

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-180700- -00006-0000

Fecha: 2013-09-06 17:03:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 60

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **11.180.700**
Asunto : Solicitud de patente para: **NUEVOS DERIVADOS DE (6-
OXO-1,6-DIHIDRO-PIRIMIDIN-2-IL)-AMIDA Y SU
PREPARACIÓN**
Solicitante : SANOFI
Fecha de solicitud : 29 de Diciembre de 2011

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **7611** notificado por fijación en lista el 30 de abril de 2013.

2. Mediante memorial del 25 de julio de 2013 se solicitó oportunamente plazo para responder la acción oficial

3. Mediante oficio No. **7611** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio, a la claridad del título, y a las reivindicaciones 7 a 8 y 10 a 16 relativas a un uso.

4. **Respuesta a las objeciones**

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

4.1 **Modificación de una solicitud en trámite**

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 8 reivindicaciones.

El título se ha modificado de la siguiente manera:

“NUEVOS DERIVADOS DE (6-OXO-1,6-DIHIDRO-PIRIMIDIN-2-IL)-AMIDA Y SU PREPARACIÓN”

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- Las reivindicaciones 7 y 8 han sido eliminadas.
- La reivindicación 1 ha sido modificada de manera que se ha eliminado su dependencia.
- La reivindicación 7 (reivindicación 9 original) ha sido modificada, eliminando la expresión “o un profármaco de este producto”.
- Las reivindicaciones 10 a 16 han sido eliminadas.
- El pliego reivindicatorio ha sido reenumerado en consecuencia.

Así, las reivindicaciones son ahora muy claras y precisas en el momento de señalar la naturaleza de la invención reivindicada y es evidente que las características técnicas esenciales de la invención están establecidas.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio y título para el nuevo análisis de patentabilidad.

Con respecto a las objeciones realizadas por el señor Examinador hacia las reivindicaciones 1 y 2, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo por las siguientes razones:

- Con respecto al radical alquinilo, amablemente señalamos que para una persona del oficio normalmente versada en la materia es claro que un radical alquinilo es *"lineal o ramificado y contiene de 2 a 6 átomos de carbono que comprenden al menos un triple enlace carbono-carbono"*, tal como se encuentra fundamentado en la definición común de un radical alquinilo en el campo correspondiente (ver la copia de una página web "Wikipedia", que proporciona una definición de un radical alquinilo) tomada con la definición específica del radical alquilo establecido en la solicitud.

Por lo tanto, la definición de radical alquinilo es clara por (i) el hecho de que en el campo de la invención la definición del alquilo comprende no más de 6 átomos de carbono, entonces, por extensión, el radical alquinilo también comprende no más de 6 de átomos carbono, y además (ii) de los conocimientos generales de una persona del oficio normalmente versada en la materia (ilustrado por la copia adjunta de Wikipedia) que enseña que este radical comprende necesariamente al menos dos átomos de carbono debido a su insaturación obligatoria.

- Con respecto al término "alk" se encuentra claramente definido en la descripción que señala que es equivalente a un grupo alquinilo. Adicionalmente, amablemente manifestamos, que de la misma forma que en la descripción, en la reivindicación 1 y 2, se encuentra especificado que el alk corresponde al grupo alquinilo.
- Por otro lado, las reivindicaciones 1 y 2 no han sido limitadas debido a que respetuosamente señalamos que los términos de radicales objetados por el señor Examinador son claras, es decir, dichos términos son evidentes y obvios para una persona del oficio normalmente versada en la materia. En el campo de la invención el experto en la técnica sería capaz de saber o definir el número de átomos de carbono o de miembros que conforman a cada uno de ellos. Además, se encuentran debidamente soportados en la descripción. En este sentido, no existe necesidad de tal limitación o restricción.

En efecto, mi representada desea poner de presente que dichos términos se encuentra definidos de forma clara y precisa en la descripción de la presente solicitud y por lo tanto, el alcance del pliego reivindicatorio también se encuentra claramente definido. Lo anterior, si se tiene en cuenta que de conformidad con lo señalado en el artículo 51 de la Decisión 486 la descripción de una solicitud sirve para interpretar las reivindicaciones: *"El alcance de la protección conferida por la patente estará determinado por el tenor de las reivindicaciones. La descripción y los dibujos, o en su caso, el material biológico depositado, servirán para interpretarlas"*. De modo que, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

Así entonces, teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio y las anteriores aclaraciones, consideramos que las objeciones que por claridad hizo su Despacho quedan superadas ya que el nuevo capítulo reivindicatorio es claro y conciso para una persona versada en la materia, permitiendo así determinar el alcance de la protección reivindicada y compararla frente al estado del arte, de acuerdo con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

4.2 Concesión de Solicitudes equivalentes

Si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente universal. La presente invención fue concedida por la Oficina de Patentes de Francia, Marruecos, Pakistán y Nigeria.

4.3 Conclusión

Por todo lo anterior, las objeciones elevadas en cuanto a claridad del pliego reivindicatorio, claridad del título y las reivindicaciones 8, 7, 10 a 16 relativas a usos se ven superadas y por lo tanto, ahora dichas objeciones carecen de validez.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 7611, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 8 reivindicaciones
- Anexo: Alquino
- Dos pliegos reivindicatorios de solicitudes equivalentes que contienen las reivindicaciones otorgadas en Francia de
- Reivindicaciones otorgadas en Pakistán de la solicitud equivalente

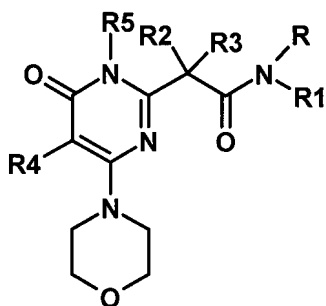
Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-00751-0841-038-1
SGD\SGD\ID-250728\WPCL0751
No. M-2013-250728\SGD

REIVINDICACIONES

1) Productos de fórmula (I):



en la que :

R1 representa un radical arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, CN, nitro, -COOH, -COOalk, -NRxRy, -CONRxRy, -NRxCORy, -CORy, -NRxCO2Rz, alcoxi, fenoxi, alquiltio, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, O-cicloalquilo, heterocicloalquilo ; arilo y heteroarilo;

estando estos últimos radicales alcoxi, fenoxi, alquiltio, alquilo, alquenilo, alquinilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alcoxi, NRvRw ; heterocicloalquilo o heteroarilo ;

estando además los radicales arilo y heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales alquilo y alcoxi ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno ;

pudiendo contener además los radicales heterocicloalquilo y heteroarilo un radical oxo,

R representa un átomo de hidrógeno o bien forma con R1 un ciclo de 5 ó 6 eslabones saturado o parcialmente o totalmente insaturado fusionado a un resto arilo o heteroarilo y que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos más elegido(s) entre O, S, N, NH y Nalk, estando este radical bicíclico sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales CO-NH2,

hidroxilo, alquilo y alcoxi; estando este último radical alquilo él mismo sustituido opcionalmente con un radical hidroxilo, alcoxi, NH₂, NHA_{lk} o N(alk)₂ ;

R₂, R₃, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente
5 con uno o varios átomos de halógeno ;

R₄ representa un átomo de hidrógeno ;

R₅ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno;

siendo NR_xR_y tal que R_x representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo
10 y R_y representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, NR_vR_w y heterocicloalquilo ; bien R_x y R_y forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios
15 heteroátomos más elegido(s) entre O, S, NH y N-alquilo, estando este radical cíclico sustituido opcionalmente;

siendo NR_vR_w tal que R_v representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y R_w representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo, CO₂alk, o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o
20 diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi y heterocicloalquilo ; bien R_v y R_w forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos más elegido(s) entre O, S, NH y N-alquilo, estando este radical cíclico sustituido opcionalmente;

25 estando los radicales cíclicos que pueden formar R_x y R_y o R_v y R_w respectivamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo, hidroxilo, oxo, alcoxi, NH₂; NHA_{lk} y N(alk)₂ ;

30 R_z representa los valores de R_y con la excepción de hidrógeno ;

eligiéndose R_x, R_y y R_z en los radicales -NR_xCOR_y, -COR_y y NR_xCO₂R_z entre los significados indicados anteriormente para R_x, R_y, y R_z ;

siendo todos los radicales alquilo o alk, alcoxi y alquiltio anteriores lineales o ramificados y comprendiendo de 1 a 6 átomos de carbono,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas estereoisómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

5

2) Productos de fórmula (I) tales como se han definido en la reivindicación 1 en la que :

R1 representa un radical fenilo, piridina, tienilo, benzoxazolilo, benzofurilo, indazolilo, indolilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazinilo, 10 tetrahydroquinolilo, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales CN, nitro, -COOH, -COOalk, -NRxRy, alcoxi, alquilo, alquinilo y cicloalquilo ;

estando estos últimos radicales alcoxi, alquilo y alquinilo ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes 15 elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alcoxi, NRvRw ; piperidilo, pirrolidinilo o heteroarilo;

estando además los radicales fenilo y heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales alquilo y alcoxi ;

