **83B** a partir del compuesto **83B-1** (elución más lenta) en columna Chiralcel OJ-H, eluyendo con metanol al 25 % (DEA al 0,05 %)/CO<sub>2</sub>.

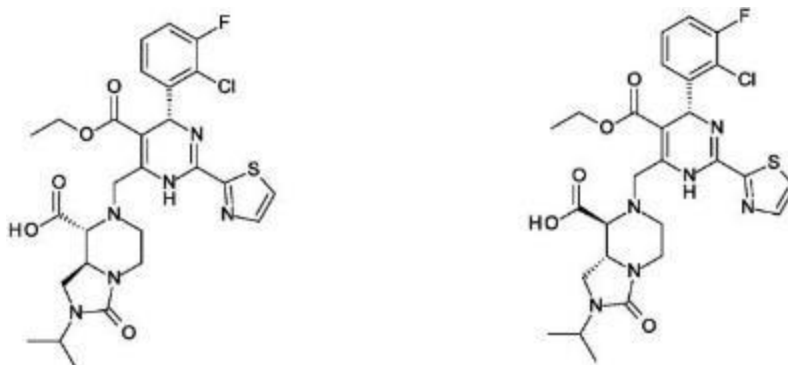
**Preparación de (4S)-6-(bromometil)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (compuesto C-5):**

Se preparó el compuesto **C-5** de forma análoga al compuesto **C** usando 3,4-difluoro-2-metilbenzaldehído en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído.

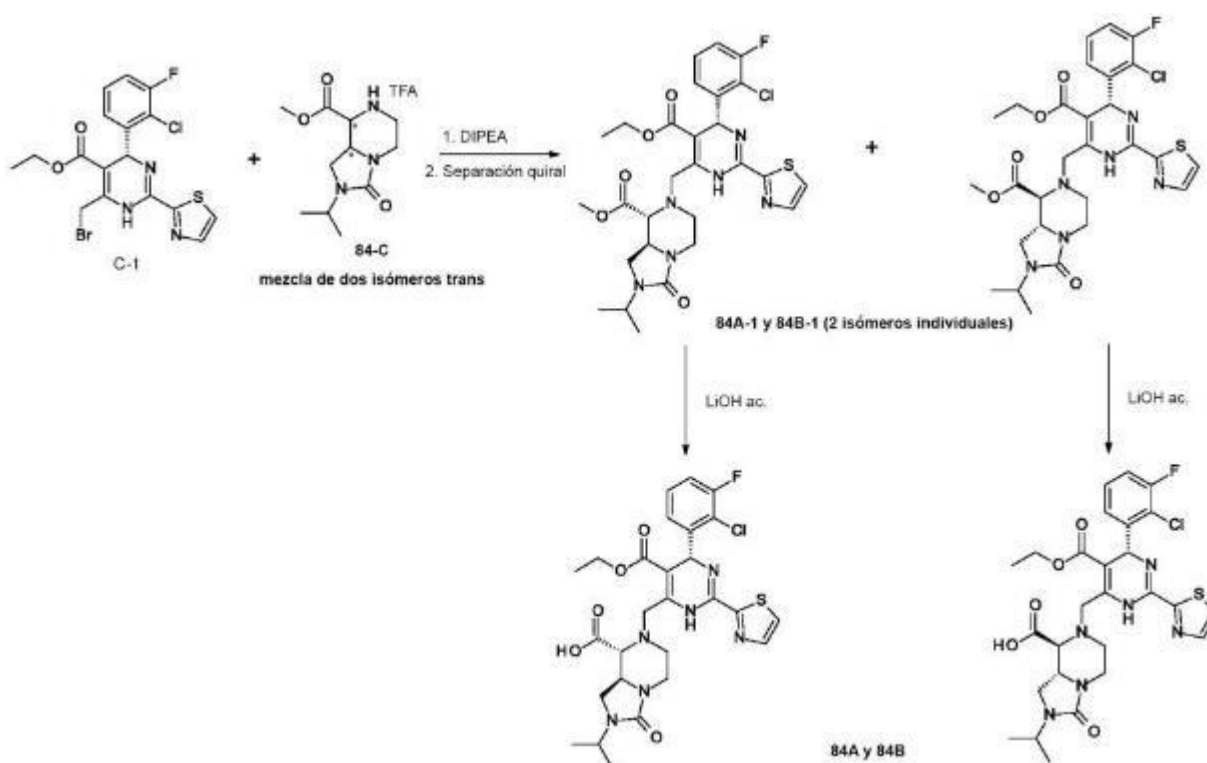
**Ejemplo 84A y 84B (dos isómeros individuales separados):**

**Ácido (8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-isopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico; y**

**ácido (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-isopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico**



**Preparación del ejemplo 84A y 84B:**



5

Se prepararon los dos compuestos del título de forma análoga al ejemplo **82A y 82B** usando 2-isopropil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **84-C**) en lugar de *trans*-2-ciclopropil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **82-C**).

10

Se obtuvo el ejemplo **84A** como un sólido amarillo claro (20,3 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8,11 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 2,0$  Hz, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,38 (d,  $J = 17,3$  Hz, 1H), 4,08 (d,  $J = 6,5$  Hz, 4H), 3,93-3,82 (m, 2H), 3,62-3,47 (m, 3H), 3,24-3,14 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,69 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 1,25-1,11 (m, 9H). EM: calc. 605 ( $\text{MH}^+$ ), medido 605 ( $\text{MH}^+$ ).

15

Se obtuvo el ejemplo **84B** como un sólido amarillo claro (32,5 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8,10 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,38 (d,  $J = 4,3$  Hz, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,36 (d,  $J = 16,6$  Hz, 1H), 4,14-4,03 (m, 4H), 3,87 (d,  $J = 3,3$  Hz, 2H), 3,56 (d,  $J = 9,8$  Hz, 2H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,77 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 1,24-1,10 (m, 9H). EM: calc. 605 ( $\text{MH}^+$ ), medido 605 ( $\text{MH}^+$ ).

20

Se sintetizó el ejemplo **84A** a partir del compuesto **84A-1** (elución más rápida) y se sintetizó el ejemplo **84B** a partir del compuesto **84B-1** (elución más lenta) en la columna ChiralPak AD-3 eluyendo con isopropanol al 30 % (DEA al 0,05 %)/ $\text{CO}_2$ .

**Preparación de 2-isopropil-3-oxo-1,5,6,7,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto 84-C):**

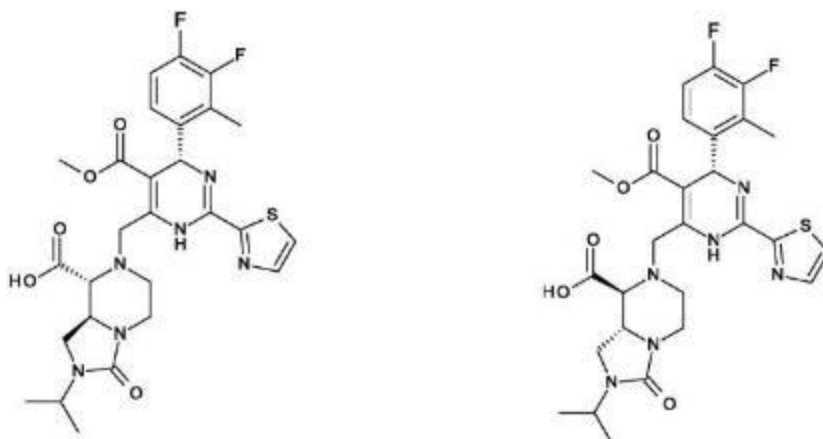
25

Se preparó el compuesto **84-C** de forma análoga al compuesto **82-C** usando isopropilamina en lugar de ciclopropilamina.

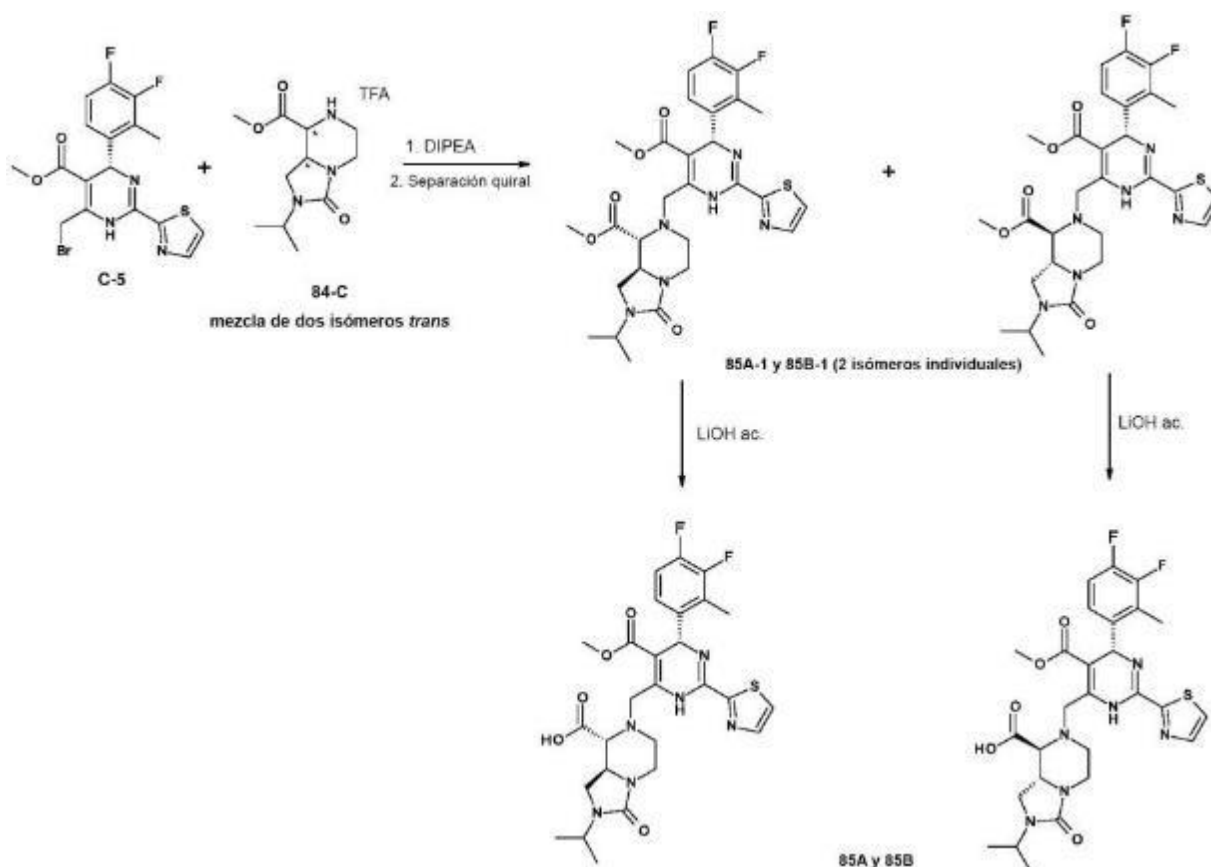
**Ejemplo 85A y 85B (dos isómeros individuales separados):**

**Ácido (8R,8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-isopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico;** y

**ácido (8S,8aR)-7-[[[(4S)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-isopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico**



**Preparación del ejemplo 85A y 85B:**



Se prepararon los dos compuestos del título de forma análoga al ejemplo **82A y 82B** usando (4S)-6-(bromometil)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (compuesto **C-5**) en lugar de (4R)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-1**) y 2-isopropil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **84-C**) en lugar de

*trans*-2-ciclopropil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **82-C**).

Se obtuvo el ejemplo **85A** como un sólido amarillo claro (3,6 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,10 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,14-7,04 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,34 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,98 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,22-3,13 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,56 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 1,20 (dd, *J* = 6,8, 14,3 Hz, 6H). EM: calc. 589 (MH<sup>+</sup>), medido 589 (MH<sup>+</sup>).

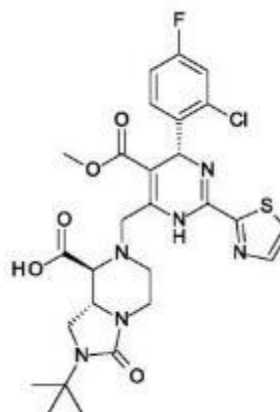
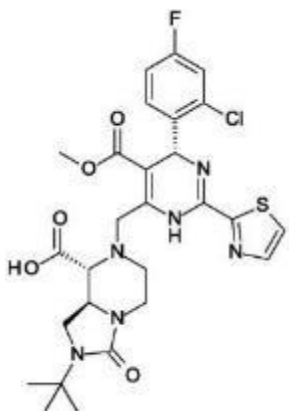
Se obtuvo el ejemplo **85B** como un sólido amarillo claro (2,3 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,07 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,16-7,07 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,30 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 4,16-3,99 (m, 2H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,51-3,43 (m, 2H), 3,24-3,09 (m, 2H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,55 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 1,19 (dd, *J* = 6,8, 14,1 Hz, 6H). EM: calc. 589 (MH<sup>+</sup>), medido 589 (MH<sup>+</sup>).

Se sintetizó el ejemplo **85A** a partir del compuesto **85A-1** (elución más rápida) y se sintetizó el ejemplo **85B** a partir del compuesto **85B-1** (elución más lenta) en la columna ChiralPak AD-3 eluyendo con isopropanol al 20 % (DEA al 0,05 %)/CO<sub>2</sub>.

**Ejemplo 86A y 86B (dos isómeros individuales separados):**

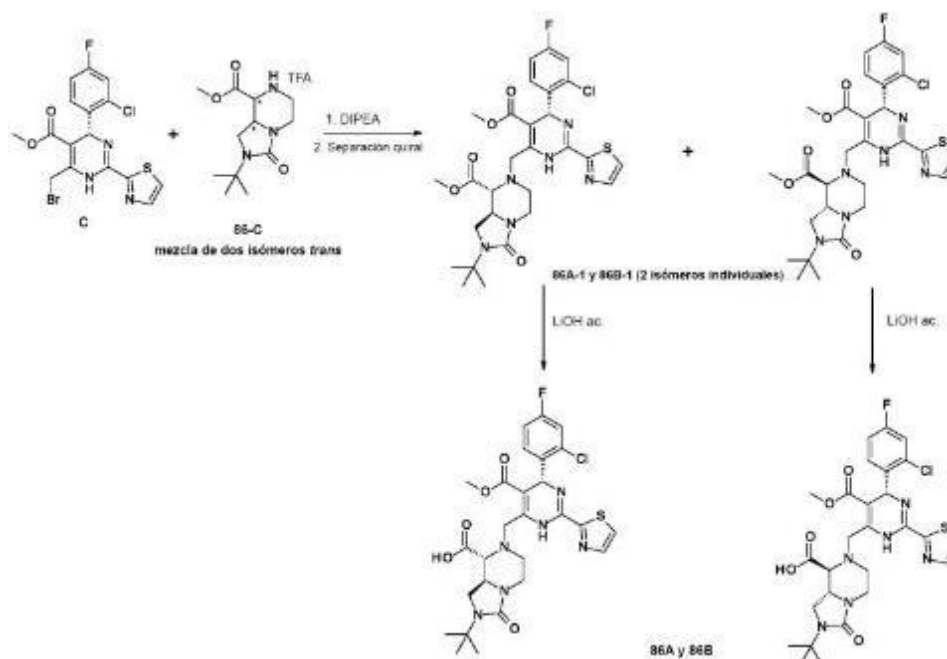
**Ácido (8*R*,8*aS*)-2-*terc*-butil-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico; y**

**ácido (8*S*,8*aR*)-2-*terc*-butil-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico**



**Preparación del ejemplo 86A y 86B:**





Se prepararon los dos compuestos del título de forma análoga a los ejemplos **82A** y **82B** usando éster metílico del ácido (*R*)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) en lugar de (*4R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-1**) y 2-*terc*-butil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **86-C**) en lugar de *trans*-2-ciclopropil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **82-C**).

Se obtuvo el ejemplo **86A** como un sólido amarillo claro (64,8 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,98 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,24 (dd, *J* = 2,6, 8,7 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,32 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 3,97 (s. a., 1H), 3,82-3,72 (m, 2H), 3,65-3,58 (m, 4H), 3,57-3,51 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,65-2,53 (m, 1H), 1,41 (s, 9H). EM: calc. 605 (MH<sup>+</sup>), medido 605 (MH<sup>+</sup>).

Se obtuvo el ejemplo **86B** como un sólido amarillo claro (71,1 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,97 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 6,1, 8,7 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 2,6, 8,7 Hz, 1H), 7,13-7,05 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,25 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 4,03 (s. a., 1H), 3,86-3,72 (m, 2H), 3,65-3,57 (m, 4H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,19-3,05 (m, 2H), 2,75-2,62 (m, 1H), 1,40 (s, 9H). EM: calc. 605 (MH<sup>+</sup>), medido 605 (MH<sup>+</sup>).

Se sintetizó el ejemplo **86A** a partir del compuesto **86A-1** (elución más rápida) y se sintetizó el ejemplo **86B** a partir del compuesto **86B-1** (elución más lenta) en la columna ChiralPak AD-3 eluyendo con isopropanol al 25 % (DEA al 0,05 %)/CO<sub>2</sub>.

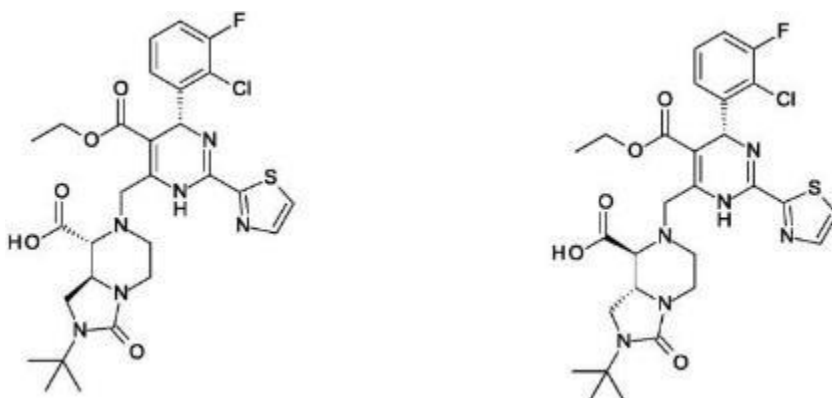
#### Preparación de 2-*terc*-butil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **86-C**):

Se preparó el compuesto **86-C** de forma análoga al compuesto **82-C** usando *terc*-butilamina en lugar de ciclopropilamina.

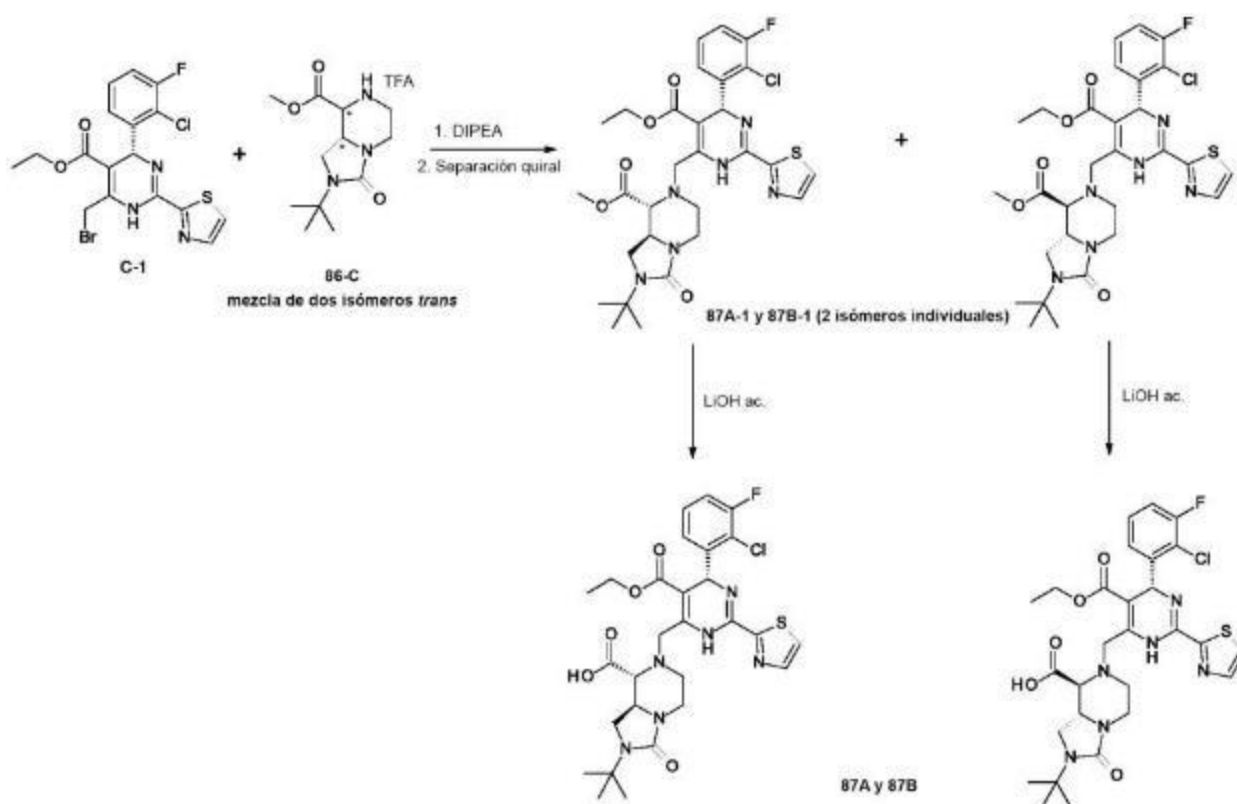
#### Ejemplo **87A** y **87B** (dos isómeros individuales separados):

Ácido (*8R,8aS*)-2-*terc*-butil-7-[[*(4R)*]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico; y

ácido (*8S,8aR*)-2-*terc*-butil-7-[[*(4R)*]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico



## Preparación del ejemplo 87A y 87B:



5

Se prepararon los dos compuestos del título de forma análoga a los ejemplos **82A y 82B** usando 2-*terc*-butil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **86-C**) en lugar de *trans*-2-ciclopropil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **82-C**).

10

Compuesto **87B-1** (isómero individual. La estructura es cualquiera de las dos estructuras que se muestran anteriormente): (8*S*,8a*R*)-2-*terc*-butil-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo; o (8*R*,8a*S*)-2-*terc*-butil-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo

15

Se obtuvo el compuesto **87B-1** como un sólido amarillo claro (316 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,97 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,34-7,23 (m, 2H), 7,16 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,14 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,81-3,69 (m, 5H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,35 (s. a., 1H), 3,27 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,16-3,04 (m, 1H), 2,95 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,52 (dt, *J* = 3,4, 12,0 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM: calc. 633 (MH<sup>+</sup>), medido 633 (MH<sup>+</sup>)

20

Se obtuvo el ejemplo **87A** como un sólido amarillo claro (52,7 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,98 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 2H), 3,99-3,86 (m, 1H), 3,76 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,57-3,51 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,13 (s.

25

a., 1H), 3,00-2,84 (m, 1H), 2,63-2,47 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,13 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). EM: calc. 619 ( $MH^+$ ), medido 619 ( $MH^+$ ).

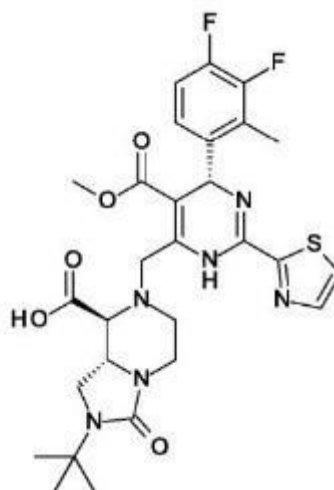
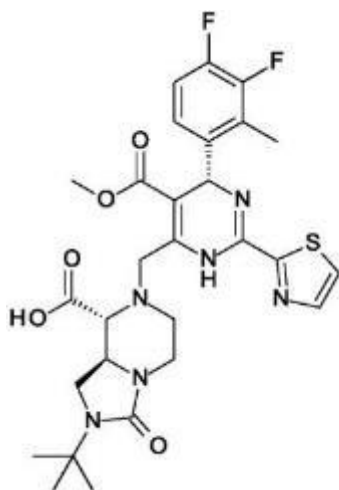
5 Se obtuvo el ejemplo **87B** como un sólido amarillo claro (61,3 mg). RMN  $^1H$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7,96 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,27 (d,  $J = 16,8$  Hz, 1H), 4,09-3,97 (m, 3H), 3,86-3,71 (m, 2H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,20-3,02 (m, 2H), 2,66 (s. a., 1H), 1,40 (s, 9H), 1,13 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). EM: calc. 619 ( $MH^+$ ), medido 619 ( $MH^+$ )

10 Se sintetizó el ejemplo **87A** a partir del compuesto **87A-1** (elución más rápida) y se sintetizó el ejemplo **87B** a partir del compuesto **87B-1** (elución más lenta) en la columna ChiralPak AD-3 eluyendo con isopropanol al 30 % (DEA al 0,05 %)/ $CO_2$ .

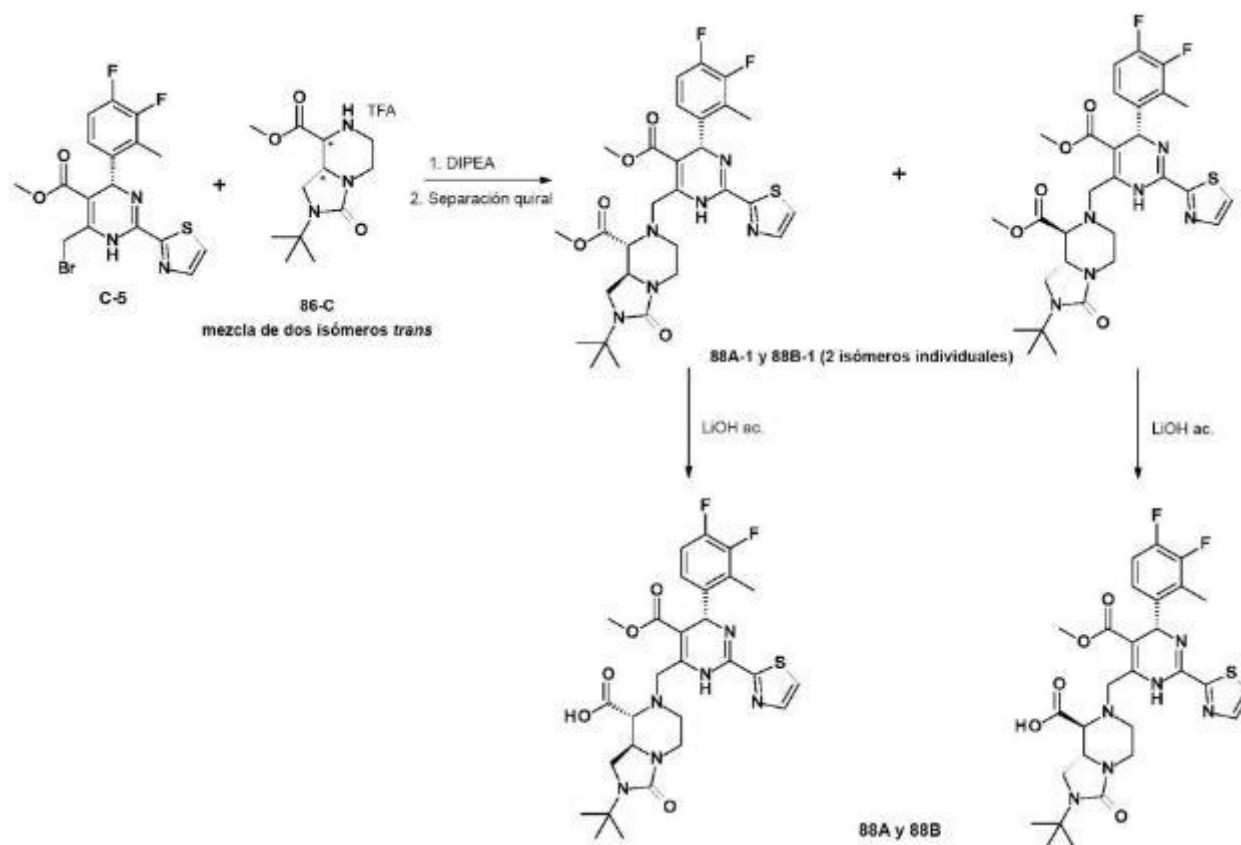
**Ejemplo 88A y 88B (dos isómeros individuales separados):**

15 **Ácido** (8*R*,8*aS*)-2-*terc*-butil-7-[[[(4*S*)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico; y

20 **ácido** (8*S*,8*aR*)-2-*terc*-butil-7-[[[(4*S*)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico



**Preparación del ejemplo 88A y 88B:**



Se prepararon los dos compuestos del título de forma análoga al ejemplo **82A** y **82B** usando (4S)-6-(bromometil)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo (compuesto **C-5**) en lugar de (4R)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-1**) y 2-*tert*-butil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **86-C**) en lugar de *trans*-2-ciclopropil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **82-C**).

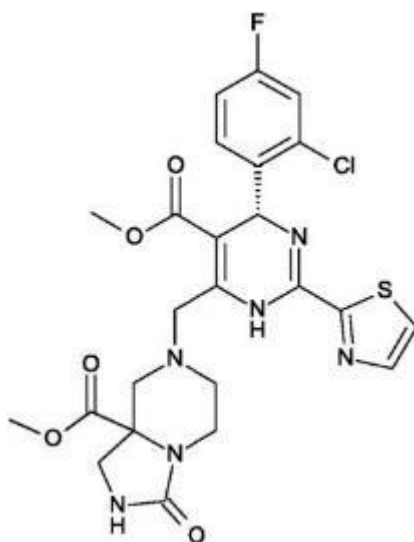
Se obtuvo el ejemplo **88A** como un sólido amarillo claro (37,2 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7,97 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,08-6,99 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,32 (d,  $J = 17,1$  Hz, 1H), 3,91 (d,  $J = 17,1$  Hz, 1H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 4H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,36 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 3,17-3,06 (m, 1H), 2,89 (d,  $J = 11,3$  Hz, 1H), 2,56 (d,  $J = 2,3$  Hz, 4H), 1,40 (s, 9H). EM: calc. 603 ( $\text{MH}^+$ ), medido 603 ( $\text{MH}^+$ ).

Se obtuvo el ejemplo **88B** como un sólido amarillo claro (61,2 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7,95 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 7,14-7,02 (m, 2H), 5,91 (s, 1H), 4,25 (d,  $J = 17,1$  Hz, 1H), 4,01 (d,  $J = 17,1$  Hz, 1H), 3,85-3,72 (m, 2H), 3,66-3,56 (m, 4H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,37 (s. a., 1H), 3,20-3,02 (m, 2H), 2,69 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H), 2,56 (d,  $J = 2,5$  Hz, 3H), 1,40 (s, 9H). EM: calc. 603 ( $\text{MH}^+$ ), medido 603 ( $\text{MH}^+$ ).

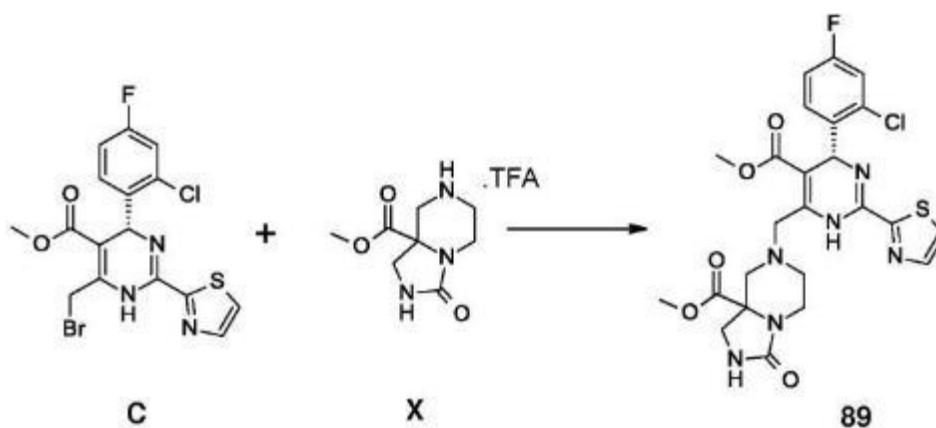
Se sintetizó el ejemplo **88A** a partir del compuesto **88A-1** (elución más rápida) y se sintetizó el ejemplo **88B** a partir del compuesto **88B-1** (elución más lenta) en la columna ChiralPak AD-3 eluyendo con isopropanol al 30 % (DEA al 0,05 %)/ $\text{CO}_2$ .

#### Ejemplo 89:

**7-[[[(4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-2,5,6,8-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pirazina-8a-carboxilato de metilo**



Preparación del ejemplo 89:



5

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando sal de TFA de 3-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8a-carboxilato de metilo (compuesto X) en lugar de hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto D).

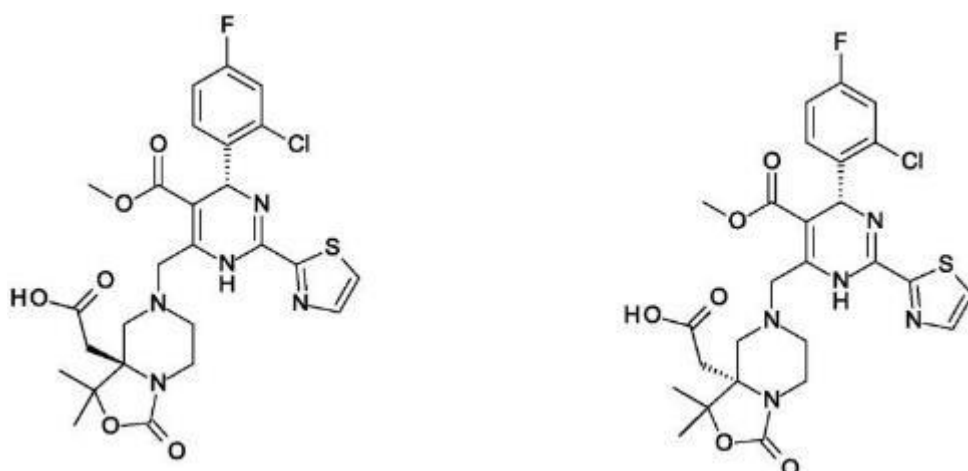
10

**Ejemplo 90A y 90B (dos isómeros individuales separados):**

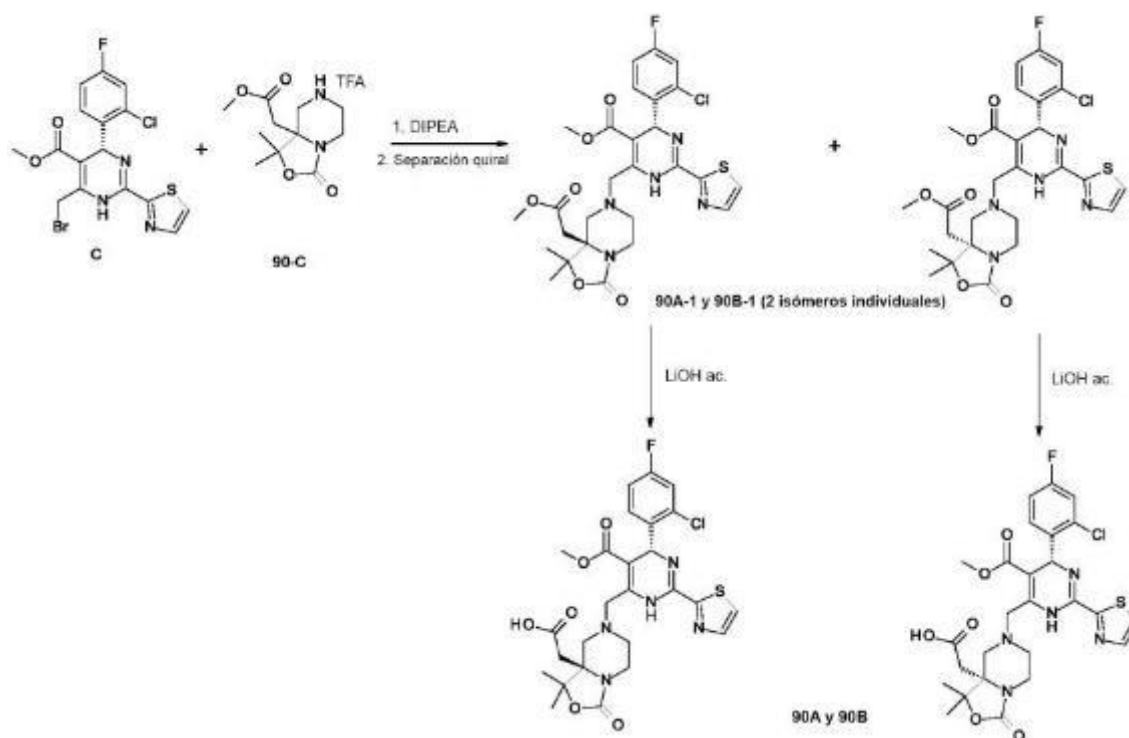
Ácido 2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-1,1-dimetil-3-oxo-6,8-dihidro-5H-oxazolo[3,4-a]pirazin-8a-il]acético; y

15

ácido 2-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-1,1-dimetil-3-oxo-6,8-dihidro-5H-oxazolo[3,4-a]pirazin-8a-il]acético



## Preparación del ejemplo 90A y 90B:



5

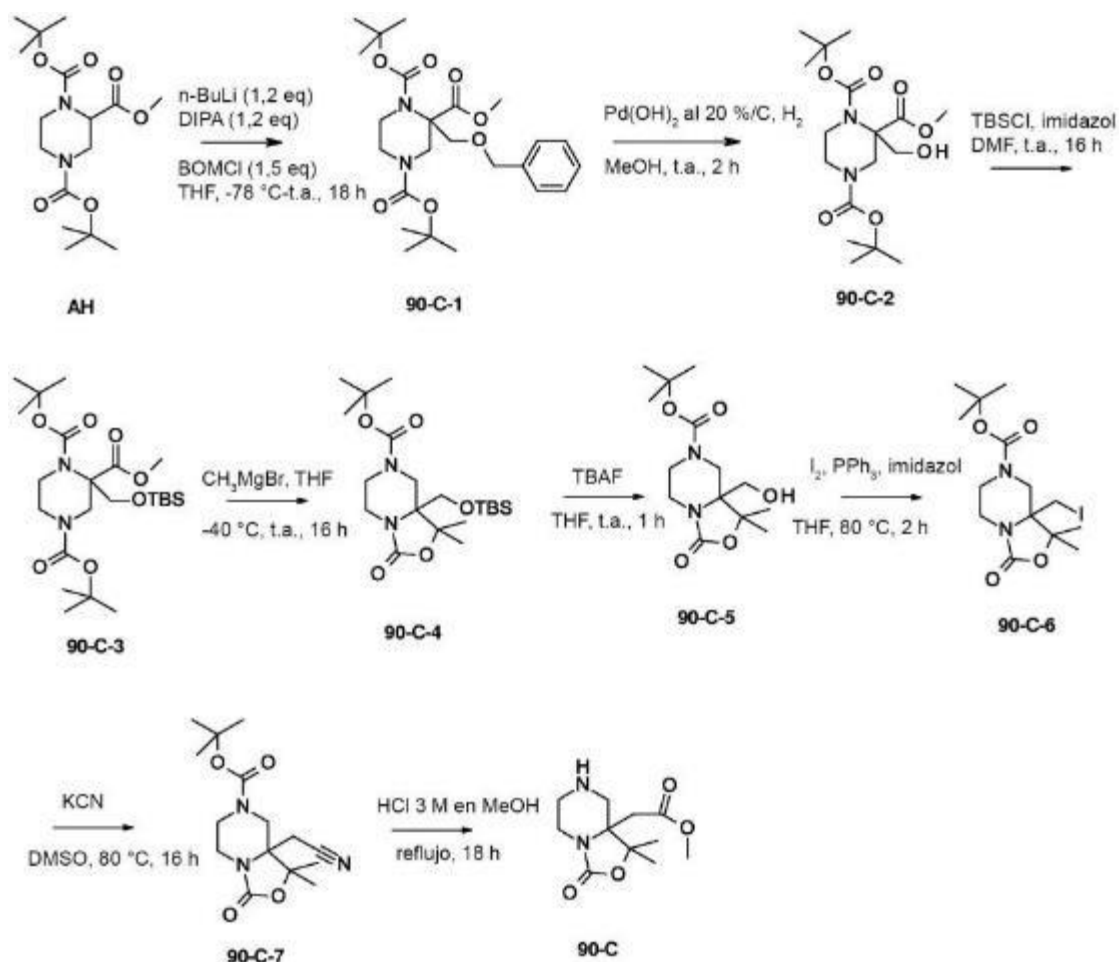
Se prepararon los dos compuestos del título de forma análoga a los ejemplos **82A** y **82B** usando éster metílico del ácido (*R*)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) en lugar de (*4R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-1**) y 2-(1,1-dimetil-3-oxo-5,6,7,8-tetrahydrooxazolo[3,4-a]pirazin-8a-il)acetato de metilo (compuesto **90-C**) en lugar de *trans*-2-ciclopropil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **82-C**).

Se obtuvo el ejemplo **90A** como un sólido amarillo claro (13 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 7,92 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 7,71 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,43 (dd,  $J = 6,0, 8,8$  Hz, 1H), 7,23 (dd,  $J = 2,5, 8,8$  Hz, 1H), 7,06 (dt,  $J = 2,5, 8,4$  Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,21 (d,  $J = 16,3$  Hz, 1H), 3,87-3,71 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,52 (d,  $J = 11,5$  Hz, 1H), 3,37 (a., 1H), 2,94 (d,  $J = 11,3$  Hz, 1H), 2,63 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 2,46-2,30 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,42 (s, 3H). CL/EM: calc. 592 (MH $^+$ ), exp. 592 (MH $^+$ ).

Se obtuvo el ejemplo **90B** como un sólido amarillo claro (25 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 7,96 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,54 (dd,  $J = 6,3, 8,8$  Hz, 1H), 7,21 (dd,  $J = 2,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,06 (dt,  $J = 2,5, 8,4$  Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,09-3,90 (m, 2H), 3,89-3,71 (m, 2H), 3,66-3,55 (m, 4H), 3,36 (a., 1H), 2,82 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 2,72 (d,  $J = 16,8$  Hz, 1H), 2,43 (d,  $J = 11,3$  Hz, 1H), 2,31 (dt,  $J = 4,0, 11,9$  Hz, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,47 (s, 3H); CL/EM: calc. 592 (MH $^+$ ), exp. 592 (MH $^+$ ).

Se sintetizó el ejemplo **90A** a partir del compuesto **90A-1** (elución más rápida) y se sintetizó el ejemplo **90B** a partir del compuesto **90B-1** (elución más lenta) en la columna ChiralPak AD-3 eluyendo con isopropanol al 30 % (DEA al 0,05 %)/CO<sub>2</sub>.

5 **Preparación de 2-(1,1-dimetil-3-oxo-5,6,7,8-tetrahidrooxazolo[3,4-a]pirazin-8a-il)acetato de metilo (compuesto 90-C):**



10 **Etapa 1:** A una solución de DIPA (3,67 g, 36 mmol, 1,2 eq) en THF (18 ml) se le añadió *n*-BuLi (2 M, 18 ml, 1,2 eq) gota a gota a -78 °C durante 15 min y se agitó la mezcla durante otros 15 min a -78 °C. A continuación, se le añadió gota a gota el compuesto **AH** (10,3 g, 30 mmol, 1,0 eq) en THF (30 ml) a la reacción a -78 °C; después de que se completara la adición, se agitó la mezcla durante otros 30 min a -78 °C. Se le añadió gota a gota BOMCl (7 g, 45 mmol) en THF (20 ml) durante 20 min a -78 °C, se agitó la mezcla de reacción durante 16 h y se calentó la temperatura hasta t.a. durante este período. Se desactivó la reacción con HCl 1 M (50 ml), se extrajo con EA (100 ml) dos veces, se secó y se concentró la capa orgánica, se purificó el residuo sobre gel de sílice (EA/PE: 0-20 %) para dar el compuesto **90-C-1** como aceite incoloro (8,2 g).

20 **Etapa 2:** Se agitó una mezcla del compuesto **90-C-1** (8,2 g, 17,6 mmol) y Pd(OH)<sub>2</sub>/C (500 mg, 20 %) en MeOH (100 ml) a t.a. durante 2 h bajo hidrógeno; a continuación, se filtró el sólido, se concentró el filtrado y se purificó el residuo en gel de sílice (EA/PE: 0-40 %) para dar el compuesto **90-C-2 en** como un aceite incoloro (6,1 g).

25 **Etapa 3:** A una solución de **90-C-2** (3,74 g, 0,01 mol, 1,0 eq) e imidazol (0,81 g, 0,012 mol, 1,2 eq) en DMF (20 ml) se le añadió TBSCl (1,65 g, 0,11 mol, 1,1 eq) lentamente a t.a.; a continuación, se agitó la mezcla a t.a. durante 16 h, se diluyó con EA (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **90-C-3** como un aceite incoloro (4,4 g). EM: calc. 489 (MH<sup>+</sup>), medido 489 (MH<sup>+</sup>).

30 **Etapa 4:** A una solución de **90-C-3** (4,4 g, 9 mmol, 1,0 eq) en THF (50 ml) se le añadió CH<sub>3</sub>MgBr (3,2 M, 15 ml, 5,0 eq) gota a gota a -40 °C durante 15 min; a continuación, se agitó la mezcla de reacción durante 16 h y se calentó la temperatura hasta t.a. durante este período. Se desactivó la reacción con HCl 1 M (50 ml), se extrajo con EA

(100 ml), se secó y se concentró la capa orgánica, y se purificó el residuo sobre gel de sílice (EA/PE: 20-40 %) para dar el compuesto **90-C-4** como aceite incoloro (1,9 g). EM: calc. 415 (MH<sup>+</sup>), medido 415 (MH<sup>+</sup>).

5 **Etapa 5:** Se agitó una solución de **90-C-4** (1,86 g, 4,5 mmol, 1,0 eq) y TBAF (1 M, 9 ml, 2,0 eq) en THF (20 ml) a t.a. durante 2 h, se diluyó con EA (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, se purificó el residuo sobre gel de sílice (EA/PE: 30-70 %) para dar el compuesto **90-C-5** como aceite incoloro (1,2 g). EM: calc. 301 (MH<sup>+</sup>), medido 301 (MH<sup>+</sup>).

10 **Etapa 6:** Se sometió a reflujo una solución de **90-C-5** (0,9 g, 3 mmol, 1,0 eq), PPh<sub>3</sub> (1,57 g, 6 mmol, 2,0 eq) e imidazol (0,41 g, 6 mmol, 2,0 eq) en THF (20 ml) durante 1 h; a continuación, se le añadió yodo (1,3 g, 4,5 mmol, 1,5 eq) y se sometió a reflujo durante 2 h. A continuación, se diluyó la reacción con EA (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó la capa orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró, se purificó el residuo sobre gel de sílice (EA/PE: 0-25%) para dar el compuesto **90-C-6** como aceite incoloro (0,61 g). EM: calc. 411 (MH<sup>+</sup>), medido 411 (MH<sup>+</sup>).