R representa un átomo de hidrógeno o bien forma con 20 un ciclo benzoxazinilo, dihidroindolilo, tetrahydroisoquinolilo, tetrahydroquinolilo, dihidropirrolpiridilo, estando estos ciclos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales CO-NH2, hidroxilo, alquilo y alcoxi; estando este último radical alquilo él mismo sustituido opcionalmente con un radical hidroxilo, alcoxi, NH2, 25 NHAIk o N(alk)2;

R2, R3, idénticos o diferentes representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un radical alquilo;

R4 representa un átomo de hidrógeno;

R5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

30 siendo NRxRy tal que Rx representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y Ry representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo; bien Rx y Ry forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos más elegido(s) entre O, S, NH y N-alquilo, estando este radical cíclico sustituido opcionalmente;

siendo NRvRw tal que Rv representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y Rw representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

siendo todos los radicales alquilo o alk y alcoxi anteriores lineales o ramificados y comprendiendo de 1 a 6 átomos de carbono,

- 5 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas estereoisómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

10 **3) Productos que responden a las fórmulas siguientes:**

- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-fenilacetamida
- N-(4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-[3-(dimetilamino)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-
- 15 il]acetamida
- N-(2,4-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3,4-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(tiofen-3-il)acetamida
- N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-
- 20 il]acetamida
- N-(2-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 25 - N-(3,5-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(4-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-
- 30 (trifluorometil)fenil]acetamida
- N-(3-bromofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-[3-(2-metilpropan-2-il)fenil]-2-[4-(morpholin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-
- il]acetamida
- 3-([4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil)amino)benzoato de
- 35 metilo

- ácido 3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)benzoico
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(propan-2-il)fenil]acetamida
- N-(3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 5 - N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(1H-indazol-6-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-cianofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 10 - N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 15 - 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(piridin-3-il)acetamida
- N-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 20 - 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)acetamida
- N-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 25 - N-(3-ciclopropilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 30 - N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]propanamida
- N-(2,3-dimetilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 35 - N-(1,3-benzoxazol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida

- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(propan-2-iloxi)fenil]acetamida
- 5 - N-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- {2-[3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)fenil]etil}carbamato de 2-metilpropan-2-ilo
- N-[4-fluoro3-(trifluorometil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 10 - N-(3-etinilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-[3-(ciclopentiloxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 15 - 2-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- N-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(2,3,4-trifluorofenil)acetamida
- 20 - N-[4-fluoro3-(trifluorometoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 25 - N-(3-yodofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-fluoro-5-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)benzoato de metilo
- N-(3-etoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 30 - 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(2,4,5-trifluorofenil)acetamida
- N-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 35 - 2-[2-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- ácido 2-fluoro-5-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)benzoico
- 5 - N-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 10 - N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-bromofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 15 - 2-[1-etil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(4-fluorofenil)acetamida
- N-(1H-indol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(4-fluorofenil)-3-metil-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]butanamida
- 20 - N-[4-fluoro-3-(metoximetil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(4-fluoro-3-yodofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]acetamida
- 25 - N-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2,2-difluoro-N-(4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 30 - N-(3,4-difluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 35

- N-[4-fluoro3-(hidroximetil)fenil]-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-ciclopropilfenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 5 - N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(1-benzofur-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-fenilacetamida
- N-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-
- 10 dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 15 - 2-[2-(4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- N-(3-etinil-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[2-(4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-
- 20 4(3H)-ona
- 2-[2-(4,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- N-(4-Fluoro-3-yodo-fenil)-2-(1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetamida
- 25 - 2-[2-(4,5-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-
- 30 ona
- N-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)acetamida
- 35 - N-(1-metil-1H-indol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida

- 2-[2-(4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5 - 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(5-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 2-[2-(4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 10 - N-(1-benzotiofen-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-{2-[2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 15 - 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-{2-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenil}acetamida
- N-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[2-(4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 20 - 2-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 25 - 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-{2-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]fenil}acetamida
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]acetamida
- 3-metil-2-[2-(4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 30 - 2-(2-{3-[(dimetilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(4-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 35 - 2-{2-[(2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

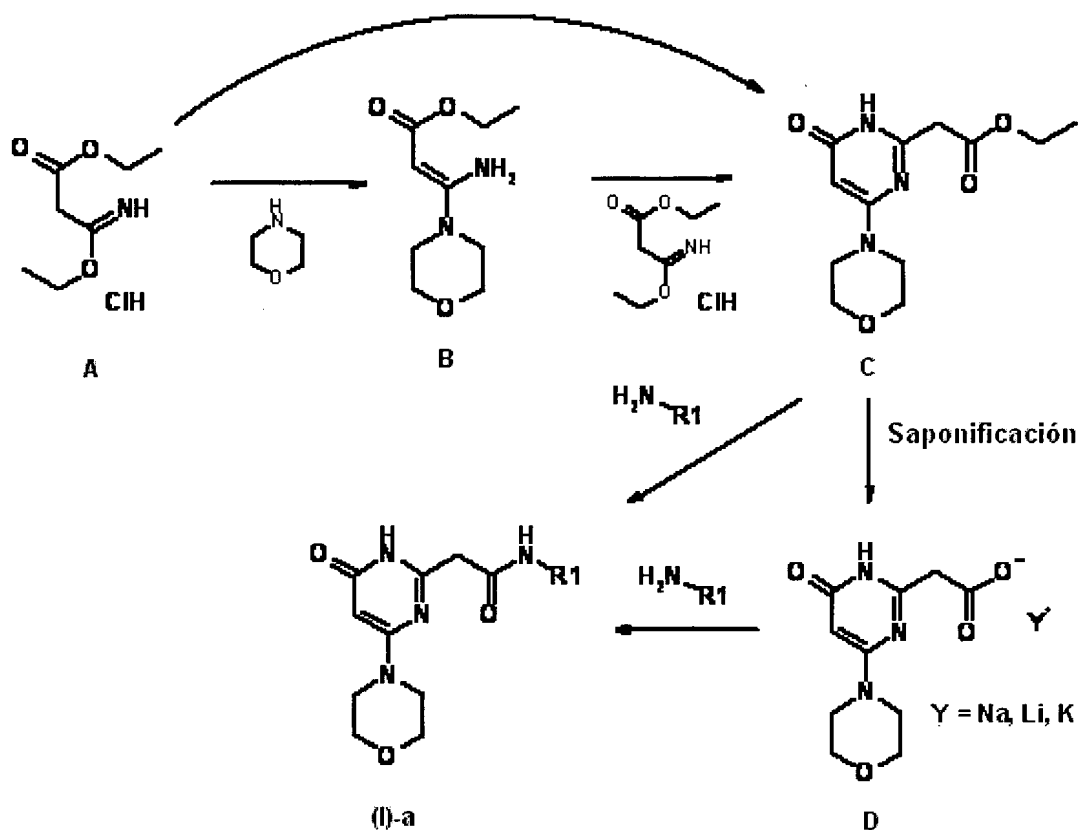
- 2-{2-[(2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 3-metil-2-[2-(3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5 - 2-{2-[2-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(4-etoxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 1-{[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxamida
- 10 - 3-metil-2-[2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 15 - 2-{2-[(3S)-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(3R)-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(5,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 20 - 2-[2-(4,5-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- N-(1-benzotiofen-4-il)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 25 - 2-[2-(5-cloro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[4-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 30 - N-[4-fluoro-2-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[2-(5-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 2-[2-(4-Bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 35 - 2-(2-{(3S)-3-[(dimetilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-(2-((3R)-3-[(dimetilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- N-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 5 - N-(1H-bencimidazol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-hidroxi-3-((4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)acetil)amino)benzoato de metilo
- 2-[2-(4-Metoxi-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 10 - N-(3-bromo-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 15 - 5-fluoro-2-((4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)acetil)amino)benzoato de metilo
- 2-(2-{3-[(dietilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 20 - 2-[2-(5,6-Difluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-il)acetamida
- 25 - 2-[2-(8-cloro-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- N-(2-hidroxi-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2-hidroxi-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 30 - N-(3-ciano-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-[2-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 35 - 2-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

- 4) Procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se han definido en la reivindicación 1, 2 o 3 según el esquema 1A tal como se define a continuación.

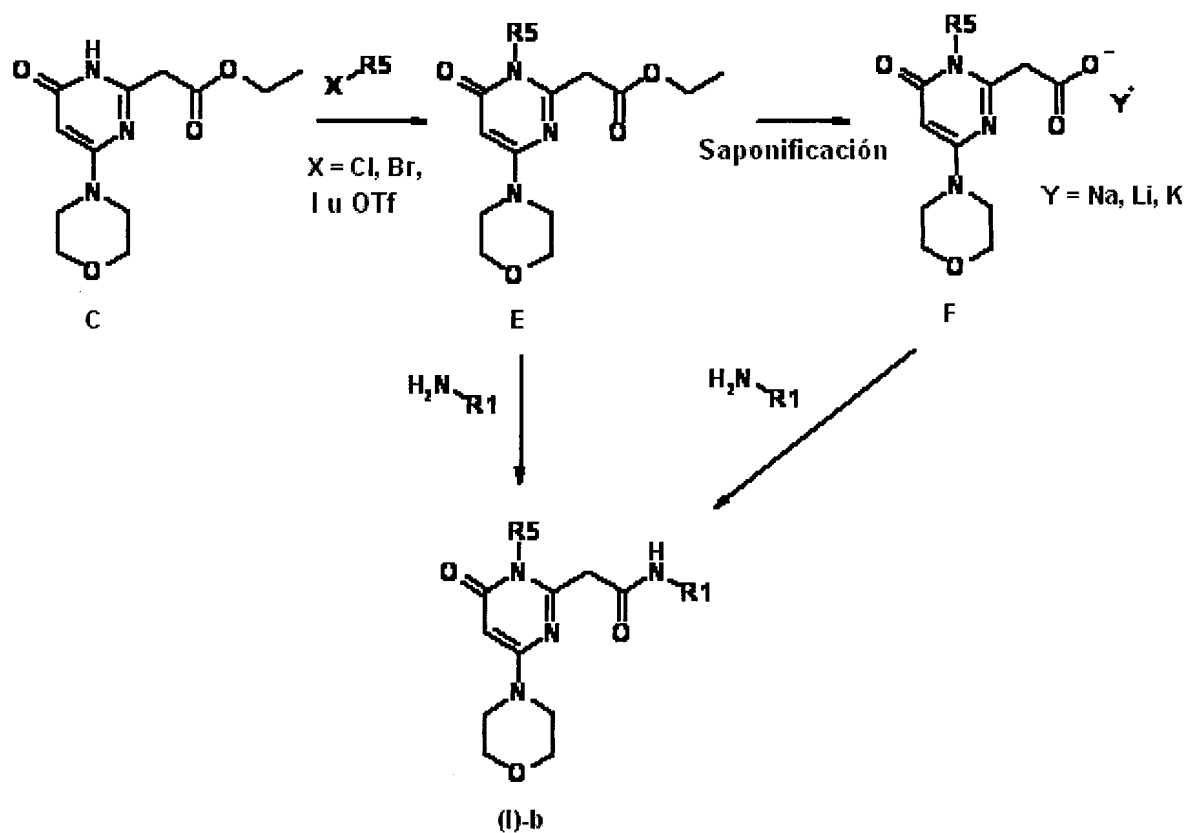
Esquema 1A:



- en el que el sustituyente R_1 tiene los significados indicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2.

- 5) Procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se han definido en la reivindicación 1, 2 o 3 según el esquema 1B tal como se define a continuación.

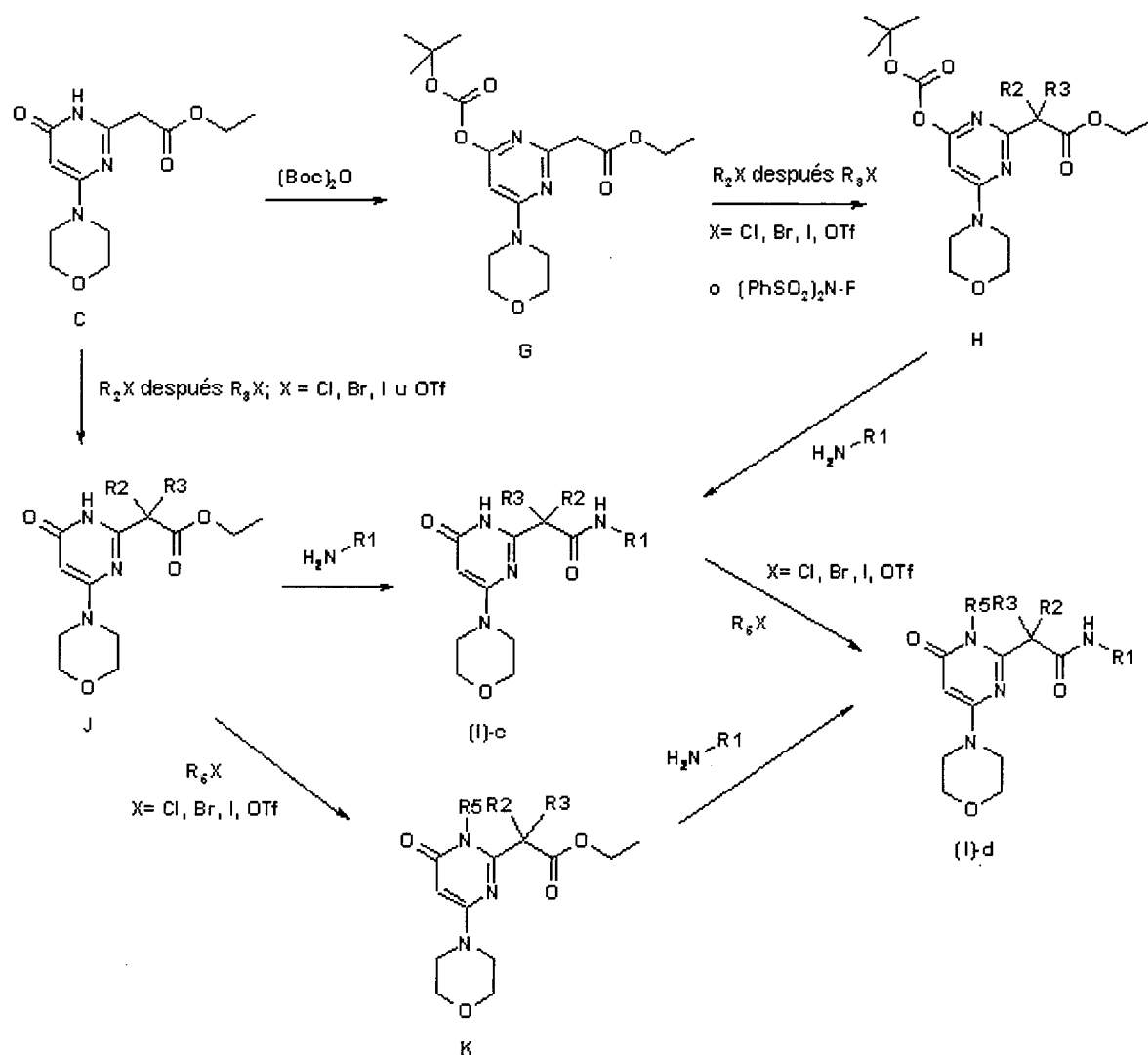
Esquema 1B:



5 en el que los sustituyentes R^1 y R^5 tienen los significados indicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2.

6) Procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se han definido en la reivindicación 1, 2 o 3 según el esquema 1C tal como se define a continuación.

Esquema 1C:

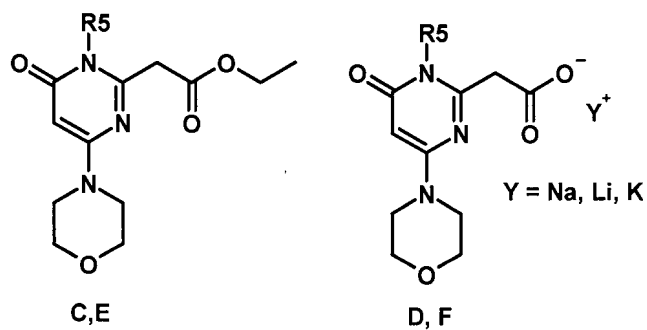


en el que los sustituyentes R1, R2, R3 y R5 tienen los significados indicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2.

7) Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en la reivindicación 1, 2 o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este producto y un soporte farmacéuticamente aceptable.

20

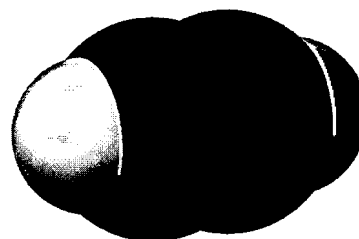
8) Como productos industriales nuevos, los intermedios de síntesis de fórmulas C, D, E y F tales como se han definido en la reivindicación 4 anteriormente y que se recuerdan a continuación:



en los que R⁵ tiene la definición indicada en una cualquiera de las reivindicaci 1 a 2.