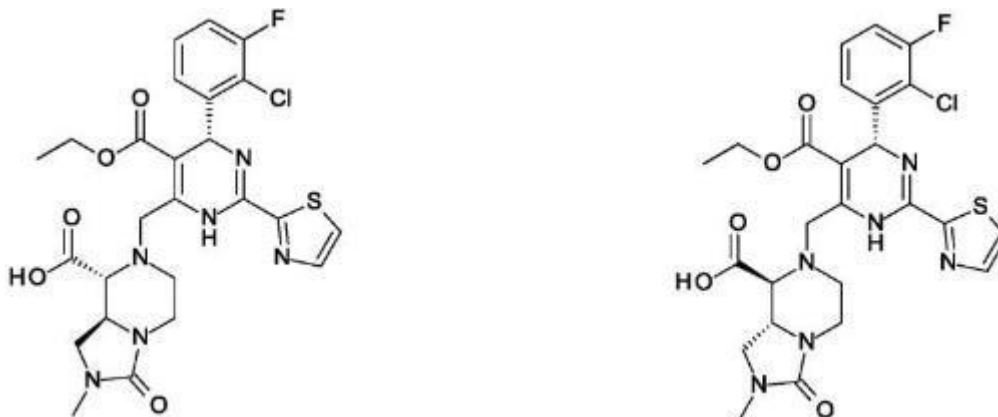
15 **Etapa 7:** Se agitó una mezcla de **90-C-6** (0,61 g, 1,5 mmol, 1,0 eq) y KCN (0,195 g, 3 mmol, 2,0 eq) en DMSO (10 ml) a 80 °C durante 16 h. A continuación, se diluyó la reacción con EA (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, se purificó el residuo sobre gel de sílice (EA/PE: 0-25%) para dar el compuesto **90-C-7** como aceite incoloro (0,41 g). EM: calc. 310 (MH<sup>+</sup>), medido 310 (MH<sup>+</sup>).

20 **Etapa 8:** Se agitó una mezcla de **90-C-7** (0,41 g, 1,3 mmol, 1,0 eq) en HCl/MeOH (3 M, 10 ml) a 80 °C durante 16 h. A continuación, se concentró la reacción para dar el compuesto **90-C** como sólido blanco (0,36 g). EM: calc. 243 (MH<sup>+</sup>), medido 243 (MH<sup>+</sup>).

25 **Ejemplo 91A y 91B (dos isómeros individuales separados):**

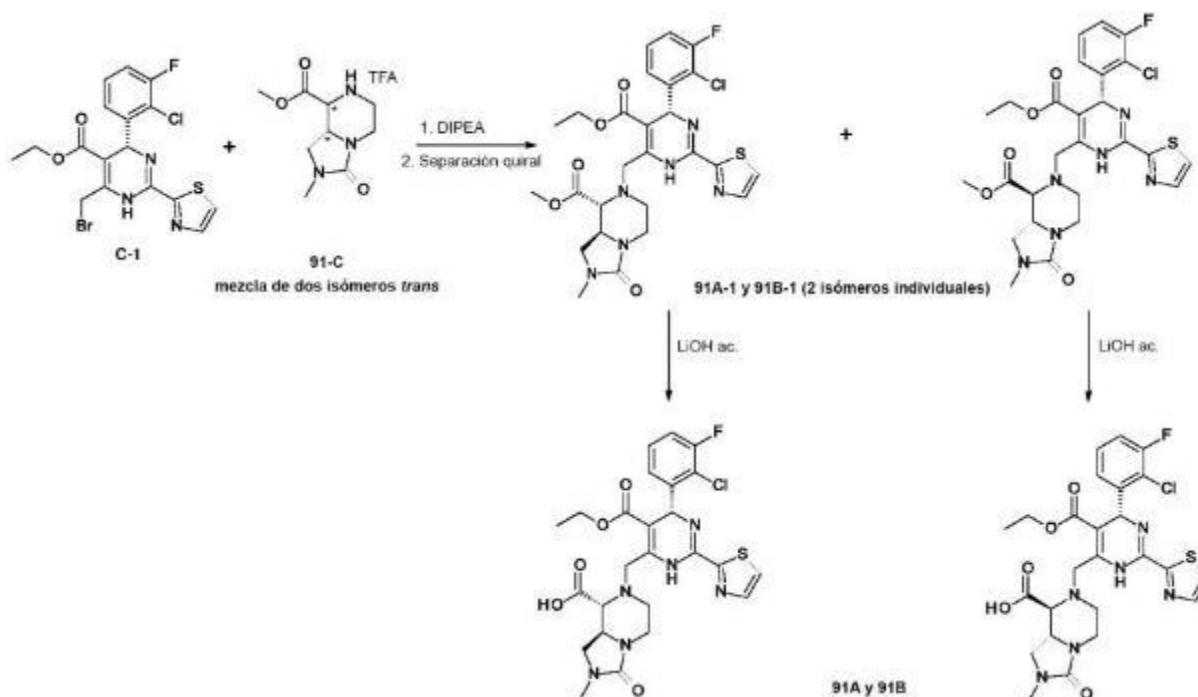
30 **Ácido (8*R*,8*aS*)-2-terc-butil-7-[[[(4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico; y**

**ácido (8*S*,8*aR*)-2-terc-butil-7-[[[(4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico**



35 **Preparación del ejemplo 91A y 91B:**





Se prepararon los dos compuestos del título de forma análoga al ejemplo **82A y 82B** usando 2-metil-3-oxo-1,5,6,7,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **91-C**) en lugar de *trans*-2-ciclopropil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **82-C**).

Se obtuvo el ejemplo **91A** como un sólido amarillo claro (26 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD) 7,97 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 2H), 7,22-7,11 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,30 (d,  $J = 17,3$  Hz, 1H), 4,04 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,95-3,82 (m, 3H), 3,61-3,45 (m, 2H), 3,31-3,11 (m, 2H), 2,93-2,81 (m, 4H), 2,49 (a., 1H), 1,13 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). CL/EM: calc. 577 (MH $^+$ ), exp. 577 (MH $^+$ ).

Se obtuvo el ejemplo **91B** como un sólido amarillo claro (38 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD) 7,96 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,39-7,25 (m, 2H), 7,17 (td,  $J = 2,0, 7,5, 9,1$  Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,24 (d,  $J = 16,8$  Hz, 1H), 4,04 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,98-3,78 (m, 3H), 3,60-3,42 (m, 2H), 3,31-3,16 (m, 2H), 3,04 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,61 (a., 1H), 1,12 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). CL/EM: calc. 577 (MH $^+$ ), exp. 577 (MH $^+$ ).

Se sintetizó el ejemplo **91A** a partir del compuesto **91A-1** (elución más rápida) y se sintetizó el ejemplo **91B** a partir del compuesto **91B-1** (elución más lenta) en la columna ChiralPak AD-3 eluyendo con isopropanol al 30 % (DEA al 0,05 %)/CO $_2$ .

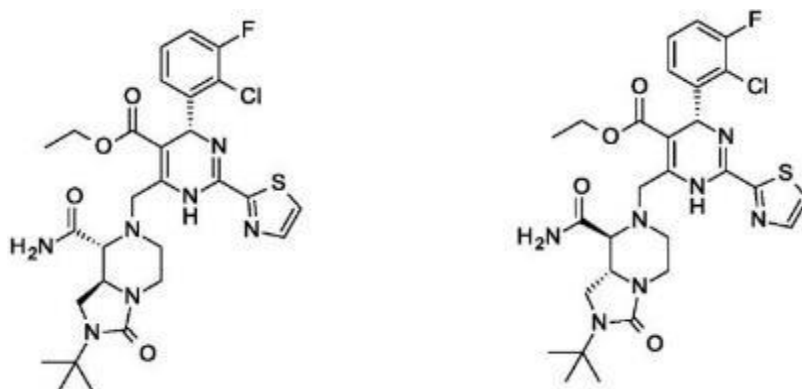
#### Preparación de 2-metil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **91-C**):

Se preparó el compuesto **91-C** de forma análoga al compuesto **82-C** usando metilamina en lugar de ciclopropilamina.

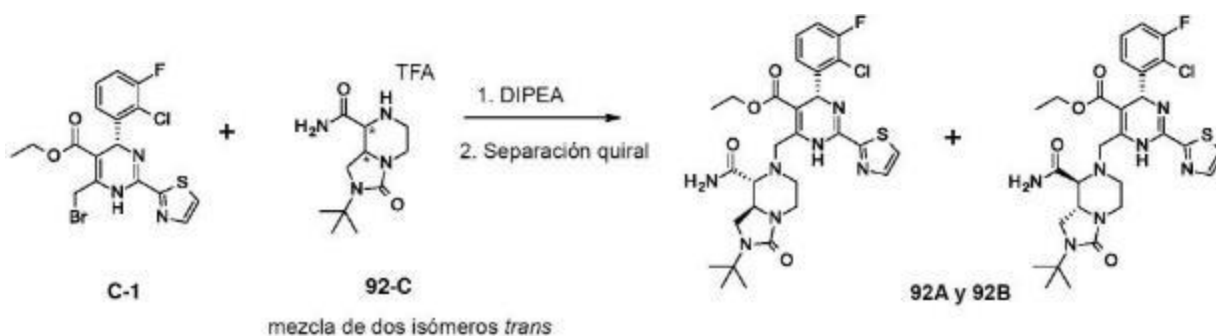
#### Ejemplo **92A y 92B** (dos isómeros individuales separados):

**(4R)-6-[[[(8R,8aS)-2-terc-butil-8-carbamoil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo; y**

**(4R)-6-[[[(8S,8aR)-2-terc-butil-8-carbamoil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo**



## Preparación del ejemplo 92A y 92B:

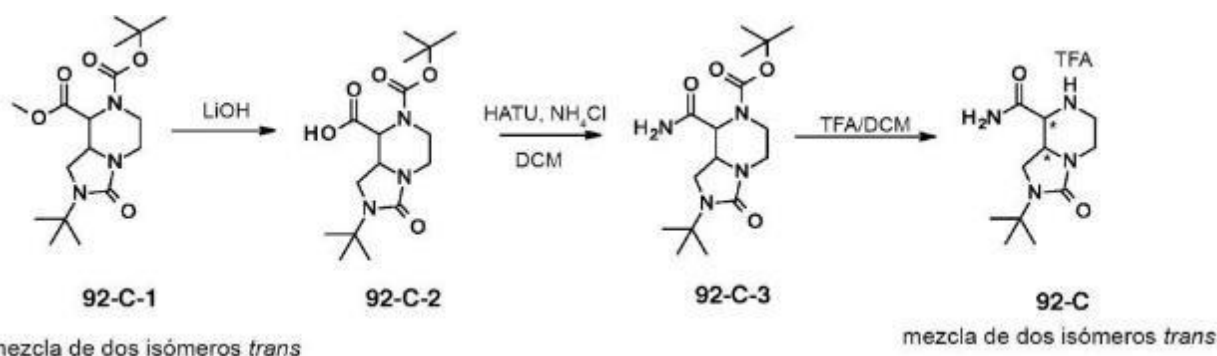


Se prepararon los dos compuestos del título de forma análoga al ejemplo **82A y 82B** usando *trans*-2-*terc*-butil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxamida (compuesto **92-C**) en lugar de *trans*-2-ciclopropil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **82-C**). Se purificó el producto en bruto por HPLC para dar una mezcla de dos isómeros que se resolvieron adicionalmente por SFC para dar dos isómeros individuales: **92A** (elución más rápida) y **92B** (elución más lenta) con isopropanol al 30 % (DEA al 0,05 %)/CO<sub>2</sub> en la columna ChiralPak AD-3.

Se obtuvo el ejemplo **92A** como un sólido amarillo claro (30 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ = 7,97 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,37-7,21 (m, 2H), 7,20-7,08 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,18 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,02 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,84-3,72 (m, 3H), 3,55 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,14 (dt, *J* = 3,5, 12,7 Hz, 1H), 3,05 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,00-2,89 (m, 1H), 2,45 (dt, *J* = 3,5, 11,9 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM: calc. 618 (MH<sup>+</sup>), exp. 618 (MH<sup>+</sup>).

Se obtuvo el ejemplo **92B** como un sólido amarillo claro (30 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ = 7,98 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,36-7,23 (m, 2H), 7,20-7,09 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,24 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 4,04 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,85-3,68 (m, 3H), 3,57 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,37-2,35 (m, 1H), 3,20-2,99 (m, 2H), 2,85-2,69 (m, 1H), 2,32 (dt, *J* = 3,4, 12,0 Hz, 1H), 1,49-1,34 (s, 9H), 1,13 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). EM: calc. 618 (MH<sup>+</sup>), exp. 618 (MH<sup>+</sup>).

25 **Preparación de *trans*-2-*terc*-butil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxamida (compuesto 92-C):**



30 **Etapa 1:** A una solución del compuesto **92-C-1** (355 mg, 1 mmol) en THF (5 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (124 mg, 3 mmol) en agua (1 ml). Después de que se agitara la mezcla de reacción a 35 °C durante

2 horas, se neutralizó con una solución de clorhidrato 1 N a pH 3,0. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (30 ml) tres veces. Se secó la fase orgánica combinada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y, a continuación, se concentró para dar el compuesto **92-C-2** como un sólido blanco (340 mg). EM: calc. 356 ( $\text{MH}^+$ ), exp. 356 ( $\text{MH}^+$ ).

5 **Etap 2:** Se agitó una mezcla del compuesto **92-C-2** (340 mg, 1 mmol), HATU (380 mg, 1 mmol),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (275 mg, 5 mmol) y DIPEA (775 mg, 6 mmol) en THF (10 ml) a 50 °C durante 2 horas. A continuación, se separó por filtración el material no disuelto y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EA/PE: 0-40 %) para dar el compuesto **92-C-3** como un sólido blanco (200 mg). EM: calc. 355 ( $\text{MH}^+$ ), exp. 355 ( $\text{MH}^+$ ).

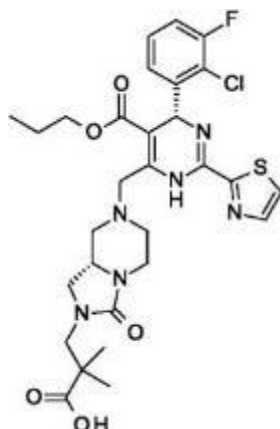
10 **Etap 3:** Se agitó una mezcla del compuesto **92-C-3** (200 mg, 0,6 mmol) en DCM/TFA (5 ml, 2:1) a temperatura ambiente durante 2 horas; a continuación, se concentró la mezcla a presión reducida para dar el compuesto **92-C** como un aceite amarillo ligero (200 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa. EM: calc. 255 ( $\text{MH}^+$ ), exp. 255 ( $\text{MH}^+$ ).

15 **Preparación de *trans*-2-*terc*-butil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-7,8-dicarboxilato de 7-*terc*-butil-8-metil (compuesto 92-C-1):**

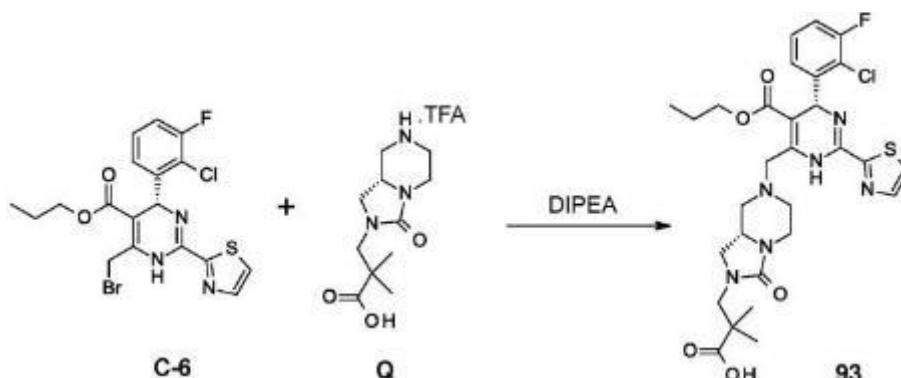
Se preparó el compuesto **92-C-1** de forma análoga al compuesto **82-C-5** usando *terc*-butilamina en lugar de ciclopropilamina.

20 **Ejemplo 93:**

25 **Ácido 3-[(8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-propoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico**



**Preparación del ejemplo 93:**



30 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando ácido 3-[(8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-propoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (compuesto **C-6**) y ácido 3-[(8*aS*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (compuesto **Q**) en lugar de éster metílico del ácido (*R*)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) y hexahidro-pirazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **93** como un sólido amarillo claro (6 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  = 7,96 (d,  $J$  = 3,0 Hz, 1H), 7,75 (d,  $J$  = 3,0 Hz, 1H), 7,34-7,21 (m, 2H), 7,15 (dt,  $J$  = 1,6, 8,5 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,19-4,06 (m, 1H), 4,03-3,81 (m, 5H), 3,51 (t,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,33-3,29 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,11

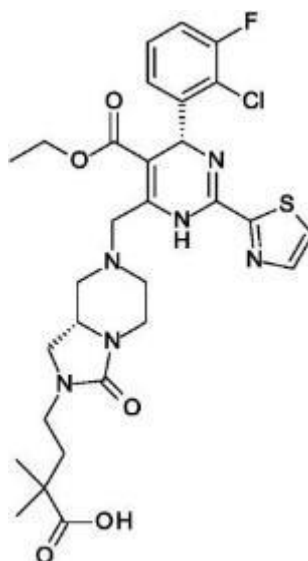
(dd,  $J = 4,0, 9,5$  Hz, 1H), 2,97-2,78 (m, 2H), 2,41-2,29 (m, 1H), 2,19 (t,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 1,59-1,47 (m, 2H), 1,21 (d,  $J = 2,8$  Hz, 6H), 0,76 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H). EM: calc. 633 ( $MH^+$ ), medido 633 ( $MH^+$ ).

5 **Preparación de (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de propilo de propilo (compuesto C-6):**

Se preparó el compuesto **C-6** de forma análoga al compuesto **C** usando acetoacetato de *n*-propilo en lugar de acetoacetato de metilo.

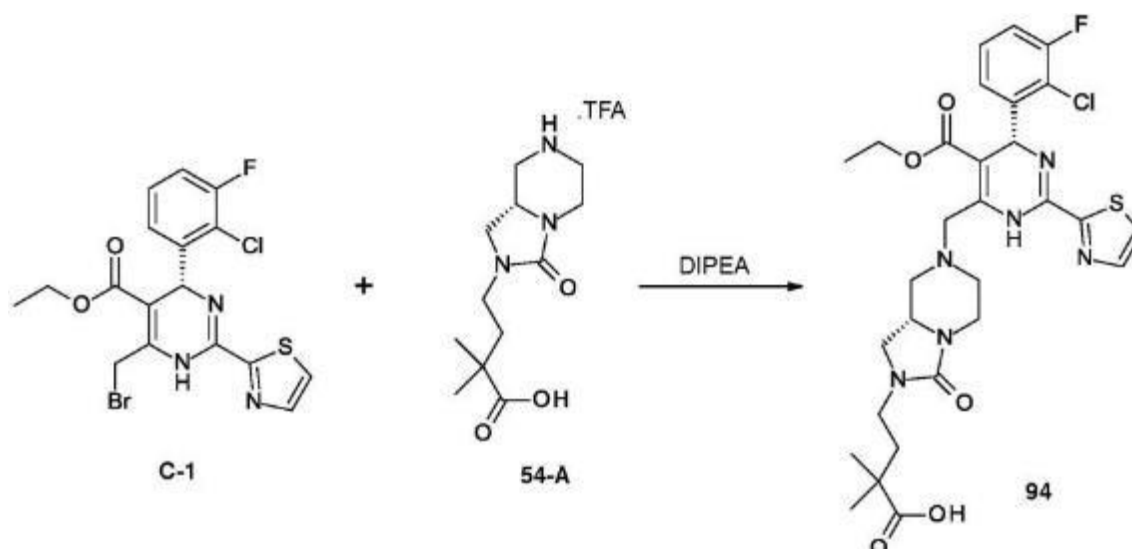
10 **Ejemplo 94:**

**Ácido 4-[(8*aS*)-7-[[[(4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-butanoico**



15

**Preparación del ejemplo 94:**



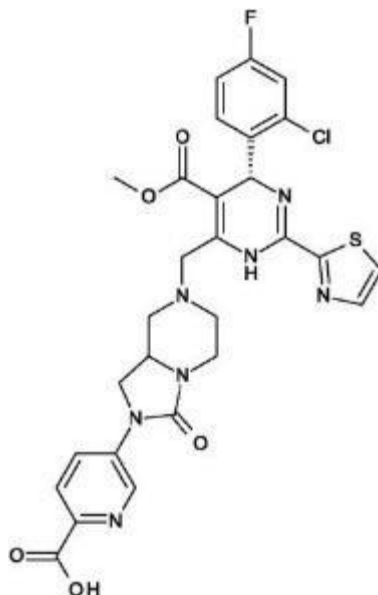
20

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-1**) y sal de TFA del ácido (3*R*)-3-[(8*aS*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8*a*-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]butanoico (compuesto **54-A**) en lugar del éster metílico del ácido (*R*)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) y hexahidropirazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **57** como un sólido amarillo claro (48 mg). RMN  $^1H$  (MeOD, 400 MHz):  $\delta = 7,97$  (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,02-7,39 (m, 3H), 6,24 (s, 1H), 3,99-4,16 (m, 2H), 3,73-3,95 (m, 3H), 3,47 (t,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 3,02-3,25 (m, 3H), 2,68-2,97 (m, 2H), 2,10-2,48 (m, 3H), 1,76 (s. a., 2H), 1,23 (s, 6H), 1,13 ppm (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). EM: calc. 633 ( $MH^+$ ), medido 633 ( $MH^+$ ).

25

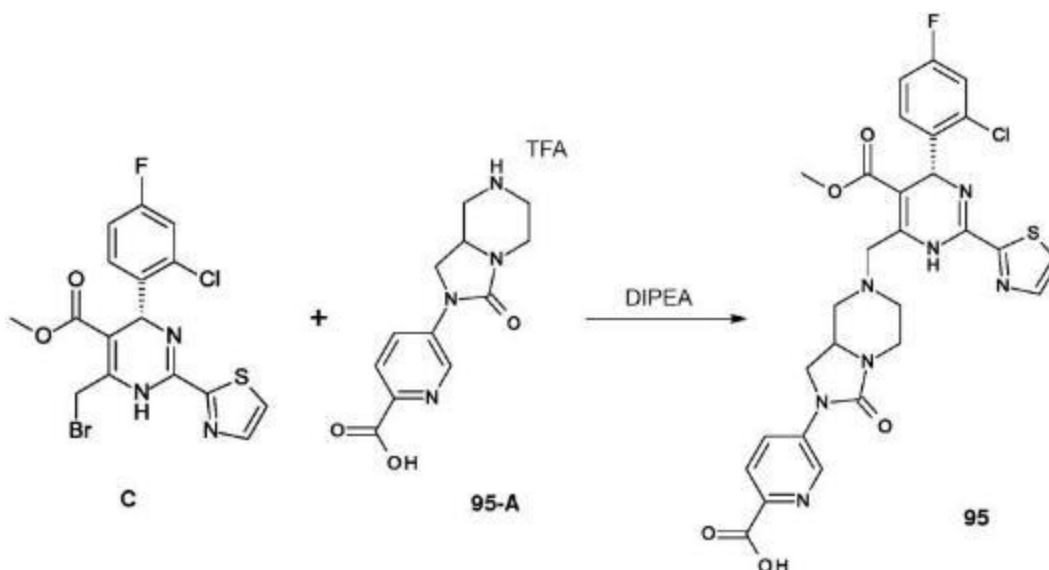
## Ejemplo 95:

5 **Ácido 5-[7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]piridina-2-carboxílico**



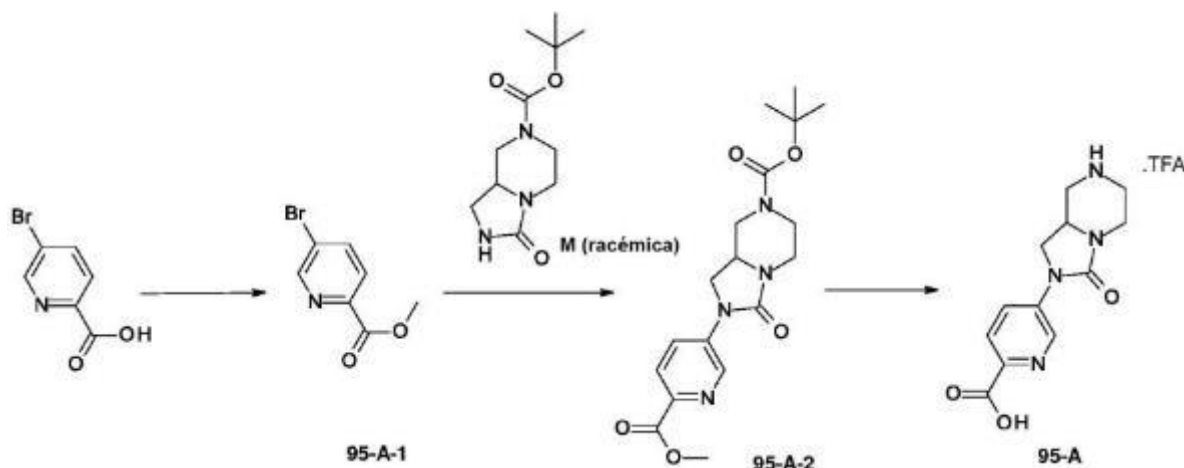
## Preparación del ejemplo 95:

10



15 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando sal de TFA del ácido 5-(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il)piridina-2-carboxílico (compuesto **95-A**) en lugar de hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **95** como un sólido amarillo claro (48 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 9,02 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,10-7,13 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,41-4,63 (m, 2H), 4,17-4,35 (m, 3H), 3,51-3,75 (m, 7H), 3,01-3,12 (m, 2H). EM: calc. 626 (MH<sup>+</sup>), medido 626 (MH<sup>+</sup>).