Alkyne

Alkynes are hydrocarbons that have a triple bond between two carbon atoms,^[1] with the general chemical formula C_nH_{2n-2} . Alkynes are traditionally known as acetylenes, although the name *acetylene* also refers specifically to C_2H_2 , known formally as ethyne using IUPAC nomenclature. Like other hydrocarbons, alkynes are generally hydrophobic but tend to be more reactive.



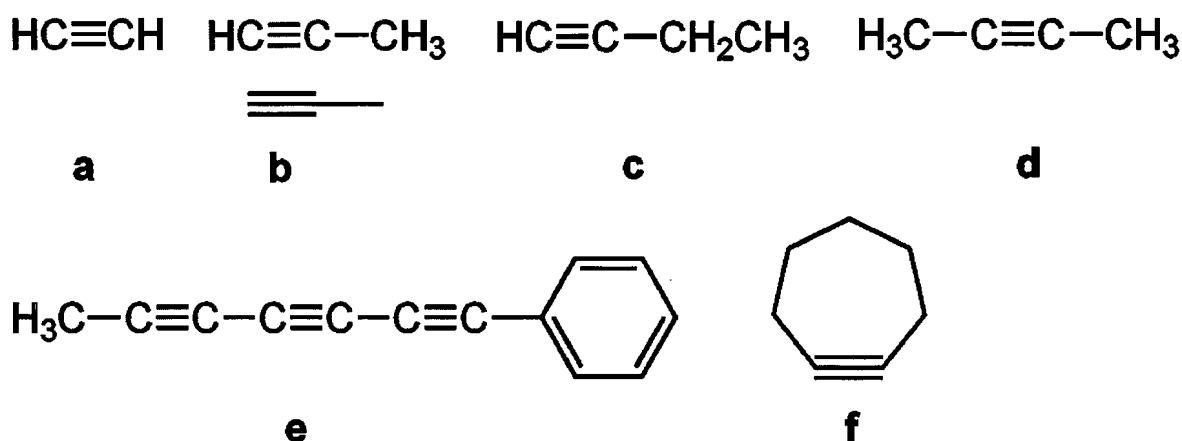
A 3D model of acetylene, the simplest alkyne

Chemical properties

Alkynes are characteristically more unsaturated than alkenes. Thus they add two equivalents of bromine whereas an alkene adds only one equivalent. Other reactions are listed below. Alkynes are usually more reactive than alkenes. They show greater tendency to polymerize or oligomerize than alkenes do. The resulting polymers, called polyacetylenes (which do not contain alkyne units) are conjugated and can exhibit semiconducting properties.

Structure and bonding

In acetylene, the $H-C\equiv C$ bond angles are 180° . By virtue of this bond angle, alkynes tend to be rod-like. Correspondingly, cyclic alkynes are rare. Benzyne is highly unstable. The $C\equiv C$ bond distance of 121 picometers is much shorter than the $C=C$ distance in alkenes (134 pm) or the $C-C$ bond in alkanes (153 pm).



Illustrative alkynes: **a**, acetylene, **b**, two depictions of propyne, **c**, 1-butyne, **d**, 2-butyne, **e**, the naturally-occurring 1-phenylhepta-1,3,5-triyne, and **f**, the strained cycloheptyne. Triple bonds are highlighted blue.

The triple bond is very strong with a bond strength of 839 kJ/mol. The sigma bond contributes 369 kJ/mol, the first pi bond contributes 268 kJ/mol and the second pi-bond of 202 kJ/mol bond strength. Bonding usually discussed in the context of molecular orbital theory, which recognizes the triple bond as arising from overlap of s and p orbitals. In the language of valence bond theory, the carbon atoms in an alkyne bond are sp hybridized: they each have two unhybridized p orbitals and two sp hybrid orbitals. Overlap of an sp orbital from each atom forms one sp-sp sigma bond. Each p orbital on one atom overlaps one on the other atom, forming two pi bonds, giving a total of three bonds. The remaining sp orbital on each atom can form a sigma bond to another atom, for example to hydrogen atoms in the parent acetylene. The two sp orbitals project on opposite sides of the carbon atom.

22

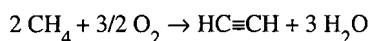
Terminal and internal alkynes

Internal alkynes feature carbon substituents on each acetylenic carbon. Symmetrical examples include diphenylacetylene and 3-hexyne.

Terminal alkynes have the formula RC_2H . An example is methylacetylene (propyne using IUPAC nomenclature). Terminal alkynes, like acetylene itself, are mildly acidic, with $\text{p}K_{\text{a}}$ values of around 25. They are far more acidic than alkenes and alkanes, which have $\text{p}K_{\text{a}}$ values of around 40 and 50, respectively. The acidic hydrogen on terminal alkynes can be replaced by a variety of groups resulting in halo-, silyl-, and alkoxoalkynes. The carbanions generated by deprotonation of terminal alkynes are called acetylides.^[1]

Synthesis

Commercially, the dominant alkyne is acetylene itself, which is used as a fuel and a precursor to other compounds, e.g., acrylates. Hundreds of millions of kilograms are produced annually by partial oxidation of natural gas.^[1]



Propyne, also industrially useful, is also prepared by thermal cracking of hydrocarbons. Most other industrially useful alkyne derivatives are prepared from acetylene, e.g. via condensation with formaldehyde.^[1]

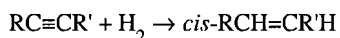
Specialty alkynes are prepared by dehydrohalogenation of vicinal alkyl dihalides or vinyl halides.^[2] Metal acetylides can be coupled with primary alkyl halides. Via the Fritsch-Buttenberg-Wiechell rearrangement, alkynes are prepared from vinyl bromides. Alkynes can be prepared from aldehydes using the Corey-Fuchs reaction and from aldehydes or ketones by the Seyferth–Gilbert homologation. In the alkyne zipper reaction, alkynes are generated from other alkynes by treatment with a strong base.

Reactions

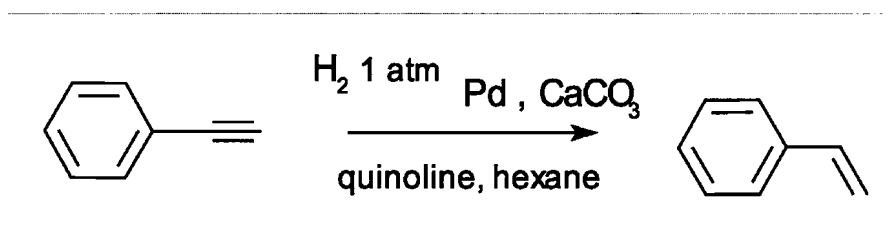
Featuring a reactive functional group, alkynes participate in many organic reactions.

Addition of hydrogen, halogens, and related reagents

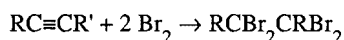
Alkynes characteristically undergo reactions that show that they are "doubly unsaturated," meaning that each alkyne unit is capable of adding two equivalents of H_2 , halogens or related HX reagents (X = halide, pseudohalide, etc.). Depending on catalysts and conditions, alkynes add one or two equivalents of hydrogen. Hydrogenation to the alkene is usually more desirable since alkanes are less useful:



The largest scale application of this technology is the conversion of acetylene to ethylene in refineries. The steam cracking of alkanes affords a few percent acetylene, which is selectively hydrogenated in the presence of a palladium/silver catalyst. For more complex alkynes, the Lindlar catalyst is widely recommended to avoid formation of the alkane, for example in the conversion of phenylacetylene to styrene.^[3]

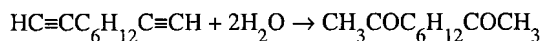
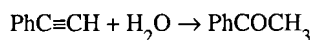


Similarly, halogenation of alkynes gives the vinyl dihalides or alkyl tetrahalides:



The addition of nonpolar E-H bonds across $C\equiv C$ is general for silanes, boranes, and related hydrides. The hydroboration of alkynes gives vinylic boranes which oxidize to the corresponding aldehyde or ketone. In the thiol-yne reaction the substrate is a thiol.

Hydrohalogenation gives the corresponding vinyl halides or alkyl dihalides, again depending on the number of equivalents of HX added. The addition of water to alkynes is a related reaction except the initial enol intermediate converts to the ketone or aldehyde. Illustrative is the hydration of phenylacetylene gives acetophenone,^[4] and the $(Ph_3P)AuCH_3$ -catalyzed hydration of 1,8-nonadiyne to 2,8-nonanedione.^[5]



Cycloadditions and oxidation

Alkynes undergo diverse cycloaddition reactions. Most notable is the Diels–Alder reaction with 1,3-dienes to give 1,4-cyclohexadienes. This general reaction has been extensively developed and electrophilic alkynes are especially effective dienophiles. The "cycloadduct" derived from the addition of alkynes to 2-pyrone eliminates carbon dioxide to give the aromatic compound. Other specialized cycloadditions include multicomponent reactions such as alkyne trimerisation to give aromatic compounds and the [2+2+1]cycloaddition of an alkyne, alkene and carbon monoxide in the Pauson–Khand reaction. Non-carbon reagents also undergo cyclization, e.g. Azide alkyne Huisgen cycloaddition to give triazoles. Cycloaddition processes involving alkynes are often catalyzed by metals, e.g. enyne metathesis and alkyne metathesis, which allows the scrambling of carbyne (RC) centers:



Oxidative cleavage of alkynes proceeds via cycloaddition to metal oxides. Most famously, potassium permanganate converts alkynes to a pair of carboxylic acids.

Reactions specific for terminal alkynes

In addition to undergoing the reactions characteristic of internal alkynes, terminal alkynes are reactive as weak acids, with pK_a values (25) between that of ammonia (35) and ethanol (16). The acetylide conjugate base is stabilized as a result of the high s character of the sp orbital, in which the electron pair resides. Electrons in an s orbital benefit from closer proximity to the positively charged atom nucleus, and are therefore lower in energy. Treatment of terminal alkynes with a strong base gives the corresponding metal acetylides:



The reactions of alkynes with certain metal cations, e.g. Ag^+ also gives acetylides. Thus, few drops of diamminesilver(I) hydroxide ($Ag(NH_3)_2OH$) reacts with terminal alkynes signaled by formation of a white precipitate of the silver acetylide. Acetylide derivatives are synthetically useful nucleophiles that participate in C-C bond forming reactions, as illustrated in the area called "Repe Chemistry".

In the Favorskii reaction, terminal alkynes add to carbonyl compounds to give the hydroxyalkyne. Coupling of terminal alkynes to give di-alkynes is effected in the Cadiot–Chodkiewicz coupling, Glaser coupling, and the Eglinton coupling reactions. Terminal alkynes can also be coupled to aryl or vinyl halides as in the Sonogashira coupling.

Alkynes in nature and medicine

According to Ferdinand Bohlmann, the first naturally occurring acetylenic compound, dehydromatricaria ester, was isolated from an *Artemisia* species in 1826. In the nearly two centuries that have followed, well over a thousand naturally occurring acetylenes have been discovered and reported. Polyynes, a subset of this class of natural products, have been isolated from a wide variety of plant species, cultures of higher fungi, bacteria, marine sponges, and corals.^[6] Some acids like tariric acid contains an alkyne group. Diynes and triynes, species with the linkage $RC\equiv C-C\equiv CR'$ and $RC\equiv C-C\equiv C-C\equiv CR'$ respectively, occur in certain plants (*Ichthyothere*, *Chrysanthemum*, *Cicuta*, *Oenanthe* and other members of the Asteraceae and Apiaceae families). Some examples are cicutoxin, oenanthotoxin, falcarinol and carotatoxin. These compounds are highly bioactive, e.g. as nematocides.^[7] 1-Phenylhepta-1,3,5-triyne is illustrative of a naturally occurring triyne.

Alkynes occur in some pharmaceuticals, including the contraceptive norethynodrel. A carbon-carbon triple bond is also present in marketed drugs such as the antiretroviral Efavirenz and the antifungal Terbinafine. Molecules called ene-diynes feature a ring containing an alkene ("ene") between two alkyne groups ("diyne"). These compounds, e.g. calicheamicin, are some of the most aggressive antitumor drugs known, so much so that the ene-diyne subunit is sometimes referred to as a "warhead." Ene-diynes undergo rearrangement via the Bergman cyclization, generating highly reactive radical intermediates that attack DNA within the tumor.^[8]

References

- [1] Alkyne (<http://www.britannica.com/EBchecked/topic/15818/alkyne>). Encyclopædia Britannica
- [3] .
- [4] .

25

Article Sources and Contributors

Alkyne *Source:* <http://en.wikipedia.org/w/index.php?oldid=539910698> *Contributors:* 777sms, Ace Frahm, Alansohn, Allthingstallpeople, Anclation, Andres, Andrewjlockley, Anthony Appleyard, BD2412, Benrr101, Bensaccount, Bhushan foryou, BobbyLee, Bobo192, Boleslaw, Bomac, Brockert, Brvman, Bsl275, Calvero JP, Carhas0, Casper2k3, Challisrussia, ChemGardener, Chiu frederick, Cholerasht, Christian75, Colbuckshot, Conversion script, DMacks, Diverman, Dougher, Edgar181, EryZ, Finn-Zoltan, Gene Nygaard, Gentegen, Gilgamesh he, Grendelkhan, Hede2000, HiDrNick, Hkuarcher, Hugo-cs, Ideyal, Isilanes, J.Steinbock, Jimfbleak, JorisvS, Jü, Kandar, Kostisl, Kurykh, KyleRGiggs, Lamro, Lee, LiDaobing, Liridon, Looxix, Ludwigmk, Lyndametre, Magnus Manske, Man of Meat, Mariusau, Materialscientist, Mephisto spa, Mikez, Munita Prasad, Nick R Hill, Nickj, Nihiltres, Nsteinberg, Ohdear15, Pedriana, RDBrown, Rhobite, Rich Farmbrough, Rifleman 82, Rjwilmsi, Secalinum, Shizhao, Skalman, Smokefoot, Spiritia, Stone, SyntaxError55, Taliska, Taw, Tetracube, The MoUsY spell-checker, Theologiae, V8rik, VenomSnake, Wang ty87916, WhirlwindChemist, WikHead, Xcomradex, Xullius, YanA, Yyy, -K, Josauis6, حسن علي البيط, 121 anonymous edits

Image Sources, Licenses and Contributors

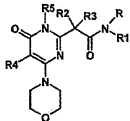
File:Acetylene-3D-vdW.png *Source:* <http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=File:Acetylene-3D-vdW.png> *License:* Public Domain *Contributors:* Benjah-bmm27
File:Alkyne General Formulae V.2.png *Source:* http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=File:Alkyne_General_Formulae_V.2.png *License:* Creative Commons Zero *Contributors:* Jü
File:ApplicationLindlarCatalyst.svg *Source:* <http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=File:ApplicationLindlarCatalyst.svg> *License:* Creative Commons Attribution-Sharealike 3.0,2.5,2.0,1.0
Contributors: Original uploader was V8rik at en.wikipedia

License

Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported
//creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/

REVENDICATIONS

1) Produits de formule (I):



dans laquelle :

- 5 R1 représente un radical aryle ou hétéroaryle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, CN, nitro, -COOH, -COOalk, -NRxRy, -CONRxRy, -NRxCORY, -CORY, -NRxCO2Rz, alcoxy, phénoxy, alkylthio, alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, O-cycloalkyle, hétérocycloalkyle ; aryle et hétéroaryle;
- 10 ces derniers radicaux alcoxy, phénoxy, alkylthio, alkyle, alkényle, alkynyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle et NRvRw ;
- 15 les radicaux aryle et hétéroaryle étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle et alcoxy eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;
- les radicaux hétérocycloalkyle et hétéroaryle pouvant de plus renfermer un radical oxo,
- 20 R représente un atome d'hydrogène ou bien forme avec R1 un cycle à 5 ou 6 chaînons saturé ou partiellement ou totalement insaturé fusionné à un reste aryle ou hétéroaryle et renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis(s) parmi O, S, N, NH et Nalk, ce radical bicyclique étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou

- différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alkyle et alcoxy;
- R2, R3, identiques ou différents représentant indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ;
- R4 représente un atome d'hydrogène;
- R5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène;
- NRxRy étant tel que Rx représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et Ry représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, NRvRw et hétérocycloalkyle ; soit Rx et Ry forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis(s) parmi O, S, NH et N-alkyle, ce radical cyclique étant éventuellement substitué;
- NRvRw étant tel que Rv représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et Rw représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, hétérocycloalkyle ; soit Rv et Rw forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis(s) parmi O, S, NH et N-alkyle, ce radical cyclique étant éventuellement substitué;
- 25 les radicaux cycliques que peuvent former Rx et Ry ou Rv et Rw respectivement avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle, hydroxyle, oxo, alcoxy, NH2; NHalk et N(alk)2 ;
- 30 Rz représente les valeurs de Ry à l'exception de hydrogène ;

Rx, Ry et Rz dans les radicaux -NRxCORY, -CORY et NRxCO₂Rz étant choisis parmi les significations indiquées ci-dessus pour Rx, Ry, et Rz ;

tous les radicaux alkyle (alk), alcoxy et alkylthio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,

5 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

10 2) Produits de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans laquelle :

R1 représente un radical phényle, pyridine, thiényle, benzoxazole-4-yle et indazole-6-yle, éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux CN, nitro, -COOH, -COOalk, -NRxRy, alcoxy, alkyle, alkynyle et cycloalkyle ;

15 ces derniers radicaux alcoxy, alkyle et alkynyle, étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle et NRvRw ;

les radicaux phényle et hétéroaryle étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle et alcoxy ;