20 **Preparación de ácido 5-(3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il)piridina-2-carboxílico (compuesto 95-A):**



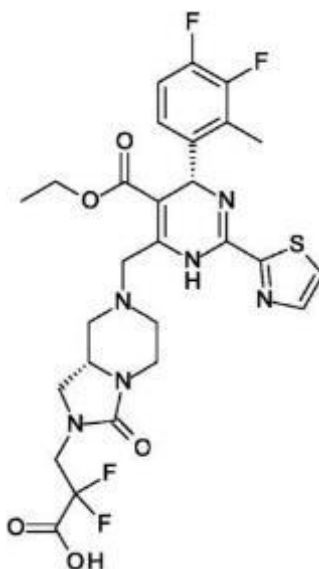
5 **Etapa 1:** A una solución de ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico (5,0 g, 24,75 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (10 ml) a 0 °C. A continuación, se agitó la mezcla durante 12 horas a 60 °C. Después de la eliminación del disolvente y el cloruro de tionilo residual, se obtuvo el producto en bruto 5-bromopiridina-2-carboxilato de metilo y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 **Etapa 2:** Se agitó una mezcla de 5-bromopiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto **95-A-1**, 0,72 g, 3,28 mmol), 3-oxo-1,2,5,6,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-7-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto racémico **M**, 0,40 g, 1,64 mmol), bis(dibencilidenacetona)paladio (94,4 mg, 0,164 mmol), ( $\pm$ )-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (196,8 mg, 0,33 mmol), carbonato de cesio (160,4 mg, 4,92 mmol) en dioxano (3 ml) durante 3 horas a 130 °C en microondas. Después de la eliminación del disolvente, se purificó el residuo por columna para dar el producto **95-A-2** como sólido blanco. EM: calc. 377 (MH<sup>+</sup>), medido 377 (MH<sup>+</sup>).

15 **Etapa 3:** Se agitó una mezcla de compuesto **95-A-2** (0,24 g, 0,64 mmol), hidróxido de litio (0,13 g, 3,2 mmol) en agua (2 ml) y MeOH (5 ml) durante 12 horas a temperatura ambiente. Se neutralizó a continuación la mezcla de reacción con HCl 1 N a pH 6, se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del disolvente, se trató el residuo con TFA (2 ml) en DCM (10 ml). Después de que se agitara la mezcla de reacción durante 30 minutos, se eliminó el disolvente para dar el producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa directamente. EM: calc. 263 (MH<sup>+</sup>), medido 263 (MH<sup>+</sup>).

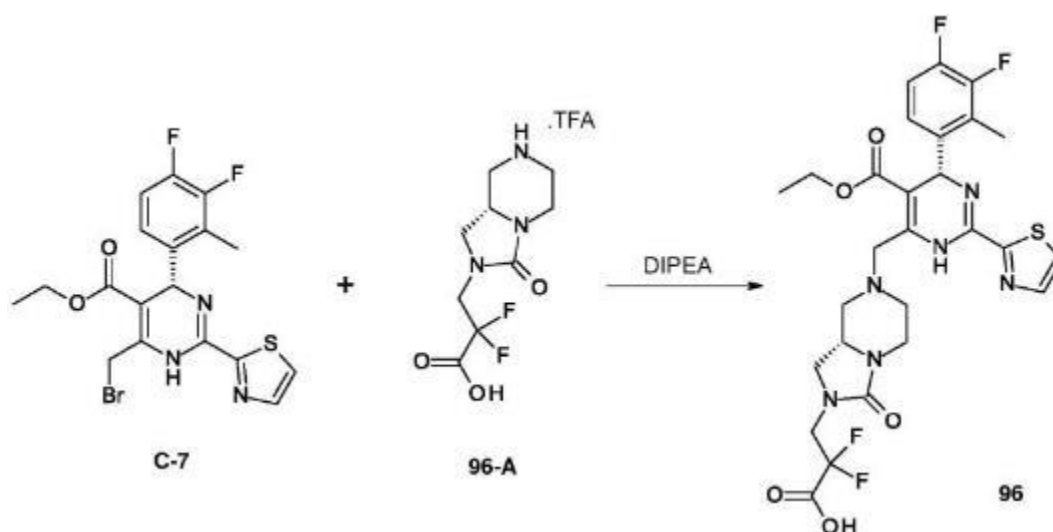
#### Ejemplo 96:

25 **Éster etílico del ácido (S)-6-[(S)-2-(2-carboxi-2,2-difluoro-etil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidin-5-carboxílico**



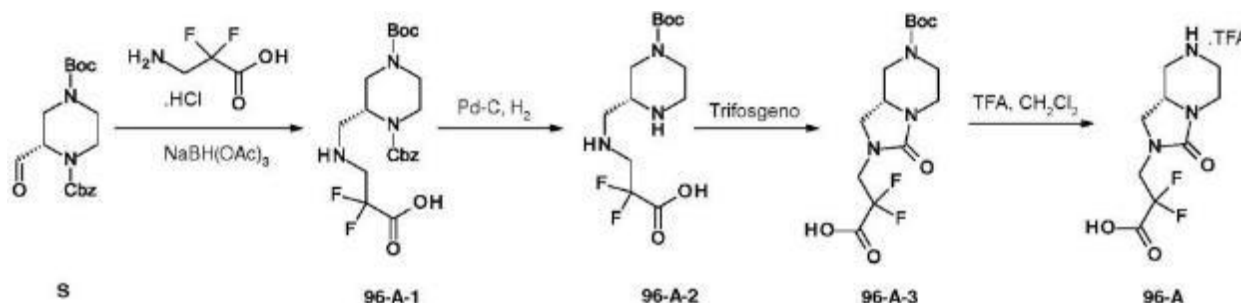
#### Preparación del ejemplo 96:

30



Se preparó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando (4S)-6-(bromometil)-4-(3,4-difluoro-2-metil-  
 5 fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-7**) y sal de trifluoroacetato del ácido 2,2-  
 difluoro-3-((S)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il)-propiónico (compuesto **96-A**) en lugar de éster metílico del  
 ácido (*R*)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) y  
 hexahidro-pirazino[1,2-c][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **96** como un sólido amarillo claro  
 (15 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,01 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,07-7,15 (m, 1H), 5,94-  
 10 5,98 (m, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,05-4,20 (m, 4H), 3,86-3,98 (m, 2H), 3,62-3,80 (m, 4H), 3,41-3,52 (m, 1H),  
 3,07-3,22 (m, 3H), 2,52 (d, 3H), 1,15 (m, 3H). EM: calc. 625 (MH<sup>+</sup>), medido 625 (MH<sup>+</sup>).

**Preparación de sal de trifluoroacetato del ácido 2,2-difluoro-3-((S)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il)-  
 propiónico (compuesto 96-A):**



**Etapa 1.** A una solución con agitación de sal de clorhidrato de ácido 3-amino-2,2-difluoro-propiónico (400 mg,  
 1,10 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió DIPEA (142 mg, 1,10 mmol) a 0 °C, seguido secuencialmente de una  
 20 solución del compuesto **S** (350 mg, 1 mmol) en DCM (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante cinco  
 minutos. A continuación, se le añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> a la mezcla. Se agitó la mezcla resultante a t.a. durante la noche.  
 Se repartió la mezcla de reacción entre DCM y agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se  
 concentró a vacío y se aisló para dar el compuesto **96-A-1** (320 mg).

**Etapa 2.** Se agitó una mezcla del compuesto **96-A-1** (320 mg, 0,70 mmol) y Pd/C (30 mg) en MeOH (5 ml) con un  
 25 globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el  
 filtrado. Se obtuvo el producto **96-A-2** en bruto (226 mg) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapa 3.** A una solución del compuesto **96-A-2** (226 mg en bruto, 0,70 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió  
 30 DIPEA (0,6 ml, 3,50 mmol) a 0 °C; a continuación, se le añadió trifosgeno (103 mg, 0,35 mmol) a la mezcla de  
 reacción. Se calentó la mezcla resultante hasta t.a. y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción  
 y se usó el residuo directamente en la siguiente etapa. La cantidad de producto **96-A-3** en bruto fue de 340 mg.

**Etapa 4.** A una solución del compuesto **96-A-3** (340 mg en bruto, 0,70 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió  
 35 ácido trifluoroacético (5 ml) a temperatura ambiente. Después de que se agitara la mezcla de reacción durante  
 1,5 horas, se eliminó el disolvente para dar el producto **96-A** en bruto (260 mg) que se usó directamente en la  
 siguiente etapa.

**Preparación de (4S)-6-(bromometil)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-**

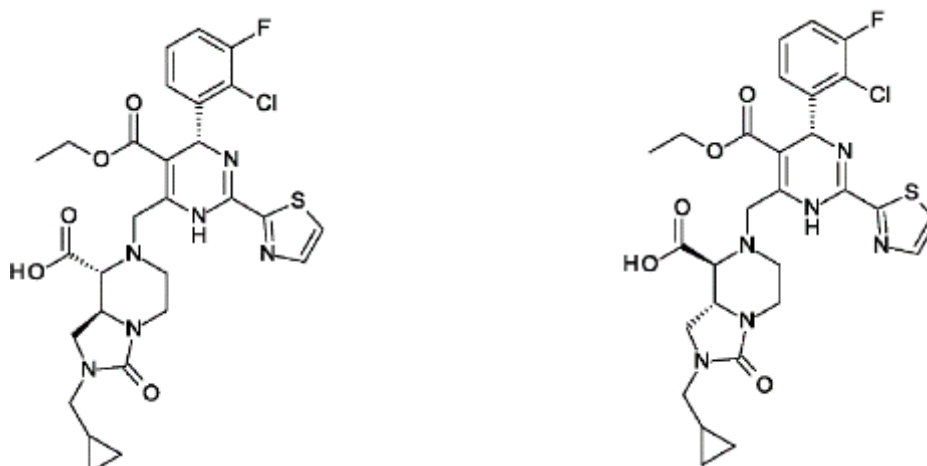
**carboxilato de etilo (compuesto C-7):**

Se preparó el compuesto **C-7** de forma análoga al compuesto **C** usando 3,4-difluoro-2-metilbenzaldehído y acetoacetato de etilo en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído y acetoacetato de metilo.

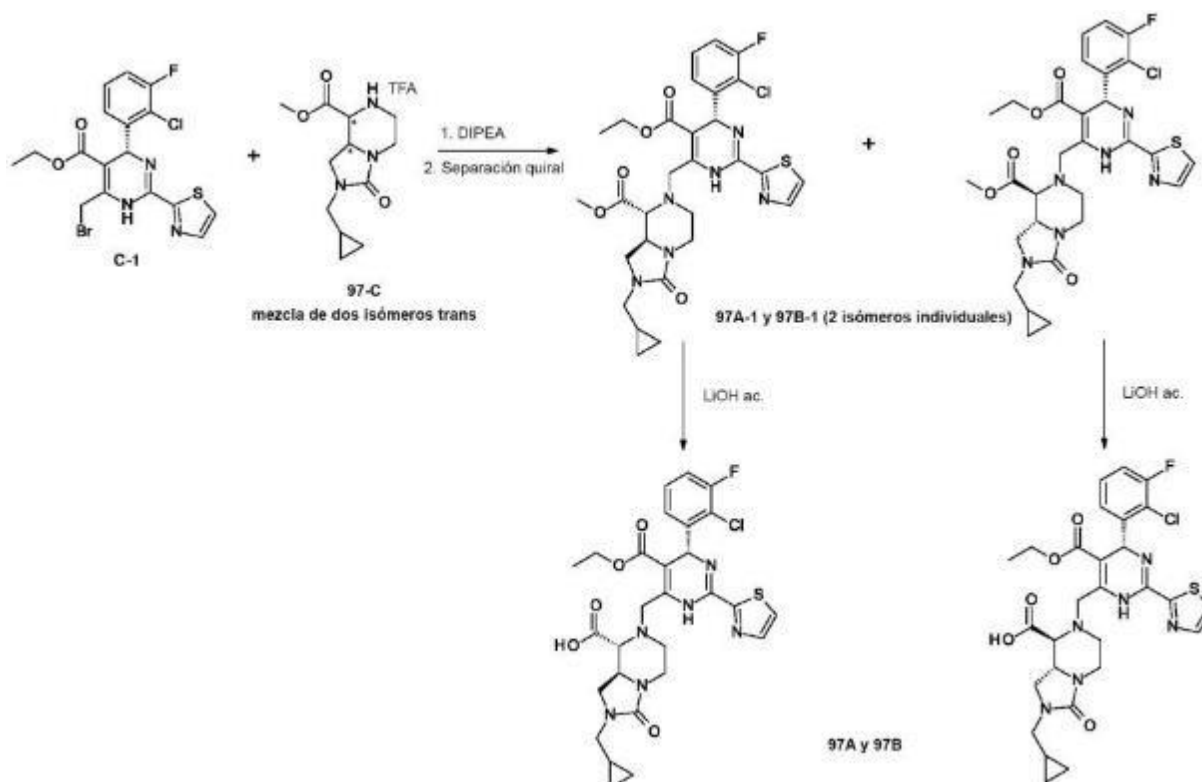
**Ejemplo 97A y 97B (dos isómeros individuales separados):**

**Ácido (8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico;** y

**ácido (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico**



**15 Preparación del ejemplo 97A y 97B:**



Se prepararon los dos compuestos del título de forma análoga al ejemplo **82A** y **82B** usando *trans*-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **97-C**) en lugar de *trans*-2-ciclopropil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **82-C**).



Se obtuvo el ejemplo **97A** como un sólido amarillo claro (25 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,98 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,20-7,11 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,10-3,99 (m, 2H), 3,95-3,86 (m, 2H), 3,81 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,37-3,34 (m, 2H), 3,25-3,16 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 1H), 3,15-3,07 (m, 2H), 2,91 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,60-2,49 (m, 1H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,03-0,93 (m, 1H), 0,61-0,53 (m, 2H), 0,28-0,23 (m, 2H). EM: calc. 617 (MH<sup>+</sup>), medido 617 (MH<sup>+</sup>).

Se obtuvo el ejemplo **97B** como un sólido amarillo claro (19 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,33-7,23 (m, 3H), 7,15 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,12-4,02 (m, 3H), 3,95-3,84 (m, 3H), 3,52 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,24-3,09 (m, 2H), 2,93 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,48 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,37 (dt, *J* = 3,4, 11,6 Hz, 1H), 2,18 (t, *J* = 10,9 Hz, 1H), 1,21 (d, *J* = 3,0 Hz, 6H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM: calc. 617 (MH<sup>+</sup>), medido 617 (MH<sup>+</sup>).

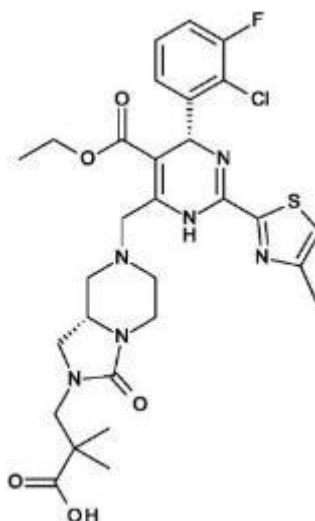
Se sintetizó el ejemplo **97A** a partir del compuesto **97A-1** (elución más rápida) y se sintetizó el ejemplo **97B** a partir del compuesto **97B-1** (elución más lenta) en la columna ChiralPak AD-3 eluyendo con isopropanol al 30 % (DEA al 0,05 %)/CO<sub>2</sub>.

**Preparación de *trans*-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto 97-C):**

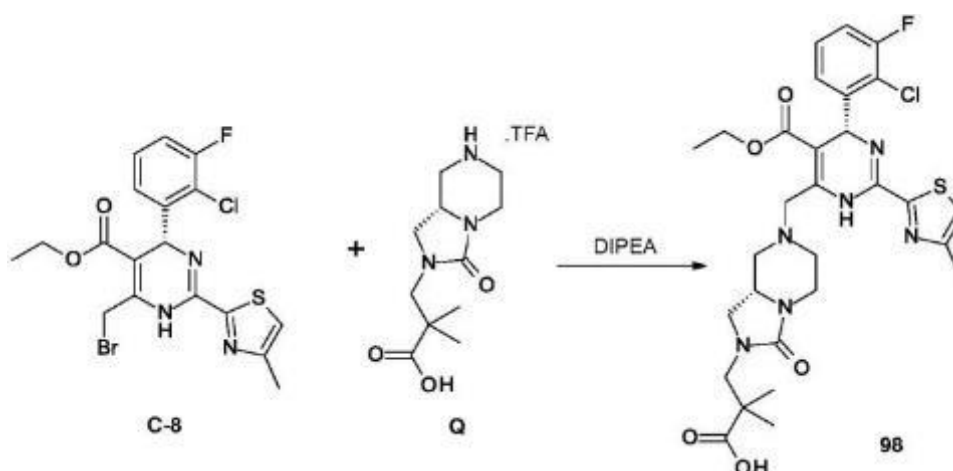
Se preparó el compuesto **97-C** de forma análoga al compuesto **82-C** usando ciclopropilmetanamina en lugar de ciclopropilamina.

**Ejemplo 98:**

**Ácido 3-[(8a*S*)-7-[[[(4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-(4-metiltiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico**



**Preparación del ejemplo 93:**



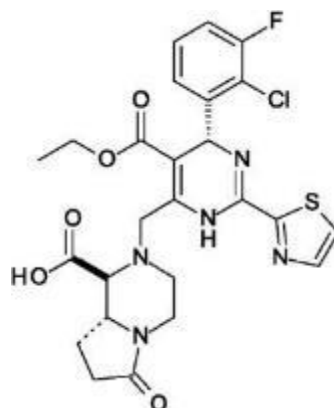
Se preparó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 1 usando (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-  
 5 fenil)-2-(4-metiltiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **C-8**) y ácido 3-[(8*aS*)-3-oxo-  
 1,5,6,7,8,8*a*-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (compuesto **Q**) en lugar de éster metílico del  
 ácido (*R*)-6-bromometil-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto **C**) y  
 10 hexahidro-pirazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-6-ona (compuesto **D**). Se obtuvo el ejemplo **93** como un sólido amarillo claro  
 (60 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ = 7,33-7,23 (m, 3H), 7,15 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,12-4,02 (m, 3H),  
 3,95-3,84 (m, 3H), 3,52 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,24-3,09 (m, 2H), 2,93 (d, *J* = 11,0 Hz,  
 1H), 2,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,48 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,37 (dt, *J* = 3,4, 11,6 Hz, 1H), 2,18 (t, *J* = 10,9 Hz, 1H), 1,21  
 (d, *J* = 3,0 Hz, 6H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM: calc. 633 (MH<sup>+</sup>), medido 633 (MH<sup>+</sup>).

**Preparación de (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-(4-metiltiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto C-8):**

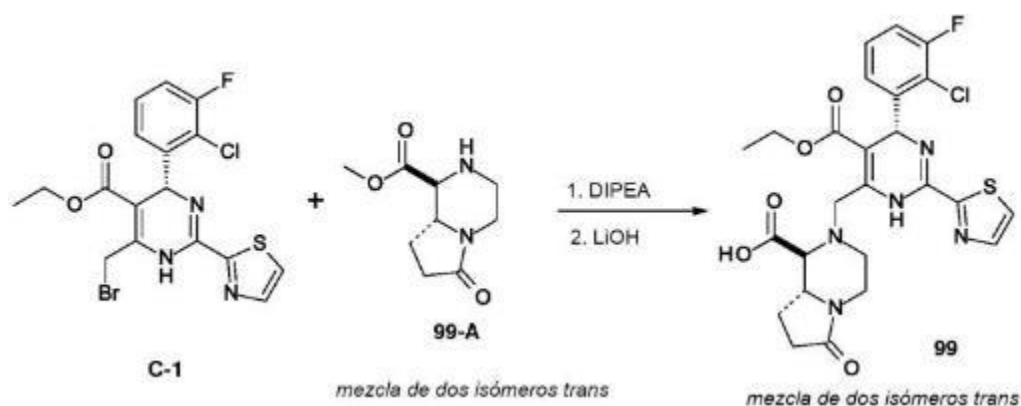
15 El compuesto **C-8** se preparó de forma análoga al compuesto **C** usando 4-metiltiazol-2-carbonitrilo y acetoacetato de etilo en lugar de tiazol-2-carbonitrilo y acetoacetato de metilo.

**Ejemplo 99:**

20 **Ácido 2-[[[(4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-6-oxo-1,3,4,7,8,8*a*-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazina-1-carboxílico (mezcla de dos isómeros)**

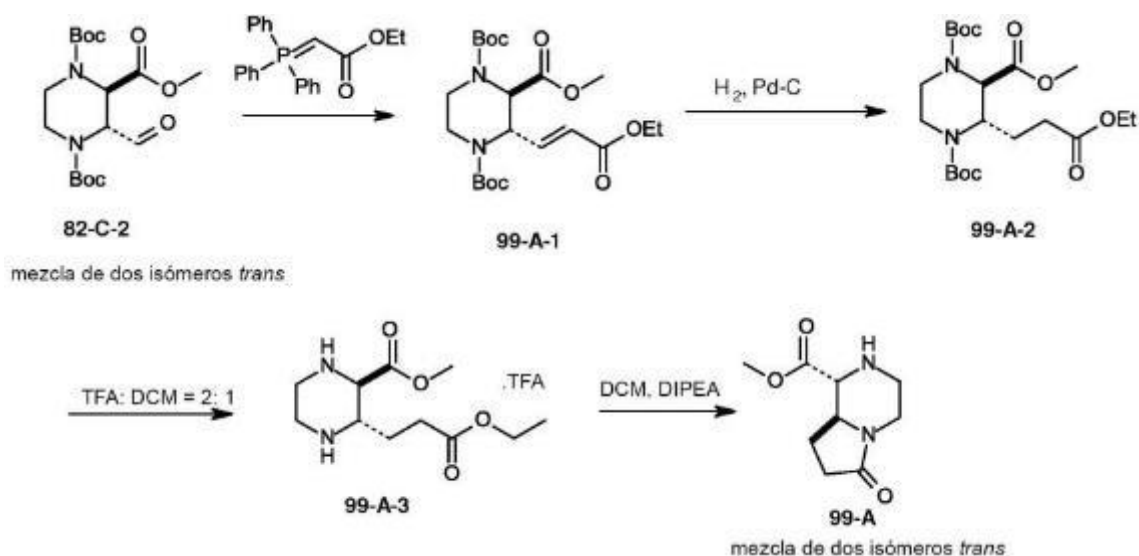


25 **Preparación del ejemplo 99:**



Se prepararon los dos compuestos del título de forma análoga al ejemplo **82A** y **82B** usando ácido *trans*-6-oxo-2,3,4,7,8,8a-hexahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]pirazina-1-carboxílico (compuesto **99-A**) en lugar de *trans*-2-ciclopropil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **82-C**) sin separación quiral de dos isómeros *trans*. Se obtuvo el ejemplo **99** como una mezcla de dos isómeros (sólido amarillo claro, 79 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ = 7,95 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,17 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,25 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,08-4,01 (m, 3H), 3,98 (s, 2H), 3,20-3,09 (m, 3H), 2,61 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,52-2,42 (m, 2H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM: calc. 562 (MH<sup>+</sup>), medido 562 (MH<sup>+</sup>).

**Preparación de ácido *trans*-6-oxo-2,3,4,7,8,8a-hexahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]pirazina-1-carboxílico (compuesto 99-A):**



**Etapla 1:** A una solución con agitación del compuesto **82-C-2** (12 g, 32,3 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió TEA (6,6 g, 64,5 mmol) y (trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (12,3 g, 35,5 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 15 h. Se le añadió agua (100 ml) y se extrajo la mezcla con DCM (100 ml). Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo por columna para dar el compuesto **99-A-1** (10 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 4,90-4,76 (m, 1H), 4,71-4,48 (m, 1H), 4,24-4,08 (m, 2H), 4,03-3,90 (m, 1H), 3,85-3,71 (m, 5H), 3,21-2,87 (m, 2H), 2,31 (dc, *J* = 8,5, 16,5 Hz, 2H), 2,22-2,05 (m, 1H), 1,98-1,80 (m, 1H), 1,57-1,40 (m, 21H), 1,33-1,23 (m, 3H).

**Etapla 2:** A una solución con agitación del compuesto **99-A-1** (20 g, 45,2 mmol) en MeOH (600 ml) se le añadió Pd/C (10 g). Se agitó la mezcla a 30 °C (50 Psi) durante 15 h. Se filtró la mezcla y se eliminó el disolvente a vacío para dar un producto en bruto, que se purificó por columna para dar el compuesto **99-A-2** (17 g, en bruto).

**Etapla 3:** A una solución con agitación del compuesto **99-A-2** (17 g, 38,2 mmol) en DCM anhidro (90 ml) se le añadió TFA (180 ml). Después de que se agitara la mezcla de reacción durante 3 horas, se eliminó el disolvente a vacío para dar el producto **99-A-3** en bruto (19 g, en bruto).

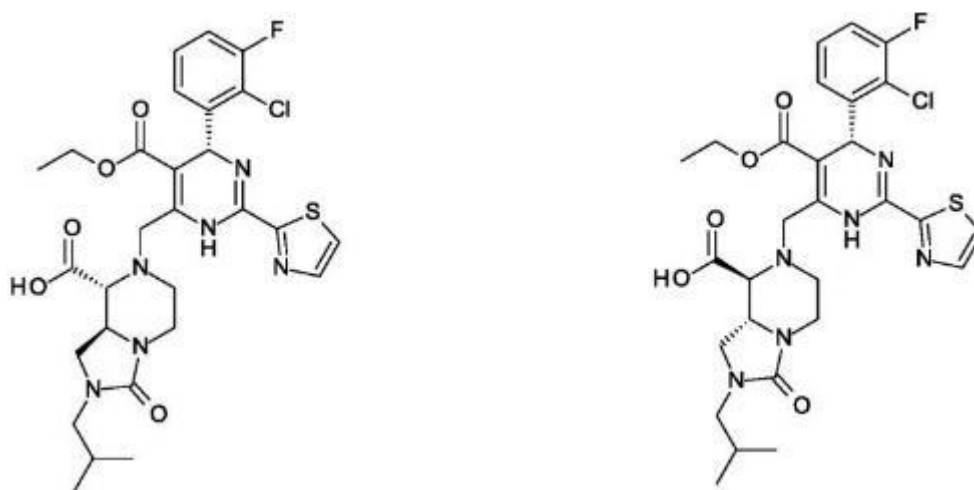
**Etapla 4:** A una solución con agitación del compuesto **99-A-3** (11 g, 25,1 mmol) en DCM anhidro (250 ml) se le añadió DIPEA (16 g, 125,6 mmol). Después de que se sometiera la mezcla a reflujo durante 4 horas, se eliminó el

disolvente para dar el producto **99-A** en bruto (7 g), que se usó directamente en la siguiente etapa.

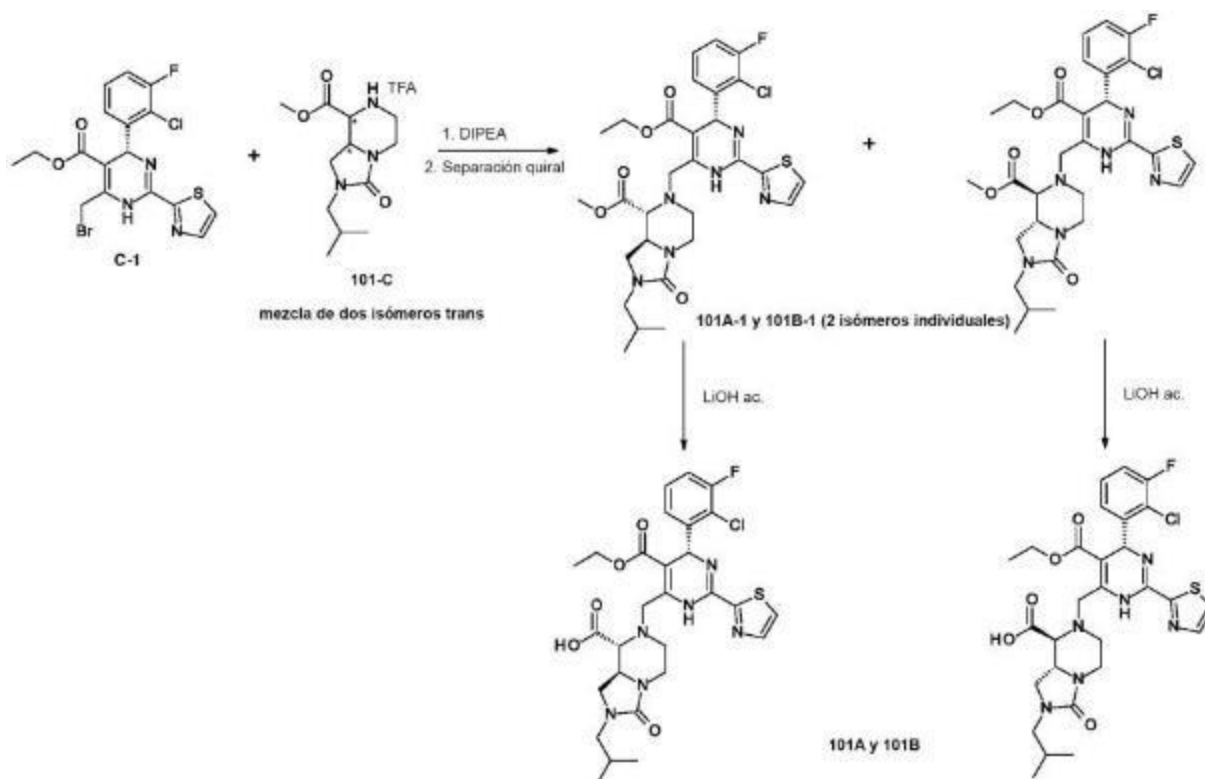
**Ejemplo 101A y 101B (dos isómeros individuales separados):**

5 **Ácido (8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-isobutil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico;** y

10 **ácido (8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-isobutil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico**



**Preparación del ejemplo 101A y 101B:**



15 Se prepararon los dos compuestos del título de forma análoga al ejemplo **82A** y **82B** usando *trans*-2-isobutil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **101-C**) en lugar de *trans*-2-ciclopropil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **82-C**).

20 Se obtuvo el ejemplo **101A** como un sólido amarillo claro (10 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,98 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,31 (d, J = 17,1 Hz, 1H),

4,09-4,01 (m, 2H), 3,94-3,86 (m, 2H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,29 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 3,25-3,16 (m, 1H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,90 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1H), 2,57-2,45 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,13 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 0,95 (dd,  $J = 4,9, 6,7$  Hz, 6H). EM: calc. 619 (MH<sup>+</sup>), medido 619 (MH<sup>+</sup>).

5 Se obtuvo el ejemplo **101B** como un sólido amarillo claro (14 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) d ppm 7,96 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,24 (d,  $J = 16,8$  Hz, 1H), 4,07-3,93 (m, 3H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,59-3,45 (m, 2H), 3,29-3,18 (m, 2H), 3,03 (dd,  $J = 7,5, 11,0$  Hz, 3H), 2,66-2,56 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,12 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 0,94 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). EM: calc. 619 (MH<sup>+</sup>), medido 619 (MH<sup>+</sup>).

10 Se sintetizó el ejemplo **101A** a partir del compuesto **101A-1** (elución más rápida) y se sintetizó el ejemplo **101B** a partir del compuesto **101B-1** (elución más lenta) en la columna ChiralPak AD-3 eluyendo con isopropanol al 30 % (DEA al 0,05 %)/CO<sub>2</sub>.

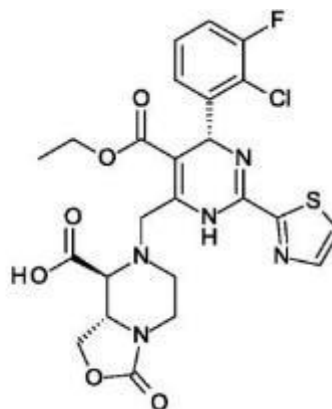
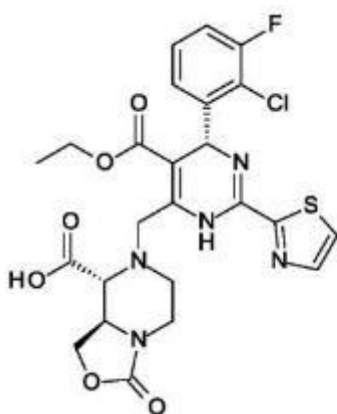
15 **Preparación de *trans*-2-isobutil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto 101-C):**

Se preparó el compuesto **101-C** de forma análoga al compuesto **82-C** usando 2-metilpropan-1-amina en lugar de ciclopropilamina.

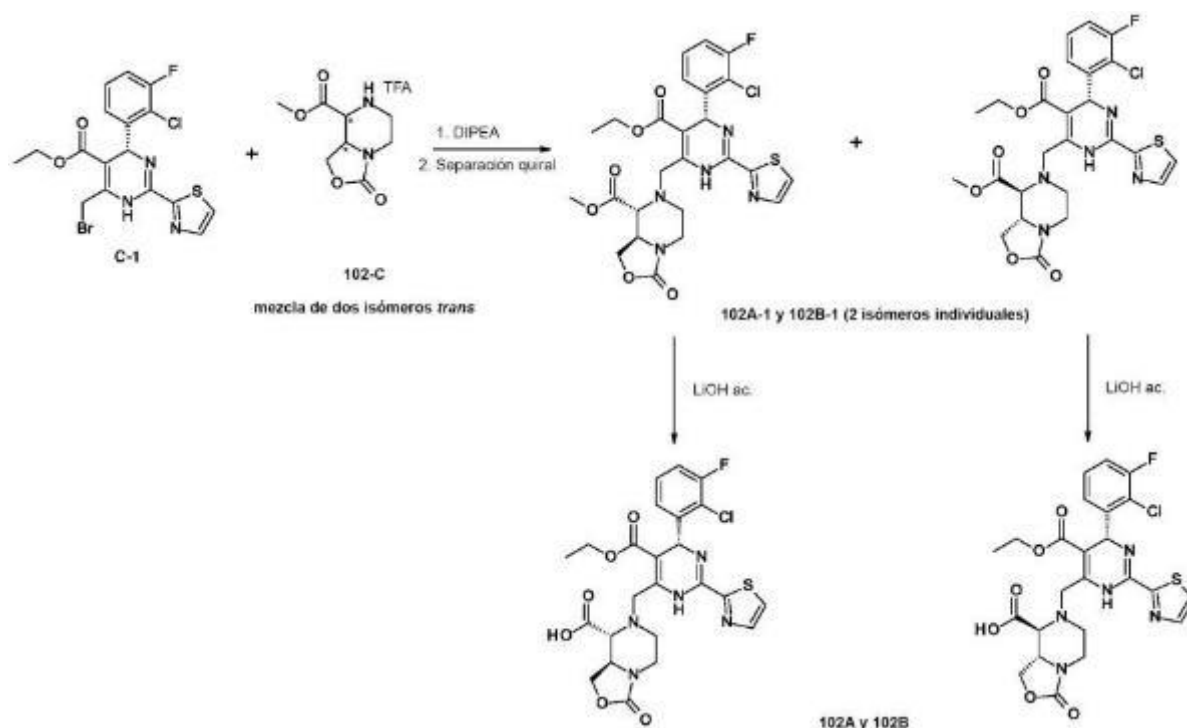
20 **Ejemplo 102A y 102B (dos isómeros individuales separados):**

Ácido (**8R,8aR**)-7-[[**(4R)**-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazina-8-carboxílico; y

25 ácido (**8S,8aS**)-7-[[**(4R)**-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazina-8-carboxílico



30 **Preparación del ejemplo 102A y 102B:**



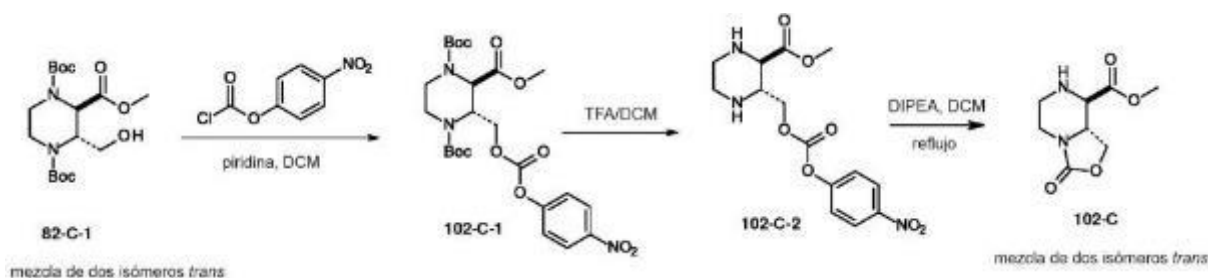
Se prepararon los dos compuestos del título de forma análoga al ejemplo **82A y 82B** usando *trans*-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroxazolo[3,4-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **102-C**) en lugar de *trans*-2-ciclopropil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **82-C**).

Se obtuvo el ejemplo **102A** como un sólido amarillo claro (29 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7,97 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,63-4,53 (m, 1H), 4,44 (dd,  $J = 6,0, 9,3$  Hz, 1H), 4,28 (d,  $J = 17,1$  Hz, 1H), 4,15-3,97 (m, 4H), 3,77 (dd,  $J = 2,3, 13,3$  Hz, 1H), 3,47 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 3,30 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 2,96 (dd,  $J = 2,1, 12,2$  Hz, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 1,13 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). EM: calc. 564 ( $\text{MH}^+$ ), medido 564 ( $\text{MH}^+$ ).

Se obtuvo el ejemplo **102B** como un sólido amarillo claro (27 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7,95 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,61-4,53 (m, 1H), 4,40 (dd,  $J = 6,3, 9,3$  Hz, 1H), 4,23-4,17 (m, 1H), 4,13-4,02 (m, 4H), 3,80 (dd,  $J = 2,5, 13,6$  Hz, 1H), 3,46 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 3,39-3,27 (m, 1H), 3,08 (dd,  $J = 2,3, 12,3$  Hz, 1H), 2,73 (dt,  $J = 3,6, 12,2$  Hz, 1H), 1,13 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). EM: calc. 564 ( $\text{MH}^+$ ), medido 564 ( $\text{MH}^+$ ).

Se sintetizó el ejemplo **102A** a partir del compuesto **102A-1** (elución más rápida) y se sintetizó el ejemplo **102B** a partir del compuesto **102B-1** (elución más lenta) en la columna ChiralPak AD-3 eluyendo con isopropanol al 30 % (DEA al 0,05 %)/ $\text{CO}_2$ .

**Preparación de *trans*-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroxazolo[3,4-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto 102-C):**



**Etapa I:** A una solución con agitación del compuesto **82-C-1** (8,6 g, 23 mmol) y piridina (3,64 g, 46 mmol) en DCM (80 ml) se le añadió una solución de carbonocloridato de (4-nitrofenilo) (6,95 g, 34,5 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C. A continuación, se calentó la mezcla a t.a. y se agitó durante aproximadamente 2-3 h. Se diluyó el disolvente con DCM (100 ml) y se lavó la mezcla sucesivamente con HCl 0,6 N (50 ml),  $\text{NaHCO}_3$  ac. (50 ml) y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto en bruto obtenido por

cromatografía en columna sobre sílice para obtener el producto del título **102-C-1** (9,5 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d ppm 8,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,43 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,30-5,09 (m, 1H), 4,88-4,71 (m, 1H), 4,54-4,23 (m, 2H), 4,08-3,93 (m, 1H), 3,91-3,77 (m, 5H), 3,33-2,97 (m, 1H), 3,33-2,97 (m, 1H), 1,51-1,47 (t, 18H)

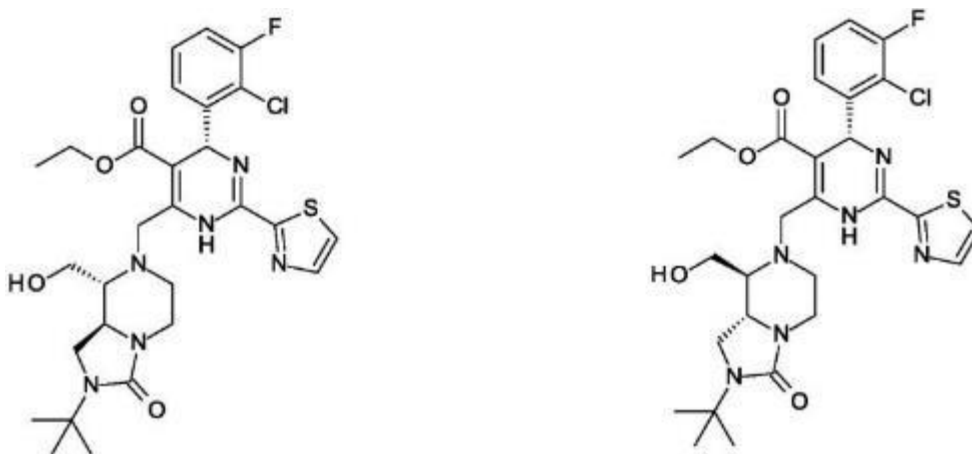
5 **Etapa II:** A una solución del compuesto **102-C-1** (9,5 g, 17,6 mmol) en DCM (70 ml) se le añadió TFA (70 ml) a temperatura ambiente. A continuación, se agitó la mezcla durante aproximadamente 3 h. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida para dar el producto **102-C-2** en bruto (10 g en bruto) como sal de TFA que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 **Etapa III:** A una solución con agitación del compuesto **102-C-2** (en bruto, 10 g, 17,6 mmol) en DCM (160 ml) se le añadió DIPEA (28 ml) a temperatura ambiente. A continuación, se calentó la mezcla hasta reflujo y se agitó durante aproximadamente 4 h. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre sílice para dar el compuesto del título **102-C** (2 g). EM: calc. 201 (MH<sup>+</sup>), medido 201 (MH<sup>+</sup>).

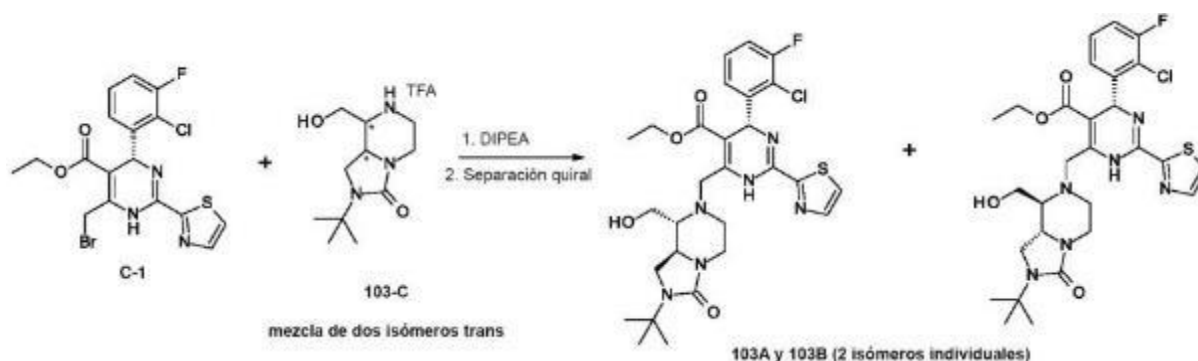
15 **Ejemplo 103A y 103B (dos isómeros individuales separados):**

(4*R*)-6-[[[(8*R*,8*aS*)-2-*tert*-butil-8-(hidroximetil)-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo; y

20 (4*R*)-6-[[[(8*S*,8*aR*)-2-*tert*-butil-8-(hidroximetil)-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo



25 **Preparación del ejemplo 103A y 103B:**

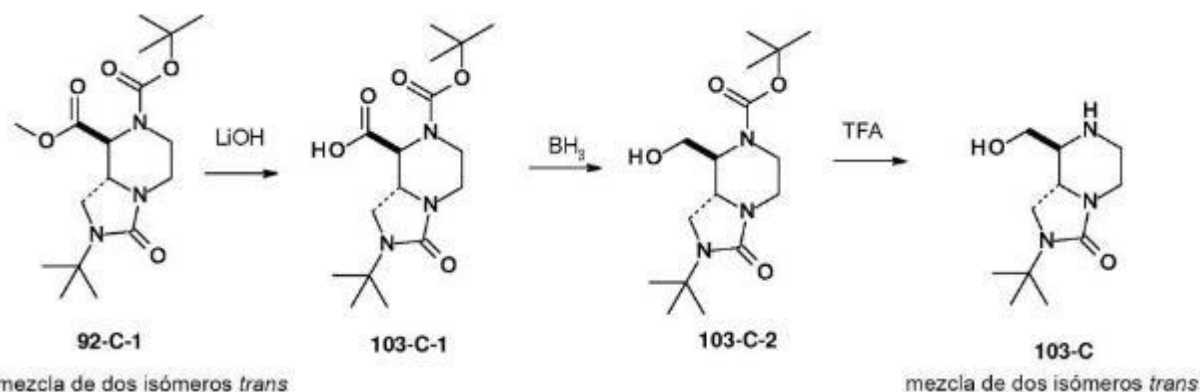


30 Se prepararon los dos compuestos del título de forma análoga al ejemplo **82A-1 y 82B-1** usando *trans*-2-*tert*-butil-8-(hidroximetil)-1,5,6,7,8,8*a*-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-ona (compuesto **103-C**) en lugar de *trans*-2-ciclopropil-3-oxo-1,5,6,7,8,8*a*-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **82-C**).

35 Se obtuvo el ejemplo **103A** (elución más rápida en la columna ChiralPak AD-3 con isopropanol al 30 % (DEA al 0,05 %)/CO<sub>2</sub>) como un sólido amarillo claro (43 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) d ppm 7,95 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,43 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 4,13-4,01 (m, 3H), 3,97-3,84 (m, 1H), 3,75 (dd, *J* = 4,0, 12,5 Hz, 1H), 3,69-3,60 (m, 2H), 3,58-3,51 (m, 1H), 3,28 (dd, *J* = 7,2, 8,7 Hz, 1H), 3,01 (dt, *J* = 3,1, 12,4 Hz, 1H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,53-2,41 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM: calc. 605 (MH<sup>+</sup>), medido 605 (MH<sup>+</sup>).