20 R représente un atome d'hydrogène ou bien forme avec R1 un cycle 1,4-benzoxazin-4-yle ou 2,3-dihydro-indol-1-yle

R2, R3, identiques ou différents représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou un radical alkyle;

25 R4 représente un atome d'hydrogène;

R5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle;

NRxRy étant tel que Rx représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et Ry représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle; soit soit

Rx et Ry forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis(s) parmi O, S, NH et N-alkyle, ce radical cyclique étant éventuellement substitué;

5 NRvRw étant tel que Rv représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et Rw représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle;

tous les radicaux alkyle (alk) et alcoxy ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

10 3) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 ou 2, répondant aux formules suivantes :

- 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-phénylacétamide

- N-(4-fluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide

- N-(3-chlorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide

20 y]acétamide

- N-[3-(diméthylamino)phényl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide

- N-(2,4-difluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide

25 - N-(3,4-difluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide

- 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-(thiophén-3-yl)acétamide

2

- N-(4-fluoro-3-méthoxyphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(2-fluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 5 - N-(2-méthylphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(2-méthoxyphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 10 - N-(2,3-difluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(3,5-difluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(3-fluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 15 - N-(4-chlorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(3-méthoxyphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 20 - 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-[3-(trifluorométhyl)phényl]acétamide
- N-(3-bromophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-[3-(2-méthylpropan-2-yl)phényl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 25 - 3-([(4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétyl)amino)benzoate de méthyle
- acide 3-([(4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétyl)amino)benzoïque

- 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-[3-(propan-2-yl)phényl]acétamide
- N-(3-méthylphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 5 - N-(3-cyano-4-fluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(1H-indazol-6-yl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 10 - N-(3-cyanophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(5-fluoropyridin-2-yl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(4-fluoro-3-méthylphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 15 - N-(3-chloro-4-fluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-(pyridin-3-yl)acétamide
- 20 - N-(4-fluoro-2-méthylphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(3-hydroxyphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(3-bromo-4-fluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 25 - 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-(3,4,5-trifluorophényl)acétamide
- N-[4-fluoro-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide

28

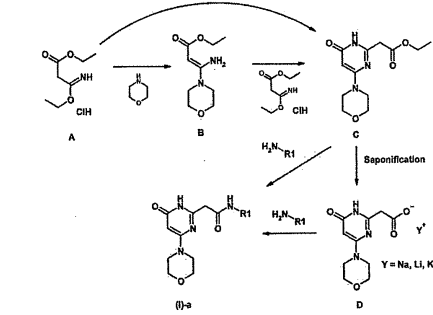
- N-(3-cyclopropylephényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(2-hydroxyphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 5 - N-[3-(difluorométhoxy)phényl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(4-fluoro-3-méthoxyphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]propanamide
- N-(2,3-diméthylphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 10 y]acétamide
- N-(2-fluoro-3-méthylphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(1,3-benzoxazol-4-yl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 15 - 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-[3-(trifluorométhoxy)phényl]acétamide
- 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-[3-(propan-2-yloxy)phényl]acétamide
- N-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 20 - {2-[3-({[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétyl)amino)phényl]éthyl}carbamate de 2-méthylpropan-2-yle
- N-[4-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 25 - N-(3-éthynylphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-[3-(cyclopentyloxy)phényl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide

- N-(4-fluoro-2-hydroxyphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 2-[2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoéthyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one
- 5 - N-(3-cyclopropyle-4-fluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-(2,3,4-trifluorophényl)acétamide
- N-(4-fluoro-3-(trifluorométhoxy)phényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 10 - N-[3-(2-hydroxyéthoxy)phényl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(3-iodophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 15 - 2-fluoro-5-({[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétyl)amino)benzoate de méthyle
- N-(3-éthoxyphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(2,4-difluoro-3-méthoxyphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 20 - 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-(2,4,5-trifluorophényl)acétamide
- N-(3,5-dichloro-4-fluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 25 - 2-[2-(2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-2-oxoéthyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one
- N-(4-fluoro-3-nitrophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide

2A

- acide 2-fluoro-5-([4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétyl)amino)benzoïque
 - N-(5-fluoro-2-hydroxyphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
 - 5 - N-(2-bromo-4-fluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
 - N-(4-fluorophényl)-2-[1-méthyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
 - 10 - N-(3-chloro-4-fluorophényl)-2-[1-méthyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
 - N-(3-bromophényl)-2-[1-méthyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
- 15 4) Procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3 selon le schéma 1A tel que défini ci-après.

Schéma 1A:

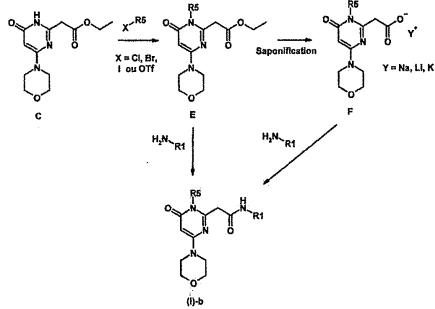


dans lequel le substituant R1 a les significations indiquées à l'une quelconque des revendications 1 ou 2.

- 5 5) Procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3 selon le schéma 1B tel que défini ci-après.

Schéma 1B :

110

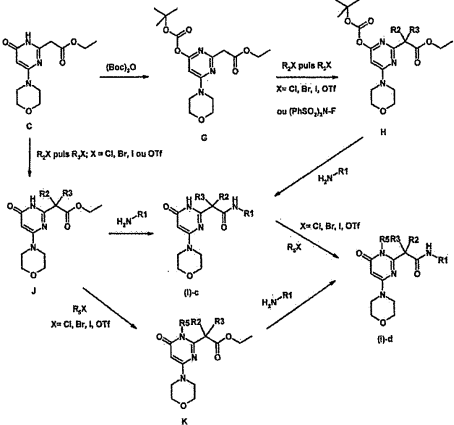


dans lequel les substituants R1 et R5 ont les significations indiquées à l'une quelconque des revendications 1 ou 2.

5 6) Procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3 selon le schéma 1C tel que défini ci-après.

Schéma 1C:

111



dans lequel les substituants R1, R2, R3 et R5 ont les significations indiquées à l'une quelconque des revendications 1 ou 2.

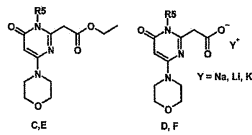
5 7) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 3, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

8) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à la

10 revendication 3, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

- 9) Compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des produits de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit ou un prodrug de ce produit et un support pharmaceutiquement acceptable.
- 10) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de cancers.
- 11) Utilisation selon la revendication 10 destinée au traitement de tumeurs solides ou liquides.
- 12) Utilisation selon la revendication 10 ou 11 destinée au traitement de cancers résistant à des agents cytotoxiques.
- 13) Utilisation selon l'une ou plusieurs des revendications 10 à 12 destinée au traitement de tumeurs primaires et/ou de métastases en particulier dans les cancers gastriques, hépatiques, rénaux, ovariens, du colon, de la prostate, de l'endomètre, du poumon (NSCLC et SCLC), les glioblastomes, les cancers de la thyroïde, de la vessie, du sein, dans le mélanome, dans les tumeurs hématopoïétiques lymphoïdes ou myéloïdes, dans les sarcomes, dans les cancers du cerveau, du larynx, du système lymphatique, cancers des os et du pancréas, dans les hamartomes.
- 14) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 3, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers.
- 15) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 3, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers seul ou en en association.
- 16) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3 comme inhibiteurs de phosphorylation de AKT(PKB)

17) A titre de produits industriels nouveaux, les intermédiaires de synthèse de formules C, D, E et F tels que définis à la revendication 4 ci-dessus et rappelés ci-après :

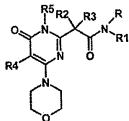


5 dans lesquels R5 a la définition indiquée à l'une quelconque des revendications 1 à 2.

3

REVENDICATIONS

1) Produits de formule (I):



dans laquelle :

- 5 R1 représente un radical aryle ou hétéroaryle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, CN, nitro, -COOH, -COOalk, -NRxRy, -CONRxRy, -NRxCORy, -CORy, -NRxCO2Rz, alcoxy, phénoxy, alkylthio, alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, O-cycloalkyle, hétérocycloalkyle ; aryle et hétéroaryle;
- 10 ces derniers radicaux alcoxy, phénoxy, alkylthio, alkyle, alkényle, alkynyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy et NRvRw ;
- 15 les radicaux aryle et hétéroaryle étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle et alcoxy eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;
- les radicaux hétérocycloalkyle et hétéroaryle pouvant de plus renfermer un radical oxo,
- 20 R représente un atome d'hydrogène ou bien forme avec R1 un cycle à 5 ou 6 chaînons saturé ou partiellement ou totalement insaturé fusionné à un reste aryle ou hétéroaryle et renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis(s) parmi O, S, N, NH et Nalk, ce radical bicyclique étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou

différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alkyle et alcoxy;

- R2, R3, identiques ou différents représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical alkyle éventuellement
- 5 , substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ;
- R4 représente un atome d'hydrogène;
- R5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène;
- NRxRy étant tel que Rx représente un atome d'hydrogène ou un radical
- 10 alkyle et Ry représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, NRvRw et hétérocycloalkyle ; soit Rx et Ry forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement
- 15 un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis(s) parmi O, S, NH et N-alkyle, ce radical cyclique étant éventuellement substitué;
- NRvRw étant tel que Rv représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et Rw représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux
- 20 identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, hétérocycloalkyle ; soit Rv et Rw forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis(s) parmi O, S, NH et N-alkyle, ce radical cyclique étant éventuellement substitué;
- 25 les radicaux cycliques que peuvent former Rx et Ry ou Rv et Rw respectivement avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle, hydroxyle, oxo, alcoxy, NH2; NHalk et N(alk)2 ;
- 30 Rz représente les valeurs de Ry à l'exception de hydrogène ;

Rx, Ry et Rz dans les radicaux -NRxCORy, -CORy et NRxCOzRz étant choisis parmi les significations indiquées ci-dessus pour Rx, Ry, et Rz ;

tous les radicaux alkyle (alk), alcoxy et alkythio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,

5 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

10 2) Produits de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans laquelle :

 R1 représente un radical phényle, pyridine, thiényl, benzoxazole-4-yle et indazole-6-yle, éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux CN, nitro, -COOH, -COOalk, -NRxRy, alcoxy, alkyle, alkynyle et cycloalkyle ;

15 ces derniers radicaux alcoxy, alkyle et alkynyle, étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle alcoxy et NRvRw ;

 les radicaux phényle et hétéroaryle étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle et alcoxy ;

20 R représente un atome d'hydrogène ou bien forme avec R1 un cycle 1,4-benzoxazin-4-yle ou 2,3-dihydro-indol-1-yle, ces cycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle,

25 alkyle et alcoxy;

 R2, R3, identiques ou différents représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou un radical alkyle;

 R4 représente un atome d'hydrogène;

R5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle;

NRxRy étant tel que Rx représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et Ry représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle; soit soit Rx et Ry forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique

5 renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis(s) parmi O, S, NH et N-alkyle, ce radical cyclique étant éventuellement substitué;

 NRvRw étant tel que Rv représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et Rw représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle;

10 tous les radicaux alkyle (alk) et alcoxy ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,

 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

15 3) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 ou 2, répondant aux formules suivantes :

 - 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-phénylacétamide

20 - N-[4-fluorophényl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide

 - N-(3-chlorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide

 - N-[3-(diméthylamino)phényl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-

25 dihydropyrimidin-2-yl]acétamide

 - N-(2,4-difluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide

25

- N-(3,4-difluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-(thiophén-3-yl)acétamide
- 5 - N-(4-fluoro-3-méthoxyphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(2-fluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(2-méthylphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 10 - N-(2-méthoxyphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(2,3-difluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 15 - N-(3,5-difluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(3-fluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(4-chlorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 20 - N-(3-méthoxyphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-[3-(trifluorométhyl)phényl]acétamide
- 25 - N-(3-bromophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-[3-(2-méthylpropan-2-yl)phényl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide

- 3-([(4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétyl)amino]benzoate de méthyle
- acide 3-([(4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétyl)amino]benzoïque
- 5 - 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-[3-(propan-2-yl)phényl]acétamide
- N-(3-méthylphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(3-cyano-4-fluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 10 - N-(1H-indazol-6-yl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(3-cyanophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 15 - N-(6-fluoropyridin-2-yl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(4-fluoro-3-méthylphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(3-chloro-4-fluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 20 - 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-(pyridin-3-yl)acétamide
- N-(4-fluoro-2-méthylphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 25 - N-(3-hydroxyphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(3-bromo-4-fluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide

33

- 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-(3,4,5-trifluorophényl)acétamide
- N-[4-fluoro-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 5 - N-(3-cyclopropylephényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(2-hydroxyphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 10 - N-[3-(difluorométhoxy)phényl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(4-fluoro-3-méthoxyphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]propanamide
- N-(2,3-diméthylphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 15 - N-(2-fluoro-3-méthylphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(1,3-benzoxazol-4-yl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-[3-(trifluorométhoxy)phényl]acétamide
- 20 - 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-[3-(propen-2-yloxy)phényl]acétamide
- N-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 25 - [2-[3-([4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétyl)amino)phényl]éthyl]carbamate de 2-méthylpropan-2-yle
- N-[4-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide

- N-(3-éthynylphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-[3-(cyclopentyloxy)phégyl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 5 - N-(4-fluoro-2-hydroxyphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 2-[2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoéthyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one
- N-(3-cyclopropyle-4-fluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 10 - 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-(2,3,4-trifluorophényl)acétamide
- N-[4-fluoro-3-(trifluorométhoxy)phényl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 15 - N-[3-(2-hydroxyéthoxy)phényl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(3-iodophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 2-fluoro-5-([4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétyl)amino]benzoate de méthyle
- 20 - N-(3-éthoxyphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(2,4-difluoro-3-méthoxyphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 25 - 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-(2,4,5-trifluorophényl)acétamide
- N-(3,5-dichloro-4-fluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide

8

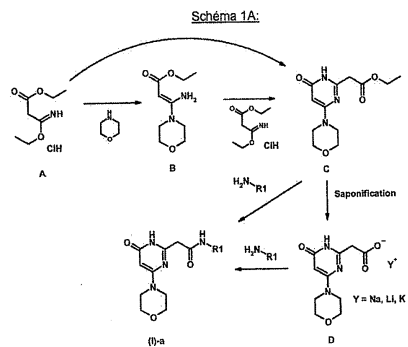
- 2-[2-(2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-2-oxoéthyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one
- N-(4-fluoro-3-nitrophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 5 - acide 2-fluoro-5-([4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétyl)amino)benzoïque
- N-(5-fluoro-2-hydroxyphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(2-bromo-4-fluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-
- 10 dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(4-fluorophényl)-2-[1-méthyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(3-chloro-4-fluorophényl)-2-[1-méthyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 15 - N-(3-bromophényl)-2-[1-méthyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 2-[1-éthyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-(4-fluorophényl)acétamide
- N-(1H-indol-4-yl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-
- 20 yl]acétamide
- N-(4-fluorophényl)-3-méthyl-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]butanamide
- N-(4-fluoro-3-(méthoxyméthyl)phényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 25 - N-(4-fluoro-3-iodophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-[3-(1,1,2,2-tétrafluoroéthoxy)phényl]acétamide
- N-[3-(difluorométhyl)-4-fluorophényl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-
- 30 dihydropyrimidin-2-yl]acétamide

- 2,2-difluoro-N-(4-fluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(3,4-difluorophényl)-2-[1-méthyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 5 - 2-[2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoéthyl]-3-méthyl-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one
- N-(3-bromo-4-fluorophényl)-2-[1-méthyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(4-fluoro-3-(hydroxyméthyl)phényl)-2-[1-méthyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-
- 10 1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(3-cyclopropylphényl)-2-[1-méthyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(4-fluoro-3-méthoxyphényl)-2-[1-méthyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 15 - N-(1-benzofur-4-yl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 2-[1-méthyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-phénylacétamide
- N-(3-cyclopropyl-4-fluorophényl)-2-[1-méthyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-
- 20 dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- N-(3-fluoro-2-hydroxyphényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoéthyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one
- 25 - 2-[2-(4-chloro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoéthyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one
- N-(3-éthynyl-4-fluorophényl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acétamide
- 2-[2-(4-hydroxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoéthyl]-6-(morpholin-4-
- 30 yl)pyrimidin-4(3H)-one
- 2-[2-(4,6-difluoro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoéthyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

2

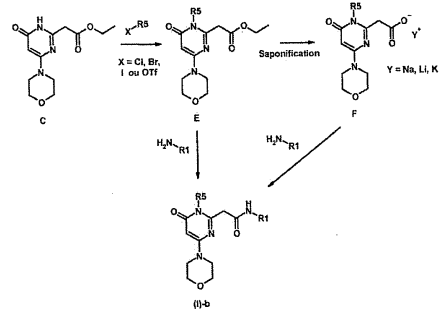
ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

4) Procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis à l'une
5 quelconque des revendications 1 à 3 selon le schéma 1A tel que défini ci-
après.



dans lequel le substituant R1 a les significations indiquées à l'une quelconque
10 des revendications 1 ou 2.