Se obtuvo el ejemplo **103B** (elución más lenta en la columna ChiralPak AD-3 eluyendo con isopropanol al 30 % (DEA al 0,05 %)/CO<sub>2</sub>) como un sólido amarillo claro (25 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,98-7,92 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,33-7,23 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,53 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 4,08-3,95 (m, 3H), 3,74-3,62 (m, 4H), 3,57-3,47 (m, 1H), 3,26 (dd, *J* = 7,4, 8,7 Hz, 1H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,94 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,61 (dt, *J* = 3,5, 11,8 Hz, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,16-1,10 (m, 3H). EM: calc. 605 (MH<sup>+</sup>), medido 605 (MH<sup>+</sup>).

**Preparación de *trans*-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidrooxazolo[3,4-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto 102-C):**



**Etapa I:** Se le añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (1,26 g, 30 mmol) en H<sub>2</sub>O (10 ml) a una solución del compuesto **92-C-1** (3,55 g, 10 mmol) en metanol (40 ml) a t.a. Después de que se agitara la mezcla a t.a. durante 5 h, se eliminó el metanol bajo presión reducida y se ajustó la mezcla a pH = 5 con una solución de HCl 2 N. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (50 ml, 3 veces). Se secó y se concentró la fase orgánica combinada para dar el producto **103-C-1** en bruto (3,14 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: calc. 342 (MH<sup>+</sup>), medido 342 (MH<sup>+</sup>).

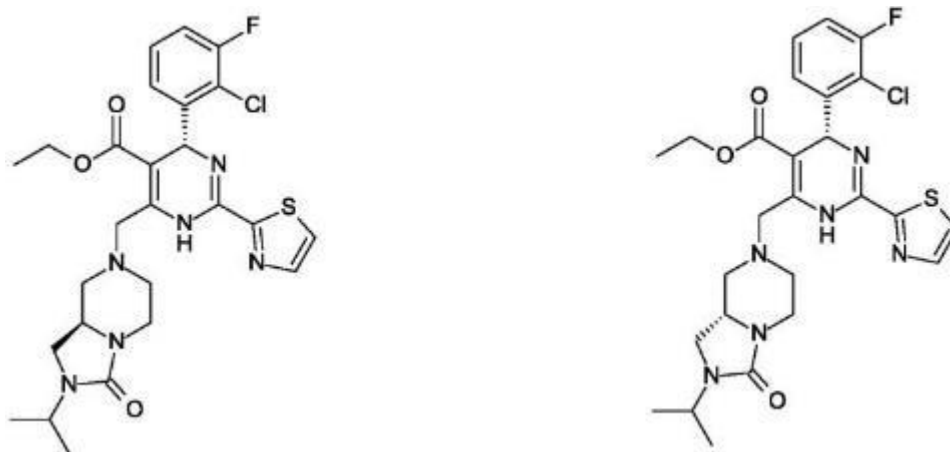
**Etapa II:** Se le añadió BH<sub>3</sub>·THF (1 M en THF, 30 ml) a una solución del compuesto **103-C-1** (3 g, 8,8 mmol) en THF (20 ml) a t.a. Después de que sometiera a reflujo la mezcla de reacción durante 3 horas, se enfrió a 0 °C. Se le añadió metanol lentamente a la mezcla de reacción previa para desactivar la reacción. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el producto **103-C-2** (2,47 g). EM: calc. 328 (MH<sup>+</sup>), medido 328 (MH<sup>+</sup>).

**Etapa III:** Se le añadió TFA (2 ml) a una solución en agitación del compuesto **103-C-2** (2 g, 6,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a t.a. Después de 3 horas, CL-EM indicó que se consumieron los materiales de partida. Se eliminó el disolvente para dar el producto **103-C** en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: calc. 228 (MH<sup>+</sup>), medido 228 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 104A y 104B (dos isómeros individuales separados):**

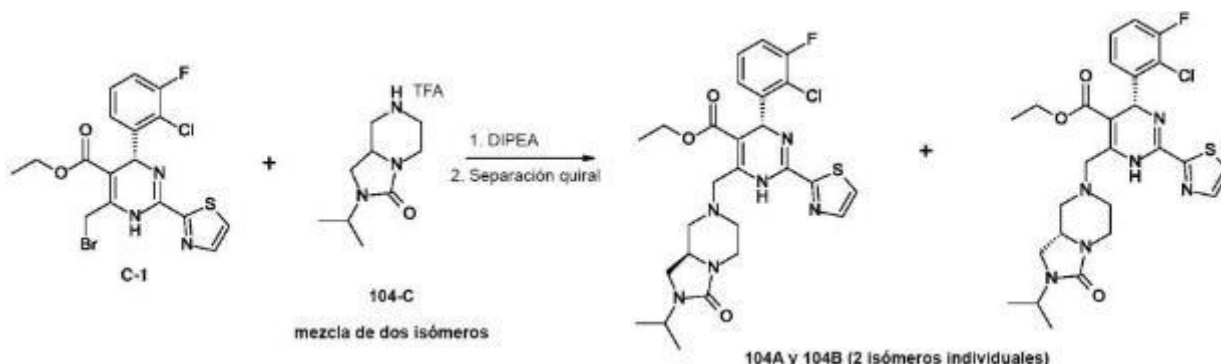
**(4*R*)-6-[[[(8*R*)-2-isopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo; y**

**(4*R*)-6-[[[(8*S*)-2-isopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo**





## Preparación del ejemplo 104A y 104B:

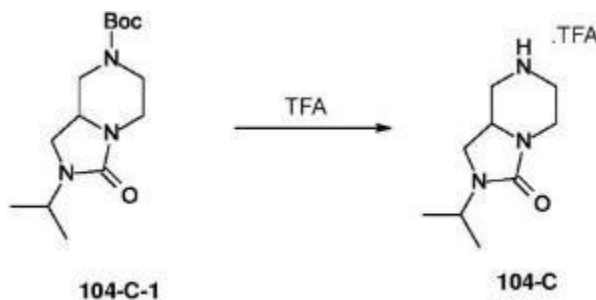


5 Se prepararon los dos compuestos del título de forma análoga al ejemplo **82A-1** y **82B-1** usando 2-isopropil-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-ona (compuesto **104-C**) en lugar de *trans*-2-ciclopropil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **82-C**).

10 Se obtuvo el ejemplo **104A** (elución más rápida en la columna ChiralPak AD-3 con isopropanol al 30 % (DEA al 0,05 %)/CO<sub>2</sub>) como un sólido amarillo claro (71 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,96 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,15 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,12-4,01 (m, 4H), 3,94-3,85 (m, 2H), 3,80 (dd, *J* = 2,0, 13,3 Hz, 1H), 3,51 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,18-3,04 (m, 2H), 2,99 (dd, *J* = 2,8, 10,8 Hz, 1H), 2,79-2,67 (m, 1H), 2,29 (t, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,25-2,17 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 9H). EM: calc. 561 (MH<sup>+</sup>), medido 561 (MH<sup>+</sup>).

15 Se obtuvo el ejemplo **103B** (elución más lenta en la columna ChiralPak AD-3 eluyendo con isopropanol al 30 % (DEA al 0,05 %)/CO<sub>2</sub>) como un sólido amarillo claro (77 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,96 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,33-7,23 (m, 2H), 7,15 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,13-4,00 (m, 4H), 3,94-3,83 (m, 3H), 3,45 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 3,00 (dd, *J* = 4,0, 9,3 Hz, 1H), 2,93-2,80 (m, 2H), 2,34 (dt, *J* = 3,4, 11,6 Hz, 1H), 2,15 (t, *J* = 10,9 Hz, 1H), 1,18-1,09 (m, 9H). EM: calc. 561 (MH<sup>+</sup>), medido 561 (MH<sup>+</sup>).

## Preparación de 2-isopropil-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-ona (compuesto 104-C):



25 Se disolvió 2-isopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazina-7-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **104-C-1**) (1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) seguido de la adición lenta de TFA (1 ml) a 0 °C. Después de que se agitara la mezcla de reacción a t.a. durante 1 hora, se eliminó el disolvente a vacío para dar el producto **104-C** en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa.

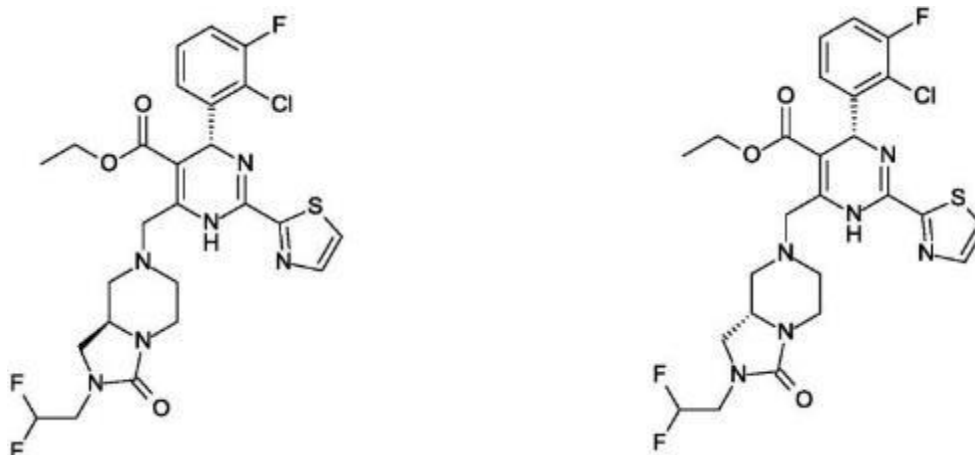
Preparación de 2-isopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazina-7-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto 104-C-1):

35 Se preparó el compuesto **104-C-1** de forma análoga al compuesto **67-D** usando *iso*-propilamina en lugar de 2-aminoetanol.

## Ejemplo 105A y 105B (dos isómeros individuales separados):

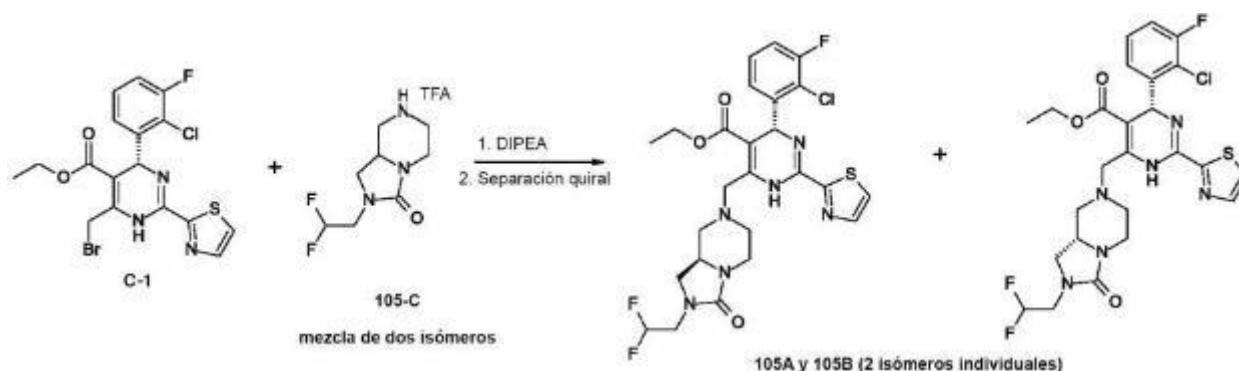
40 **Ácido (8*R*,8*aS*)-7-[[[(4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico;** y

**ácido (8*S*,8*aR*)-7-[[[(4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxílico**



Preparación del ejemplo 105A y 105B:

5



10

Se prepararon los dos compuestos del título de forma análoga al ejemplo **82A-1 y 82B-1** usando 2-(2,2-difluoroetil)-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-ona (compuesto **105-C**) en lugar de *trans*-2-ciclopropil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **82-C**).

15

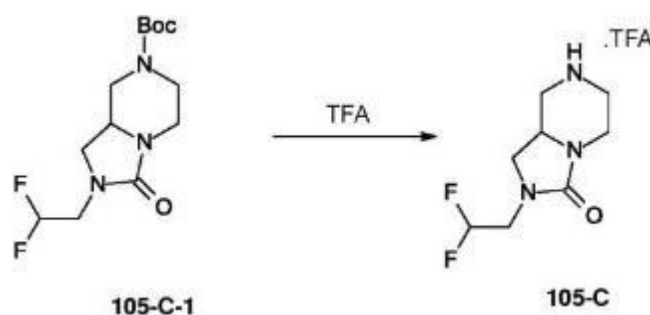
Se obtuvo el ejemplo **105A** (elución más rápida en la columna ChiralPak AD-3 con isopropanol al 30 % (DEA al 0,05 %)/CO<sub>2</sub>) como un sólido amarillo claro (22 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,97 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,17-5,83 (m, 1H), 4,31 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,96-3,86 (m, 2H), 3,80 (dd, *J* = 2,0, 13,6 Hz, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,66-3,56 (m, 3H), 3,28-3,16 (m, 1H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,53 (dt, *J* = 3,4, 12,0 Hz, 1H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM: calc. 627 (MH<sup>+</sup>), medido 627 (MH<sup>+</sup>).

20

Se obtuvo el ejemplo **105B** (elución más lenta en la columna ChiralPak AD-3 eluyendo con isopropanol al 30 % (DEA al 0,05 %)/CO<sub>2</sub>) como un sólido amarillo claro (22 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,96 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,17 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,16-5,83 (m, 1H), 4,23 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 4,06-4,00 (m, 2H), 3,98-3,81 (m, 3H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 3H), 3,29-3,17 (m, 2H), 3,04 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,66-2,54 (m, 1H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM: calc. 627 (MH<sup>+</sup>), medido 627 (MH<sup>+</sup>).

25

Preparación de 2-(2,2-difluoroetil)-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-ona (compuesto 105-C):



Se disolvió 2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-7-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **105-C-1**) (1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) seguido de la adición lenta de TFA (1 ml) a 0 °C. Después de que se agitara la mezcla de reacción a t.a. durante 1 hora, se eliminó el disolvente a vacío para dar el producto **105-C** en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa.

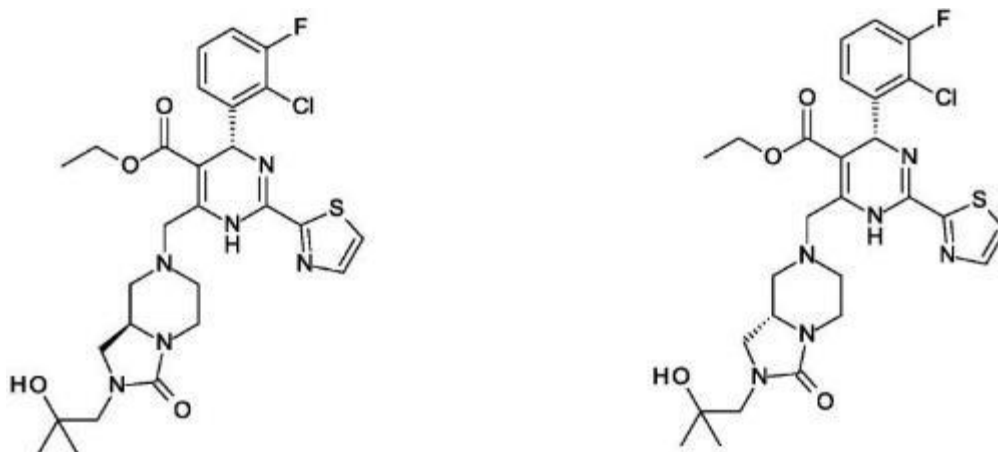
**Preparación de 2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-7-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto 105-C-1):**

Se preparó el compuesto **105-C-1** de forma análoga al compuesto **67-D** usando 2,2-difluoroetanamina en lugar de 2-aminoetanol.

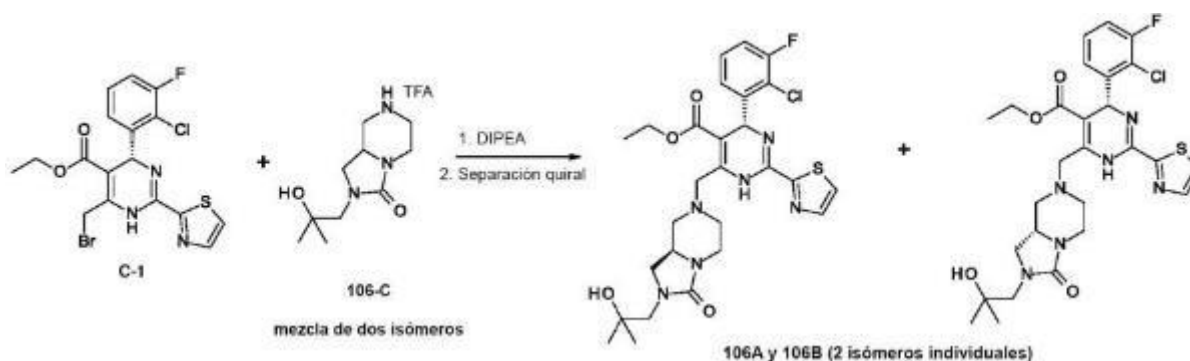
**Ejemplo 106A y 106B (dos isómeros individuales separados):**

**(4*R*)-6-[[[(8*aR*)-2-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo; y**

**(4*R*)-6-[[[(8*aS*)-2-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo**



**Preparación del ejemplo 106A y 106B:**



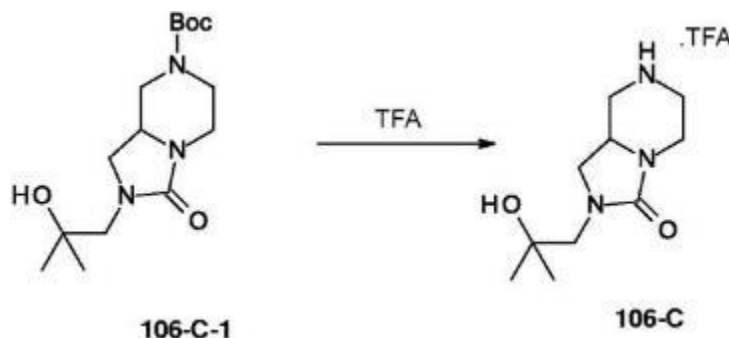
Se prepararon los dos compuestos del título de forma análoga al ejemplo **82A-1** y **82B-1** usando 2-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-ona (compuesto **106-C**) en lugar de *trans*-2-ciclopropil-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxilato de metilo (compuesto **82-C**).

Se obtuvo el ejemplo **106A** (elución más rápida en la columna ChiralPak AD-3 con isopropanol al 30 % (DEA al 0,05 %)/CO<sub>2</sub>) como un sólido amarillo claro (18 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,96 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,33-7,24 (m, 2H), 7,15 (t, *J* = 82 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,14-4,01 (m, 3H), 3,97-3,88 (m, 2H), 3,80 (dd, *J* = 2,0, 13,3 Hz, 1H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,36 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,24-3,15 (m, 2H), 3,13-3,07 (m, 1H), 3,01 (dd, *J* = 2,9, 10,9 Hz, 1H), 2,76 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,36 (t, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,22 (dt, *J* = 3,1, 11,6 Hz, 1H), 1,22 (s, 6H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM: calc. 591 (MH<sup>+</sup>), medido 591 (MH<sup>+</sup>).

Se obtuvo el ejemplo **106B** (elución más lenta en la columna ChiralPak AD-3 eluyendo con isopropanol al 30 % (DEA al 0,05 %)/CO<sub>2</sub>) como un sólido amarillo claro (26 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,97 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,34-7,24 (m, 2H), 7,16 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,13-4,01 (m, 3H),

3,96-3,84 (m, 3H), 3,66 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 3,30-3,16 (m, 3H), 3,14-3,03 (m, 1H), 2,95-2,83 (m, 2H), 2,36 (dt,  $J = 3,4, 11,6$  Hz, 1H), 2,22 (t,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 1,21 (s, 6H), 1,13 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). EM: calc. 591 ( $MH^+$ ), medido 591 ( $MH^+$ ).

**Preparación de 2-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-ona (compuesto 106-C):**



Se disolvió 2-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazina-7-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto **106-C-1**) (1 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (3 ml) seguido de la lenta adición de TFA (1 ml) a 0 °C. Después de que se agitara la mezcla de reacción a t.a. durante 1 hora, se eliminó el disolvente a vacío para dar el producto **106-C** en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa.

**Preparación de 2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-a]pirazina-7-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto 106-C-1):**

Se preparó el compuesto **105-C-1** de forma análoga al compuesto **67-D** usando 1-amino-2-metil-propan-2-ol en lugar de 2-aminoetanol.

#### Ejemplo 107: Ensayos de inhibición del VHB

##### Células y condiciones de cultivo:

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

Mientras que las células HepG2.2.15 son compatibles de forma constitutiva con la replicación del VHB y la producción de partículas de virus, las células HepDE19 son inducibles por tetraciclina. La adición de 1 µg/ml de tetraciclina en el medio de cultivo suprime la replicación del VHB en las células HepDE19, mientras que el cambio al medio sin tetraciclina reanuda este proceso.

##### Actividad anti-VHB *in vitro*:

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

Para la detección cuantitativa por PCR del ADN del VHB extracelular, se recogieron 100 µl de sobrenadante de cultivo y se procesaron en un sistema de purificación de ácido nucleico MagNA Pure 96 (Roche Applied Science) para la extracción del ADN vírico. Las muestras extraídas se sometieron a cuantificación de ADN del HBV por qPCR. La concentración eficaz del compuesto a la que se inhibe la replicación del VHB en un 50 % ( $CE_{50}$ ) se determinó como se muestra en la tabla 1.

Los compuestos de la presente invención se sometieron a prueba para determinar su capacidad para inhibir la actividad y activación del VHB como se describe en el presente documento. Los ejemplos se sometieron a prueba en los ensayos anteriores como se describe en el presente documento y se encontró que tenían  $CE_{50} < 0,2$  µM en el ensayo con HepG2.2.15. Se encontró que los compuestos particulares de fórmula (I) u otros compuestos de la presente invención tenían  $CE_{50} < 0,02$  µM en el ensayo con HepG2.2.15.

ES 2 714 110 T3

Tabla 1: Datos de actividad anti-VHB de compuestos particulares en células HepG2.2.15

N.º de ejemplo	CE <sub>50</sub> (µM)	N.º de ejemplo	CE <sub>50</sub> (µM)
1	0,104	2	0,054
3	0,023	4	0,003
5	0,159	6	0,014
7	0,014	8	0,011
9	0,064	10	0,057
11	0,001	12	0,149
13	0,066	14	0,002
15	0,110	16	0,041
17	0,039	18	0,108
19	0,003	20	0,052
21	0,016	22	0,003
23	0,003	24	0,001
25	0,002	26	0,002
27	0,003	28	0,030
29	0,007	30	0,095
31	0,100	32	0,199
33	0,030	34	0,008
35	0,011	36	0,006
37	0,017	38	0,005
39	0,030	40	0,034
41	0,014	42	0,006
43	0,006	44	0,016
45	0,026	46	0,026
47	0,051	48	0,022
49	0,008	50	0,015
51	0,031	52	0,030
53	0,019	54	0,008
55	0,005	56	0,026
57	0,032	58	0,019
59	0,011	60	0,006
61	0,012	62	0,006
63	0,012	64	0,008
65	0,009	66	0,004
67	0,438	68	0,143
69	0,013	70	0,005
71	0,014	72	0,009
73	0,009	74	0,036
75	0,024	76	0,007
77	0,146	78	0,387
79	0,008	80	0,032
81	0,010	82A/82B	0,145/0,002
83B	0,009	84A/84B	0,045/0,001
85A/85B	0,259/0,006	86B	0,004

<b>87A/87B</b>	0,062/0,001	<b>87B-1</b>	0,004
<b>88A/88B</b>	0,677/0,005	<b>89</b>	0,007
<b>90A/90B</b>	0,096/0,300	<b>91A/91B</b>	0,150/0,002
<b>92A/92B</b>	0,078/0,0007	<b>93</b>	0,012
<b>94</b>	0,004	<b>95</b>	0,011
<b>96</b>	0,150	<b>97A/97B</b>	0,037/0,0009
<b>98</b>	0,011	<b>99</b>	0,014
<b>101A/101B</b>	0,040/0,0008	<b>102A/102B</b>	0,147/0,014
<b>103A/103B</b>	0,140/0,010	<b>104A/104B</b>	0,131/0,004
<b>105A/105B</b>	0,188/0,003	<b>106A/106B</b>	0,032/0,003

**Índice de citotoxicidad y selectividad:**

- 5 Se sembraron células HepDE19 en placas de 96 pocillos ( $5 \times 10^3$  células por pocillo) y se trataron con los compuestos para la determinación de  $CE_{50}$ . Cinco días después del tratamiento, se midió la viabilidad celular por adición de 20  $\mu$ l de reactivo CCK-8. Dos horas después de la incubación a 37 °C, se registró la absorbancia a longitudes de onda de 450 nm y 630 nm ( $DO_{450}$  y  $DO_{630}$ ) por un lector de placas. Se determinaron los resultados de la concentración en la muerte de un 50 % de las células huésped ( $CC_{50}$ ) de cada compuesto .
- 10 Se definió la eficacia relativa del compuesto en la inhibición de la replicación vírica en comparación con la inducción de muerte celular como el índice de selectividad (valor de  $CC_{50}$ /valor de  $CE_{50}$ ). Se determinaron los índices de selectividad en base a los datos de  $CC_{50}$  y  $CE_{50}$ .

Los resultados de  $CC_{50}$  y el índice de selectividad correspondiente se dan en la tabla 2.

15

Tabla 2:  $CC_{50}$  e índice de selectividad de compuestos particulares

<b>N.º de ejemplo</b>	<b><math>CC_{50}</math> (<math>\mu</math>M)</b>	<b>Índice de selectividad (<math>CC_{50}/CE_{50}</math>)</b>	<b>N.º de ejemplo</b>	<b><math>CC_{50}</math> (<math>\mu</math>M)</b>	<b>Índice de selectividad (<math>CC_{50}/CE_{50}</math>)</b>
<b>4</b>	79	23872	<b>11</b>	52	30635
<b>14</b>	23	13016	<b>19</b>	>100	>30303
<b>21</b>	>100	>6211	<b>22</b>	>100	>34482
<b>24</b>	53	37857	<b>26</b>	28	18620
<b>34</b>	81	10655	<b>35</b>	>100	>9259
<b>36</b>	>100	>18181	<b>38</b>	100	21276
<b>41</b>	>100	>7194	<b>42</b>	>100	>15625
<b>44</b>	>100	>6369	<b>54</b>	>100	>12500
<b>55</b>	>100	>20000	<b>59</b>	>100	>9091
<b>60</b>	68	11333	<b>61</b>	>100	>8333
<b>62</b>	>100	>16667	<b>63</b>	91	7583
<b>64</b>	67	8375	<b>65</b>	>100	>11111
<b>66</b>	60	15000	<b>70</b>	63	12600
<b>71</b>	>100	>7143	<b>73</b>	70	7778
<b>76</b>	>100	>14286	<b>79</b>	52	6500
<b>81</b>	85	8500	<b>82B</b>	>100	>50000
<b>83B</b>	>100	>11111	<b>84B</b>	>100	>100000
<b>85B</b>	>100	>16667	<b>86B</b>	>100	>25000
<b>87B</b>	>100	>100000	<b>88B</b>	>100	>20000
<b>89</b>	75	10714	<b>91B</b>	>100	>50000

<b>92B</b>	66	94285	<b>93</b>	86	7167
<b>94</b>	48	12000	<b>97B</b>	>100	>100000
<b>98</b>	73	6636	<b>99</b>	>100	>7142
<b>101B</b>	>100	>100000	<b>102B</b>	>100	>7142
<b>104B</b>	27	>6750	<b>105B</b>	>100	>33333
<b>106B</b>	65	21666			

#### Ejemplo 108: Estabilidad metabólica microsómica humana

5 Se preincubaron microsomas humanos (BD Gentest) con el compuesto de prueba durante 10 minutos a 37 °C en tampón fosfato 100 mM, pH 7,4. Se iniciaron las reacciones añadiendo NADPH o sistema de regeneración de NADPH para dar un volumen de incubación final de 400 µl. Para el sistema de NADPH, las incubaciones finales contenían compuesto de prueba 1 µM, 0,5 mg/ml de proteína microsómica hepática, NADPH 1 mM en tampón fosfato 100 mM, pH 7,4. Para el sistema de regeneración de NADPH, las incubaciones finales contenían compuesto de prueba 1 µM, 0,5 mg/ml de proteína microsómica hepática, glucosa 6-fosfato 3 mM, NADP 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 3 mM y 0,05 mg/ml de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa en tampón fosfato 100 mM, pH 7,4. Después de tiempos de incubación de 0, 3, 6, 9, 15 y 30 minutos a 37 °C, se obtuvo 1 muestra de cada punto temporal y se retiraron 50 µl de cada muestra y se transfirieron a 150 µl de solución de metanol que se mantuvo a 4 °C y contenía tolbutamida 2 µM como patrón interno. Tras la precipitación y centrifugación, se determinó la cantidad de compuesto restante en las muestras por CL-EM/EM. También se prepararon y analizaron controles sin NADPH o sin sistema de regeneración de NADPH a cero y 30 minutos.

Los resultados del estudio de estabilidad metabólica en microsomas humanos se dan en la tabla 3.

Tabla 3 Estabilidad metabólica en microsomas humanos

Número de ejemplo	Aclaramiento microsómico humano (ml/min/kg)	Número de ejemplo	Aclaramiento microsómico humano (ml/min/kg)
19	0,4	20	0,1
21	2,7	25	0,4
28	4,4	29	0,3
30	1,7	31	0,3
32	1,6	33	2,5
34	1,8	35	0,3
36	4,4	37	2,5
38	2,0	39	0,4
41	2,0	42	2,0
43	3,1	44	1,7
45	0	46	0
47	0	48	3,8
49	0	50	3,6
51	2,0	52	0,0
53	5,1	54	4,6
55	0,0	56	0,0
59	2,3	60	0,0
61	0,4	62	1,7
63	5,3	64	5,6
65	6,2	66	7,1
67	4,7	68	4,5
72	5,2	73	8,1
74	1,0	75	0,0

<b>76</b>	0,8	<b>78</b>	6,7
<b>79</b>	3,6	<b>80</b>	8,3
<b>81</b>	0,1	<b>82A/82B</b>	1,7/2,7
<b>83A/83B</b>	0,0/2,9	<b>84A/84B</b>	0,0/3,6
<b>85A/85B</b>	4,9/0	<b>86B</b>	4,7
<b>87B</b>	5,0	<b>88B</b>	4,5
<b>90A/90B</b>	0,3/0	<b>91B</b>	5,8
<b>99</b>	6,1	<b>101B</b>	6,1
<b>102B</b>	6,2		

#### Ejemplo 109: Solubilidad por Lysa

5 Se prepararon muestras por duplicado a partir de soluciones madre de DMSO 10 mM. Después de la evaporación de DMSO con un evaporador de vacío centrífugo, se disolvió el residuo en tampón fosfato 0,05 M (pH 6,5), se agitó durante una hora y se sacudió en línea recta durante dos horas. Después de una noche, se filtró la solución usando una placa de filtro de microvaloración. A continuación, se analizaron el filtrado y su dilución 1/10 por medición directa de UV o por HPLC-UV. Además, se preparó una curva de calibración de cuatro puntos a partir de soluciones madre 10 mM y se usó para la determinación de la solubilidad de los compuestos. Los resultados estaban en µg/ml. 10 En caso de que el porcentaje de muestra medido en solución después de la evaporación dividido entre el máximo calculado de la cantidad de muestra fuera superior a un 80 %, se informó de la solubilidad como más alta que este valor.

15 Los resultados de Lysa se dan en la tabla 4.

Tabla 4: Datos de solubilidad de compuestos particulares

<b>N.º de ejemplo</b>	<b>Lysa (µg/ml)</b>	<b>N.º de ejemplo</b>	<b>Lysa (µg/ml)</b>
<b>19</b>	>727,0	<b>20</b>	>780,0
<b>21</b>	>786,0	<b>28</b>	337
<b>30</b>	610	<b>31</b>	>775,0
<b>32</b>	>701,0	<b>33</b>	>748,0
<b>34</b>	326	<b>35</b>	>754,0
<b>36</b>	485	<b>37</b>	422
<b>38</b>	627	<b>39</b>	>770,0
<b>41</b>	>804,0	<b>42</b>	>785,0
<b>44</b>	207	<b>45</b>	>690,0
<b>46</b>	>744	<b>47</b>	>767
<b>48</b>	>807	<b>49</b>	312
<b>50</b>	339	<b>51</b>	589
<b>53</b>	>723	<b>54</b>	387
<b>55</b>	470	<b>56</b>	>740
<b>59</b>	>685	<b>60</b>	436
<b>61</b>	>742	<b>62</b>	374
<b>63</b>	>751	<b>64</b>	>669
<b>65</b>	194	<b>67</b>	>794
<b>68</b>	>794	<b>71</b>	232
<b>72</b>	551	<b>73</b>	564
<b>74</b>	>716	<b>75</b>	>774
<b>76</b>	565	<b>78</b>	>793



79	180	80	>616
81	279	82A/82B	>765/>760
83A/83B	>740/780	84A/84B	570/770
85A/85B	>660/770	86B	>740
88B	>745	90A/90B	>730/>740
91B	>705	95	307
99	>710	102B	>665

### Ejemplo 110: Ensayo de cribado de inducción del citocromo P450 (Cyp450) - inducción de ARNm

#### Materiales

5

#### Cultivo celular

Se descongelaron y cultivaron hepatocitos crioconservados humanos (Life Technologies, Carlsbad, EE. UU.) en placas de 96 pocillos recubiertas con colágeno I con una densidad de 52 000 células/pocillo. Después de la fijación, se cambió el medio y se cultivaron previamente las células durante la noche en medio de mantenimiento de hepatocitos (HMM; Lonza, Suiza).

10

Se administraron los compuestos de prueba a las células a la mañana siguiente a una concentración indicada (de hasta 10 µM) en medios de cultivo HMM que contenían gentamicina y un DMSO al 0,1 % constante. De forma similar, se prepararon diluciones de los compuestos inductores positivos omeprazol (inductor prototípico de CYP1A2 humana; concentraciones finales: 1 y 10 µM), fenobarbital (inductor prototípico de CYP2B6 humana; concentraciones finales: 100 y 1000 µM) y rifampicina (inductor prototípico de CYP3A4 humana; concentraciones finales: 1 y 10 µM) a partir de soluciones madre de 1000 veces de DMSO en HMM que contenía gentamicina. A continuación, se realizó un cambio de medio y las células se expusieron durante 24 horas a los compuestos de prueba, compuestos inductores positivos o vehículo (DMSO al 0,1 %), respectivamente.

15

20

Al final del período de exposición del compuesto, se retiró el medio y se lisaron las células usando 100 µl/pocillo de tampón de lisis de tejido de aislamiento MagNA Pure LC RNA (Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Suiza). A continuación, se sellaron las placas y se congelaron a -80 °C hasta su análisis posterior.

25

#### Aislamiento, procesamiento y qRT-PCR de ARNm

El aislamiento del ARNm se realizó usando el sistema MagNA Pure 96 (Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Suiza) y el kit de gran volumen de ARN celular respectivo (Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Suiza) de muestras descongeladas diluidas 1:1 con PBS. Se usaron el volumen de la lisis celular y un volumen de elución de 100 µl. A continuación, se usaron 20 µl de la suspensión de ARNm resultante para la transcripción inversa usando 20 µl del transcrito o kit de síntesis de ADNc de primera hebra (Roche prime Supply, Mannheim, Alemania). El ADNc resultante se diluyó con 40 µl de H<sub>2</sub>O antes de que se usara para qRT-PCR. Se realizó qRT-PCR usando el cebador directo e inverso, la UPL correspondiente (todos de Microsynth, Balgach, Suiza) y la mezcla maestra avanzada rápida Taqman (Applied Biosystems), en una máquina ABI 7900 (Applied Biosystems).

30

35

#### Cálculos

Los valores Ct de qRT-PCR para los P450 respectivos se pusieron en relación con el valor Ct de RN18S1 (microsynth, Balgach, Suiza) de la misma muestra. Al hacerlo, se calculó un valor de  $\Delta ct$  respectivo. Usando el promedio de todos los valores de  $\Delta ct$  para las muestras de control de vehículo, se calculó un valor de  $\Delta\Delta ct$  para cada muestra (valor de  $\Delta\Delta ct(\text{muestra}) = \text{valor de } \Delta ct(\text{muestra}) - \text{promedio del valor de } \Delta ct \text{ de todos los controles de vehículo}$ ). El factor de multiplicación de la inducción de la muestra respectiva se calculó como  $2^{(-\Delta\Delta ct)}$ . A continuación, se promediaron los valores del factor de multiplicación de la inducción individuales por condición de tratamiento (normalmente  $n = 3$  repeticiones biológicas).

40

45

A continuación, se calcularon los valores de inducción relativa con respecto a la condición del compuesto inductor positivo respectivo (omeprazol 10 µM para CYP1A2; fenobarbital 1000 µM para CYP2B6; rifampicina 10 µM para CYP3A4) a partir de los valores de inducción múltiple como sigue:

50

$$\text{Inducción relativa (\%)} = 100 \times (T-V)/(P-V)$$

T: factor de multiplicación de la inducción de la condición del compuesto de prueba

55

P: factor de multiplicación de la inducción del compuesto inductor positivo

V: factor de multiplicación de la inducción de controles de vehículo

Los resultados de la inducción de CYP3A4 se dan en la tabla 5.

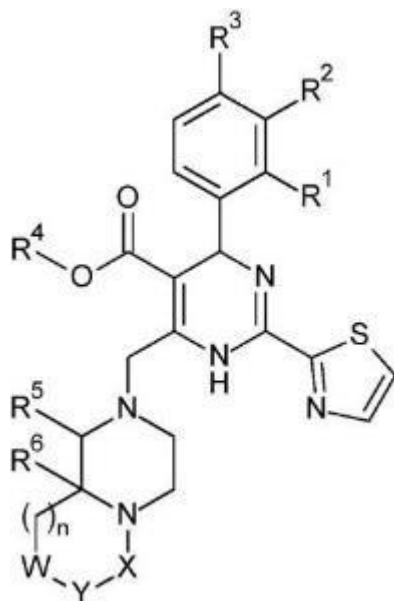
5

Tabla 5: Valores de inducción relativa de compuestos particulares con respecto a rifampicina 10 µM

<b>N.º de ejemplo</b>	<b>% de control positivo (rifampicina 10 µM)</b>
11	17
19	1
21	2,4
22	0
25	0
27	0,2
30	7,3
34	0,2
36	6
38	0,2
42	0,6
43	0,2
45	20
54	0
55	0,1
59	2,2
62	0
73	0
76	1,3
82B	6
86B	11
87B	4,0
88B	3,7
91B	1,7

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

5

en la que

R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

10

R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

15

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o carboxi;

20

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o carboxi-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

X es carbonilo o sulfonilo;

Y es -CH<sub>2</sub>-, -O- o -N(R<sup>7</sup>)-,

25

en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-, alcoxicarbonil C<sub>1-6</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-, -C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-COOH, -haloalquil C<sub>1-6</sub>-COOH, -(alcoxi C<sub>1-6</sub>)alquil C<sub>1-6</sub>-COOH, -alquil C<sub>1-6</sub>-O-alquil C<sub>1-6</sub>-COOH, -cicloalquil C<sub>3-7</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-COOH, -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-cicloalquil C<sub>3-7</sub>-COOH, hidroxí-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-, carboxiespiro[3.3]heptilo o carboxifenil-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-, carboxipiridinil-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

30

W es -CH<sub>2</sub>-, -C(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-, -O- o carbonilo;

n es 0 o 1;

m es 0-7;

35

t es 1-7;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

40

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R<sup>1</sup> es hidrógeno, cloro, bromo o metilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, cloro o flúor;

R<sup>4</sup> es metilo, etilo o propilo;

5

R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroximetilo, aminocarbonilo, metoxicarbonilo o carboxi;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, metil-O-carbonilo o carboximetilo;

10

X es carbonilo o sulfonilo;

Y es -CH<sub>2</sub>-, -O-, -N(R<sup>7</sup>)-,

15

en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, metilo, difluoroetilo, isopropilo, isobutilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metil-O-carbonilisopropilo, carboxietilo, carboxidifluoroetilo, carboxipropilo, carboxibutilo, carboxi(gemdimetil)metilo, carboxi(gemdimetil)etilo, carboxi(gemdimetil)propilo, carboxi(gemdimetil)butilo, carboxi(metil)etilo, carboxi(etil)etilo, carboxi(metoxi)etilo, carboxiciclobutilo, carboxiciclobutilmetilo, carboxiciclopentilo, carboxiciclohexilo, carboximetilciclopropilo, carboxiciclopropilmetilo, carboxiciclobutilmetilo, carboxiespiro[3.3]heptilo, carboximetoxietilo, carboximetoxipropilo, hidroxietilo, hidroximetil(gemdimetil)butilo, hidroxil(gemdimetil)etilo, carboxifenilo, carboxipiridinilo o carboxifenilmetilo;

20

W es -CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -O- o carbonilo;

n es 0 o 1;

25

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

3. Un compuesto de fórmula (IA) de acuerdo con la reivindicación 1,



(IA)

30

en la que

R<sup>1</sup> es halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

35

R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

40

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o carboxi;

45

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o carboxi-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

Y es  $-N(R^7)-$ ,

en la que  $R^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquil  $C_{3-7}-C_mH_{2m}-$ , alcóxicarbonil  $C_{1-6}-C_mH_{2m}-$ ,  $-C_1H_{21}-COOH$ ,  $-haloalquil C_{1-6}-COOH$ ,  $-(alcoxi C_{1-6})alquil C_{1-6}-COOH$ ,  $-alquil C_{1-6}-O-alquil C_{1-6}-COOH$ ,  $-cicloalquil C_{3-7}-C_mH_{2m}-COOH$ ,  $-C_mH_{2m}-cicloalquil C_{3-7}-COOH$ , hidroxil- $C_1H_{21}-$ , carboxiespiro[3.3]heptilo o carboxifenil- $C_mH_{2m}-$ , carboxipiridinil- $C_mH_{2m}-$ ;

W es  $-CH_2-$  o carbonilo;

m es 0-7;

t es 1-7;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 3 o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en el que

$R^1$  es cloro, bromo o metilo;

$R^2$  es hidrógeno o flúor;

$R^3$  es hidrógeno, cloro o flúor;

$R^4$  es metilo, etilo o propilo;

$R^5$  es hidrógeno, hidroximetilo, aminocarbonilo, metoxicarbonilo o carboxi;

$R^6$  es hidrógeno, metil-O-carbonilo o carboximetilo;

Y es  $-N(R^7)-$ ,

en la que  $R^7$  es hidrógeno, metilo, difluoroetilo, isopropilo, isobutilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metil-O-carbonilisopropilo, carboxietilo, carboxidifluoroetilo, carboxipropilo, carboxibutilo, carboxi(gemdimetil)metilo, carboxi(gemdimetil)etilo, carboxi(gemdimetil)propilo, carboxi(gemdimetil)butilo, carboxi(metil)etilo, carboxi(etil)etilo, carboxi(metoxi)etilo, carboxiciclobutilo, carboxiciclobutilmetilo, carboxiciclopentilo, carboxiciclohexilo, carboximetilciclopropilo, carboxiciclopropilmetilo, carboxiciclobutilmetilo, carboxiespiro[3.3]heptilo, carboximetoxietilo, carboximetoxipropilo, hidroxietilo, hidroximetil(gemdimetil)butilo, hidroxil(gemdimetil)etilo, carboxifenilo, carboxipiridinilo o carboxifenilmetilo;

W es  $-CH_2-$  o carbonilo.

5. Un compuesto de fórmula (IAA) de acuerdo con la reivindicación 1 o 3,



(IAA)

45

en la que

- 5 R<sup>1</sup> es halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;  
 10 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno, aminocarbonilo o carboxi;  
 R<sup>6</sup> es hidrógeno;  
 15 R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m-</sub>, -C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-COOH, -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-cicloalquil C<sub>3-7</sub>-COOH o carboxifenilo;  
 m es 0-7;  
 20 t es 1-7;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

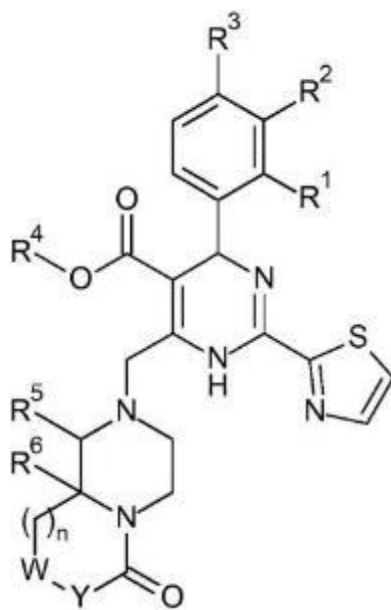
- 25 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 5 o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en el que

- R<sup>1</sup> es cloro o metilo;  
 30 R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor;  
 R<sup>4</sup> es metilo o etilo;  
 35 R<sup>5</sup> es hidrógeno, aminocarbonilo o carboxi;  
 R<sup>6</sup> es hidrógeno;  
 40 R<sup>7</sup> es metilo, isopropilo, isobutilo, t-butilo, difluoroetilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, carboxi(gemdimetil)etilo, carboxi(gemdimetil)propilo, carboxiciclopropilmetilo, carboxiciclobutilmetilo o carboxifenilo.

- 45 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en el que

- R<sup>1</sup> es cloro o metilo;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;  
 50 R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor;  
 R<sup>4</sup> es metilo o etilo;  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;  
 55 R<sup>6</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>7</sup> es metilo, isopropilo, t-butilo, ciclopropilo, carboxi(gemdimetil)etilo, carboxi(gemdimetil)propilo, carboxiciclopropilmetilo, carboxiciclobutilmetilo o carboxifenilo.

- 60 8. Un compuesto de fórmula (IB) de acuerdo con la reivindicación 1,



(IB)

en la que

5 R<sup>1</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

10 R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno;

15 R<sup>6</sup> es hidrógeno o carboximetilo;

Y es -CH<sub>2</sub>- u -O-;

20 W es -CH<sub>2</sub>-, -C(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>- u -O-;

n es 0 o 1;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

25 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 7 o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en el que

R<sup>1</sup> es hidrógeno, cloro o bromo;

30 R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor;

35 R<sup>4</sup> es metilo o etilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno;

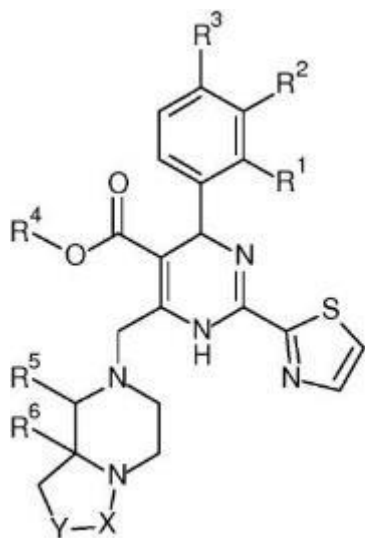
R<sup>6</sup> es hidrógeno o carboximetilo;

40 Y es -CH<sub>2</sub>- u -O-;

W es -CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- u -O-;

n es 0 o 1.

10. Un compuesto de fórmula (ID) de acuerdo con la reivindicación 1,



(ID)

- 5 en la que
- R<sup>1</sup> es halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 10 R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;
- R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;
- R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 15 R<sup>5</sup> es hidrógeno, aminocarbonilo o carboxi;
- R<sup>6</sup> es hidrógeno o alcocixarbonilo C<sub>1-6</sub>
- 20 X es carbonilo;
- Y es -O- o -N(R<sup>7</sup>)- o -CH<sub>2</sub>-,
- 25 en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m-</sub>, -C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-COOH-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-cicloalquil C<sub>3-7</sub>-COOH, hidroxí-C<sub>t</sub>H<sub>2t-</sub>, carboxiespiro[3.3]heptilo o carboxifenil-C<sub>m</sub>H<sub>2m-</sub>;
- m es 0-7;
- 30 t es 1-7;
- o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 9 o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en el que
- 35 R<sup>1</sup> es cloro, bromo o metilo;
- R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;
- 40 R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor;
- R<sup>4</sup> es metilo, etilo o propilo;
- R<sup>5</sup> es hidrógeno, aminocarbonilo o carboxi;
- 45 R<sup>6</sup> es hidrógeno o metil-O-carbonilo;

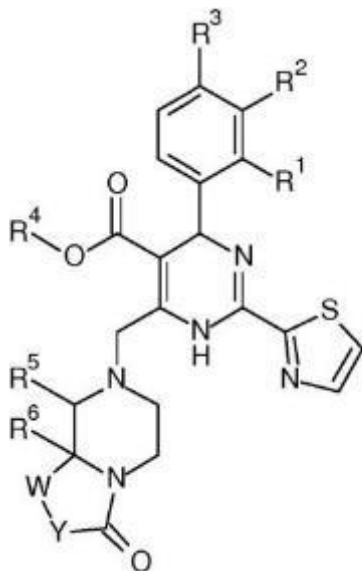


X es carbonilo;

Y es -O-, -N(R<sup>7</sup>)- o -CH<sub>2</sub>-,

5 en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, metilo, isopropilo, difluoroetilo, isobutilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, carboxi(gemdimetil)etilo, carboxi(metil)etilo, carboxiciclopropilmetilo, carboxifenilo, carboxiciclopentilo, carboxiciclohexilo, carboxi(gemdimetil)propilo, carboxi(gemdimetil)butilo, carboxiciclobutilmetilo, carboxiespiro[3.3]heptilo, hidroxietilo, hidroxi(gemdimetil)etilo o carboxifenilmetilo.

10 12. Un compuesto de fórmula (IE) de acuerdo con la reivindicación 1,



(IE)

en la que

15 R<sup>1</sup> es halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

20 R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

25 R<sup>6</sup> es hidrógeno o carboxi-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

Y es -O-, -N(R<sup>7</sup>)- o -CH<sub>2</sub>-,

30 en la que R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-COOH, -cicloalquil C<sub>3-7</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-COOH, -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-cicloalquil C<sub>3-7</sub>-COOH, -(alcoxi C<sub>1-6</sub>)alquil C<sub>1-6</sub>-COOH, -alquil C<sub>1-6</sub>-O-alquil C<sub>1-6</sub>-COOH, carboxiespiro[3.3]heptilo o carboxifenil-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

35 W es -CH<sub>2</sub>- o -C(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-;

m es 0-7;

t es 1-7;

40 o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 11 o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en el que

45 R<sup>1</sup> es cloro o metilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor;

5

R<sup>4</sup> es metilo o etilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

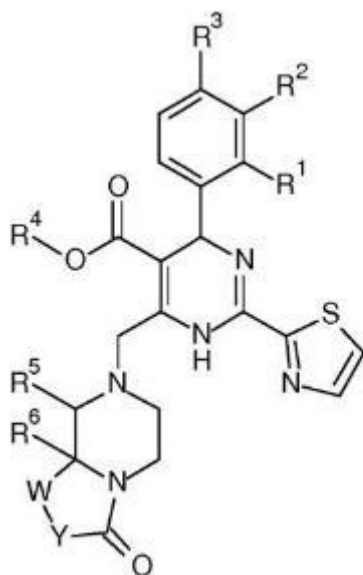
10 R<sup>6</sup> es hidrógeno o carboximetilo;

Y es -O-, -N(R<sup>7</sup>)- o -CH<sub>2</sub>-,

15 en la que R<sup>7</sup> es isopropilo, metilo, isobutilo, t-butilo, ciclopropilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxibutilo, carboxi(gemdimetil)metilo, carboxi(gemdimetil)etilo, carboxi(metil)etilo, carboxiciclobutilo, carboxiciclopropilmetilo, carboxiciclopropilmetilo, carboxiciclohexilo, carboximetilciclopropilo, carboxi(gemdimetil)propilo, carboxi(etil)etilo, carboxi(metoxi)etilo, carboxiciclobutilmetilo, carboxiespiro[3.3]heptilo, carboximetoxietilo, carboximetoxipropilo, carboxifenilmetilo o carboxifenilo;

20 W es -CH<sub>2</sub>- o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-.

14. Un compuesto de fórmula (IE) de acuerdo con la reivindicación 1,



(IE)

25

en la que

R<sup>1</sup> es halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

30 R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

35 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o carboxi-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

40 Y es -N(R<sup>7</sup>)-,

en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-COOH, -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-cicloalquil C<sub>3-7</sub>-COOH o carboxifenilo;

45 W es -CH<sub>2</sub>-;

m es 0-7;

t es 1-7;

5

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 13 o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, en el que

10

R<sup>1</sup> es cloro o metilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;

15

R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor;

R<sup>4</sup> es metilo o etilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

20

R<sup>6</sup> es hidrógeno o carboximetilo;

Y es -N(R<sup>7</sup>)-,

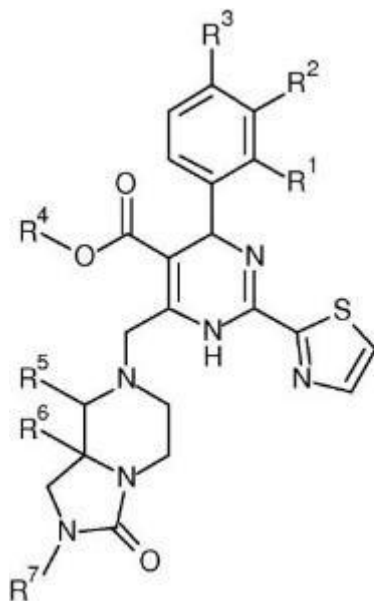
25

en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, metilo, t-butilo, ciclopropilo, carboxi(gemdimetil)etilo, carboxi(gemdimetil)propilo, carboxi(metil)etilo, carboxiciclopropilmetilo, carboxiciclopropilmetilo, carboxiciclohexilo, carboxiciclobutilmetilo o carboxifenilo;

W es -CH<sub>2</sub>-.

30

16. Un compuesto de fórmula (IAA) de acuerdo con la reivindicación 1,



(IAA)

35 en la que

R<sup>1</sup> es halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

40

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

45

R<sup>5</sup> es hidrógeno o carboxi;

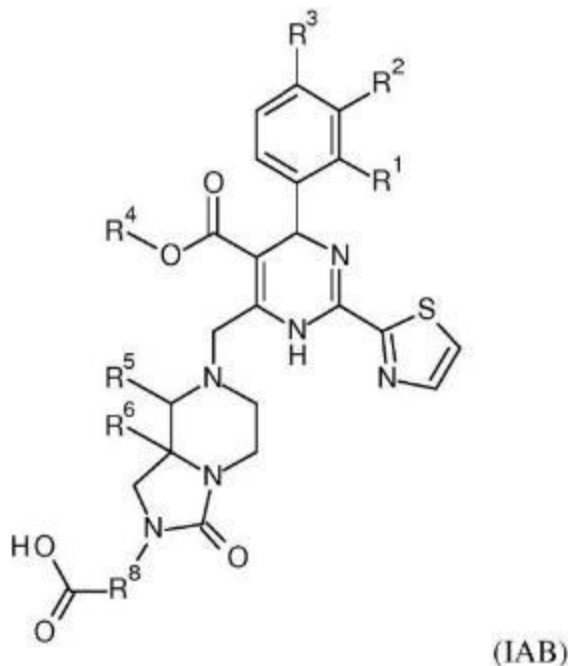
R<sup>6</sup> es hidrógeno;

R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-COOH, -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-cicloalquil C<sub>3-7</sub>-COOH o carboxifenilo;

5 m es 1-6;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

10 17. Un compuesto de fórmula (IAB) de acuerdo con la reivindicación 1,



en la que

15 R<sup>1</sup> es halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

20 R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

25 R<sup>5</sup> es hidrógeno;

R<sup>6</sup> es hidrógeno;

R<sup>8</sup> es -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>- o fenilo;

30 m es 1-6;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

35 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, seleccionado de

(4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-[(6-oxo-1,3,4,8,9,9a-hexahidropirazino[1,2-*c*][1,3]oxazin-2-il)metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;

40 (4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-[(4-oxo-6,7,9,9a-tetrahydro-1*H*-pirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8-il)metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;

(4*R*)-6-[(8*aR*)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1*H*-oxazol[3,4-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;

- (4*R*)-6-[[*(8aS)*-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- 5 (4*R*)-6-[[*(8aS)*-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- (4*R*)-6-[[*(8aR)*-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- 10 (4*R*)-6-[[*(8aR)*-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2-il]metil]-4-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- (4*R*)-6-[[*(8aR)*-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2-il]metil]-4-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo;
- 15 (4*S*)-6-[[*(8aR)*-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2-il]metil]-4-(3,4-difluorofenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo;
- 20 (4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-6-[[6-oxo-3,4,7,8,9,9a-hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il]metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo;
- (4*R*)-6-[[*(8aR)*-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- 25 (4*R*)-6-[[*(8aS)*-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- (4*R*)-6-[[*(8aS)*-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo;
- 30 (4*R*)-6-[[*(8aR)*-3-oxo-1,2,5,6,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo;
- 35 (4*R*)-6-[[*(8aR)*-1,3-dioxo-5,6,8,8a-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- (4*R*)-6-[[*(8aS)*-1,3-dioxo-5,6,8,8a-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- 40 (4*R*)-6-[[*(3aS)*-1,1-dioxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazin-5-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- (4*R*)-6-[[*(3aR)*-1,1-dioxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazin-5-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- 45 ácido 3-[[*(8aS)*-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- 50 ácido 3-[[*(8aS)*-7-[[*(4R)*-4-(2-clorofenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2-metil-propanoico;
- ácido 3-[[*(8aS)*-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2-metil-propanoico;
- 55 ácido 3-[[*(8aS)*-7-[[*(4S)*-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- (4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-6-[[2-(2-metoxi-1,1-dimetil-2-oxo-etil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo;
- 60 7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-2,5,6,8-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8a-carboxilato de metilo;
- 65 éster metílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-(4-carboxi-fenil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;

- éster etílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-(4-carboxi-fenil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 5 éster etílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-(3-carboxi-fenil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- éster etílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-(2-carboxi-fenil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 10 éster metílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-(3-carboxi-fenil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 15 ácido 2-[(8*aS*)-7-[(4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-ciclopropil-3-oxo-1,5,6,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-8*a*-il]acético;
- ácido 2-[(8*aS*)-7-[(4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-isopropil-3-oxo-1,5,6,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-8*a*-il]acético;
- 20 éster etílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-(1-carboxi-1-metil-etil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- ácido 3-[(8*aS*)-7-[(4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-3-metil-butanoico;
- 25 ácido 3-[(8*aS*)-7-[(4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-3-metil-butanoico;
- 30 ácido 1-[(8*aS*)-7-[(4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]metil]ciclopropanocarboxílico;
- ácido 1-[(8*aS*)-7-[(4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]metil]ciclopropanocarboxílico;
- 35 ácido 3-[(8*aS*)-7-[(4*S*)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-3-metil-butanoico;
- ácido 1-[(8*aS*)-7-[(4*S*)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]metil]ciclopropanocarboxílico;
- 40 ácido 3-[(2*S*,8*aR*)-7-[(4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclobutanocarboxílico;
- 45 ácido 3-[(8*aR*)-7-[(4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclobutanocarboxílico;
- ácido 3-[(8*aS*)-7-[(4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- 50 ácido 3-[(8*aS*)-7-[(4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- ácido 3-[(8*aS*)-7-[(4*S*)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- 55 ácido 3-[(8*aS*)-7-[(4*S*)-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico; y
- 60 ácido 7-[(4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-ciclopropil-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico.
- ácido 2-[1-[(8*aR*)-7-[(4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclopropil]acético;
- 65 ácido 2-[1-[(8*aR*)-7-[(4*R*)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclopropil]acético;

- ácido 2-[1-[(8aR)-7-[[4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]ciclopropil]acético;
- 5 ácido (1R,2R)-2-[(8aS)-7-[[4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico;
- ácido (1S,2R)-2-[(8aS)-7-[[4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico;
- 10 ácido (1R,2S)-2-[(8aS)-7-[[4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico;
- 15 ácido (1S,2S)-2-[(8aS)-7-[[4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]ciclopentanocarboxílico;
- ácido 4-[(8aS)-7-[[4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]butanoico;
- 20 ácido 4-[(8aS)-7-[[4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-butanoico;
- ácido 4-[(8aS)-7-[[4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-3,3-dimetil-butanoico;
- 25 éster etílico del ácido (R)-6-[(S)-2-(2-carboxi-etil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidin-5-carboxílico;
- 30 éster etílico del ácido (R)-6-[(S)-2-((R)-2-carboxi-1-metil-etil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidin-5-carboxílico;
- éster etílico del ácido (R)-6-[(S)-2-((S)-2-carboxi-1-metil-etil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidin-5-carboxílico;
- 35 éster metílico del ácido (R)-6-[(S)-2-(1-carboxi-ciclobutilmetil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidin-5-carboxílico;
- éster etílico del ácido 6-[(S)-2-(1-carboxi-ciclobutilmetil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-((R)-2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 40 éster metílico del ácido (R)-6-[(S)-2-((1R,3S)-3-carboxi-ciclopentil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 45 éster etílico del ácido (R)-6-[(S)-2-((R)-3-carboxi-ciclopentil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- éster metílico del ácido (R)-6-[(S)-2-((1R,3R)-3-carboxi-ciclopentil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 50 éster etílico del ácido (R)-6-[(S)-2-((1R,3R)-3-carboxi-ciclopentil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- éster metílico del ácido (R)-6-[2-(4-carboxi-bencil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 55 éster etílico del ácido (R)-6-[2-(4-carboxi-bencil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 60 ácido 2-[2-7-[[4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]etoxi]acético;
- ácido 2-[3-7-[[4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]propoxi]acético;
- 65 (4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-[[2-(5-hidroxí-4,4-dimetil-pentil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;

- (4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-6-[[2-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo;
- 5 (4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-6-[[2-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo;
- 10 ácido 4-[(8*aS*)-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- 15 ácido 4-[(8*aS*)-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- 20 ácido 3-[(8*aS*)-7-[[4*R*]-4-(2-clorofenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- 25 ácido 2-[[8*aS*)-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]metil]butanoico;
- 30 ácido 3-[(8*aS*)-7-[[4*S*]-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- 35 ácido 3-[(8*aS*)-7-[[4-4-(4-clorofenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- 40 ácido 3-[(8*aS*)-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2-metoxi-propanoico;
- 45 ácido 2-[(8*aS*)-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]espiro[3.3]heptano-6-carboxílico;
- 50 ácido 5-[(8*aS*)-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]pentanoico;
- 55 Ácido 3-[[8*aS*)-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]metil]ciclobutanocarboxílico;
- 60 ácido (8*R*,8*aS*)-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-ciclopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 65 ácido (8*S*,8*aR*)-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-ciclopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- ácido (8*R*,8*aS*)-2-ciclopropil-7-[[4*S*]-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- ácido (8*S*,8*aR*)-2-ciclopropil-7-[[4*S*]-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- ácido (8*R*,8*aS*)-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-isopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 55 ácido (8*S*,8*aR*)-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-isopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 60 ácido (8*R*,8*aS*)-7-[[4*S*]-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-isopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 65 ácido (8*S*,8*aR*)-2-*terc*-butil-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- ácido (8*S*,8*aR*)-2-*terc*-butil-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;



- ácido (8*R*,8*aS*)-2-*terc*-butil-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 5 ácido (8*S*,8*aR*)-2-*terc*-butil-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 10 ácido (8*R*,8*aS*)-2-*terc*-butil-7-[[*(4S)*-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 15 ácido (8*S*,8*aR*)-2-*terc*-butil-7-[[*(4S)*-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- (8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-2,5,6,8-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8*a*-carboxilato de metilo;
- 20 ácido 2-[(8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-1,1-dimetil-3-oxo-6,8-dihidro-5*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazin-8*a*-il]acético;
- 25 ácido (8*S*,8*aR*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-metil-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 30 ácido (8*R*,8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-metil-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- (4*R*)-6-[[*(8R,8aS)*-2-*terc*-butil-8-carbamoil-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- 35 (4*R*)-6-[[*(8S,8aR)*-2-*terc*-butil-8-carbamoil-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- 40 ácido 3-[(8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-propoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- 45 ácido 4-[(8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-butanoico;
- 50 ácido 5-[7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]piridina-2-carboxílico;
- 55 éster etílico del ácido (S)-6-[(S)-2-(2-carboxi-2,2-difluoro-etil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidin-5-carboxílico;
- 60 ácido (8*R*,8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 65 ácido (8*S*,8*aR*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- ácido 3-[(8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-(4-metiltiazol-2-il)-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- ácido 2-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-6-oxo-1,3,4,7,8,8*a*-hexahidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-1-carboxílico;
- ácido (8*R*,8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-isobutil-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- ácido (8*S*,8*aR*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-isobutil-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 65 ácido (8*R*,8*aR*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazina-8-carboxílico;

- ácido (8*S*,8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 5 (*4R*)-6-[[*(8R*,8*aS*)-2-*terc*-butil-8-(hidroximetil)-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo;
- (*4R*)-6-[[*(8S*,8*aR*)-2-*terc*-butil-8-(hidroximetil)-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo;
- 10 (*4R*)-6-[[*(8aR)*-2-isopropil-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo; y
- (*4R*)-6-[[*(8aS)*-2-isopropil-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo;
- 15 ácido (*8R*,8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 20 ácido (*8S*,8*aR*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- (*4R*)-6-[[*(8aR)*-2-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo;
- 25 y (*4R*)-6-[[*(8aS)*-2-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo;
- o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.
- 30 19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o 17, seleccionado de
- ácido 3-[[*(8aS)*-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- 35 ácido 3-[[*(8aS)*-7-[[*(4S)*-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- éster metílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-(4-carboxi-fenil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 40 éster etílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-(4-carboxi-fenil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 45 éster etílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-(3-carboxi-fenil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- éster metílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-(3-carboxi-fenil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 50 ácido 3-[[*(8aS)*-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-3-metil-butanoico;
- ácido 1-[[*(8aS)*-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]metil]ciclopropanocarboxílico;
- 55 ácido 1-[[*(8aS)*-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]metil]ciclopropanocarboxílico;
- 60 ácido 1-[[*(8aS)*-7-[[*(4S)*-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]metil]ciclopropanocarboxílico;
- ácido 3-[[*(8aS)*-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico; y
- 65 ácido 3-[[*(8aS)*-7-[[*(4S)*-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-

- 5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- 5 ácido 4-[(8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-butanoico;
- ácido 4-[(8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-3,3-dimetil-butanoico;
- 10 éster metílico del ácido (*R*)-6-[(*S*)-2-(1-carboxi-ciclobutilmetil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidin-5-carboxílico;
- éster etílico del ácido 6-[(*S*)-2-(1-carboxi-ciclobutilmetil)-3-oxo-hexahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-ilmetil]-4-((*R*)-2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidro-pirimidina-5-carboxílico;
- 15 ácido 3-[(8*aS*)-7-[[*(4S)*-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;
- ácido (8*S*,8*aR*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-ciclopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 20 ácido (8*S*,8*aR*)-2-ciclopropil-7-[[*(4S)*-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 25 ácido (8*S*,8*aR*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-isopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- ácido (8*S*,8*aR*)-7-[[*(4S)*-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-isopropil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 30 ácido (8*S*,8*aR*)-2-*terc*-butil-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- ácido (8*S*,8*aR*)-2-*terc*-butil-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 35 ácido (8*S*,8*aR*)-2-*terc*-butil-7-[[*(4S)*-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 40 ácido (8*R*,8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-metil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- (*4R*)-6-[[*(8R*,8*aS*)-2-*terc*-butil-8-carbamoil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- 45 (*4R*)-6-[[*(8S*,8*aR*)-2-*terc*-butil-8-carbamoil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]metil]-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de metilo;
- 50 ácido 4-[(8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-butanoico;
- ácido (8*R*,8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 55 ácido (8*S*,8*aR*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-(ciclopropilmetil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- ácido 2-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-6-oxo-1,3,4,7,8,8a-hexahidropirrolol[1,2-*a*]pirazina-1-carboxílico;
- 60 ácido (8*R*,8*aR*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- ácido (8*S*,8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazina-8-carboxílico;
- 65 ácido (8*R*,8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-(2,2-

difluoroetil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico; y

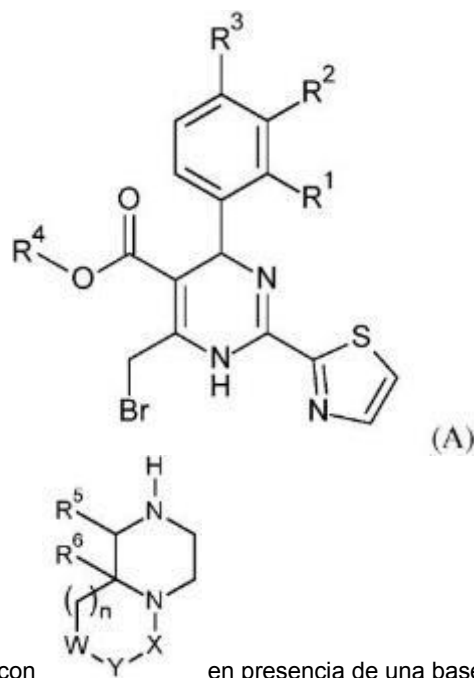
ácido (8*S*,8*aR*)-7-[[*(4R)*-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazina-8-carboxílico;

5

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos.

20. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (A)

10



en la que R<sup>1</sup> a R<sup>6</sup>, X, Y, W y n se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

15

21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y un vehículo terapéuticamente inerte.

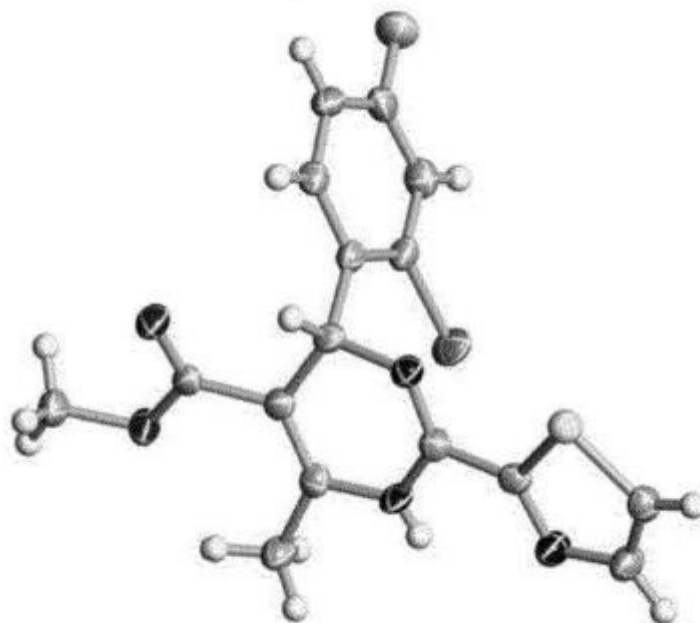
20

23. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B.

24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B.

25

**Figura 1**



Estructura cristalina por rayos X del compuesto B1