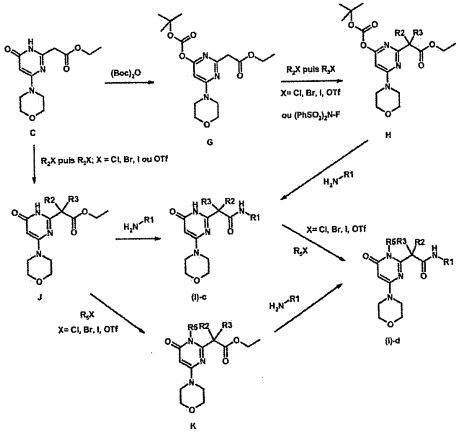
5) Procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3 selon le schéma 1B tel que défini ci-après.



dans lequel les substituants R1 et R5 ont les significations indiquées à l'une quelconque des revendications 1 ou 2.

5 6) Procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3 selon le schéma 1C tel que défini ci-après.





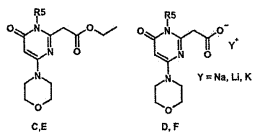
dans lequel les substituants R1, R2, R3 et R5 ont les significations indiquées à l'une quelconque des revendications 1 ou 2.

- 7) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 3, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).
- 8) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 3, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

- 9) Compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des produits de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit ou un prodrug de ce produit et un support pharmaceutiquement acceptable.
- 10) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de cancers.
- 11) Utilisation selon la revendication 10 destinée au traitement de tumeurs solides ou liquides.
- 12) Utilisation selon la revendication 10 ou 11 destinée au traitement de cancers résistant à des agents cytotoxiques.
- 13) Utilisation selon l'une ou plusieurs des revendications 10 à 12 destinée au traitement de tumeurs primaires et/ou de métastases en particulier dans les cancers gastriques, hépatiques, rénaux, ovariens, du colon, de la prostate, de l'endomètre, du poumon (NSCLC et SCLC), les glioblastomes, les cancers de la thyroïde, de la vessie, du sein, dans le mélanome, dans les tumeurs hématopoïétiques lymphoïdes ou myéloïdes, dans les sarcomes, dans les cancers du cerveau, du larynx, du système lymphatique, cancers des os et du pancréas, dans les hamartomes.
- 14) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 3, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers.
- 15) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 3, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers seul ou en association.
- 16) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3 comme inhibiteurs de phosphorylation de AKT(PKB)

236

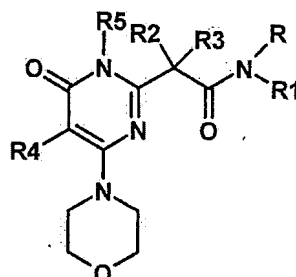
17) A titre de produits industriels nouveaux, les intermédiaires de synthèse de formules C, D, E et F tels que définis à la revendication 4 ci-dessus et rappelés ci-après :



5 dans lesquels R⁵ a la définition indiquée à l'une quelconque des revendications 1 à 2.

WE CLAIM:

1) Compound of formula (I):



in which:

R1 represents an aryl or heteroaryl radical optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and hydroxyl, CN, nitro, -COOH, -COOalk, -NRxRy, -CONRxRy, -NRxCORy, -CORy, -NRxCO₂Rz, alkoxy, phenoxy, alkylthio, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, O-cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl radicals;

the latter alkoxy, phenoxy, alkylthio, alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl radicals being themselves optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and hydroxyl, alkoxy, NRvRw, heterocycloalkyl or heteroaryl radicals;

the aryl and heteroaryl radicals being, in addition, optionally substituted with one or more alkyl and alkoxy radicals, themselves optionally substituted with one or more halogen atoms;

it being possible for the heterocycloalkyl and heteroaryl radicals to additionally contain an oxo radical;

R represents a hydrogen atom or else forms, with R1, a saturated or partially or totally unsaturated 5- or 6-membered ring fused to an aryl or heteroaryl residue and optionally containing one or more other heteroatoms chosen from O, S, N, NH and Nalk, this bicyclic radical being optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from

halogen atoms and CO-NH₂, hydroxyl, alkyl and alkoxy radicals; the latter alkyl radical being itself optionally substituted with a hydroxyl, alkoxy, NH₂, NHalk or N(alk)₂ radical;

R₂ and R₃, which may be identical or different, independently represent a hydrogen atom, a halogen atom or an alkyl radical optionally substituted with one or more halogen atoms;

R₄ represents a hydrogen atom;

R₅ represents a hydrogen atom or an alkyl radical optionally substituted with one or more halogen atoms;

NR_xR_y being such that R_x represents a hydrogen atom or an alkyl radical and R_y represents a hydrogen atom or a cycloalkyl radical or an alkyl radical optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from hydroxyl, alkoxy, NR_vR_w and heterocycloalkyl radicals; or R_x and R_y form, with the nitrogen atom to which they are attached, a cyclic radical containing from 3 to 10 ring members and optionally one or more other heteroatoms chosen from O, S, NH and N-alkyl, this radical being optionally substituted;

NR_vR_w being such that R_v represents a hydrogen atom or an alkyl radical and R_w represents a hydrogen atom or a cycloalkyl radical, CO₂alk, or an alkyl radical optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from hydroxyl, alkoxy and heterocycloalkyl radicals; or R_v and R_w form, with the nitrogen atom to which they are attached, a cyclic radical containing from 3 to 10 ring members and optionally one or more other heteroatoms chosen from O, S, NH and N-alkyl, this cyclic radical being optionally substituted;

the cyclic radicals that R_x and R_y or R_v and R_w, respectively, can form, with the nitrogen atom to which they are attached, being optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and alkyl, hydroxyl, oxo, alkoxy, NH₂, NHalk and N(alk)₂ radicals;

R_z represents the values of R_y except for hydrogen;

R_x, R_y and R_z in the -NR_xCOR_y, -COR_y and NR_xCO₂R_z radicals being chosen from the meanings indicated above for R_x, R_y and R_z;

all the above alkyl (alk), alkoxy and alkylthio radicals being linear or branched and containing from 1 to 6 carbon atoms; and

racemic, enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms thereof.

2) Compound of formula (I) as defined in Claim 1, in which:

R₁ represents a phenyl, pyridine, thienyl, benzoxazolyl, benzofuryl, indazolyl, indolyl, benzothienyl, benzimidazolyl, benzoxazinyl or tetrahydroquinolyl radical, optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and CN, nitro, -COOH, -COOalk, -NR_xR_y, alkoxy, alkyl, alkynyl and cycloalkyl radicals;

the latter alkoxy, alkyl and alkynyl radicals being themselves optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and hydroxyl, alkoxy, NR_vR_w, piperidyl, pyrrolidinyl or heteroaryl radicals;

the phenyl and heteroaryl radicals being, in addition, optionally substituted with one or more alkyl and alkoxy radicals;

R represents a hydrogen atom or else forms, with a benzoxazinyl, dihydroindolyl, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl or dihydropyrrolopyridyl ring, these rings being optionally substituted with one or more radicals, which may be identical or different, chosen from halogen atoms and CO-NH₂, hydroxyl, alkyl and alkoxy radicals;

the latter alkyl radical being itself optionally substituted with a hydroxyl, alkoxy, NH₂, NHalk or N(alk)₂ radical;

R₂ and R₃, which may be identical or different, independently represent a hydrogen atom, a fluorine atom or an alkyl radical;

R4 represents a hydrogen atom;

R5 represents a hydrogen atom or an alkyl radical;

NR_xR_y being such that R_x represents a hydrogen atom or an alkyl radical and R_y represents a hydrogen atom or an alkyl radical; or R_x and R_y form, with the nitrogen atom to which they are attached, a cyclic radical containing from 3 to 10 ring members and optionally one or more other heteroatoms chosen from O, S, NH and N-alkyl, this cyclic radical being optionally substituted;

NR_vR_w being such that R_v represents a hydrogen atom or an alkyl radical and R_w represents a hydrogen atom or an alkyl radical;

all the above alkyl (alk) and alkoxy radicals being linear or branched and containing from 1 to 6 carbon atoms; and

racemic, enantiomeric and diastereoisomeric isomer forms thereof.

3) Compound of formula (I) as defined in either one of Claims 1 and 2, corresponding to the following formulae:

- 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-phenylacetamide

- N-(4-fluorophenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(3-chlorophenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-[3-(dimethylamino)phenyl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(2,4-difluorophenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(3,4-difluorophenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-(thiophen-3-

yl)acetamide

- N-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(2-fluorophenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(2-methylphenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(2-methoxyphenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(2,3-difluorophenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(3,5-difluorophenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(3-fluorophenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(4-chlorophenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(3-methoxyphenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

- N-(3-bromophenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-[3-(2-methylpropan-2-yl)phenyl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- methyl 3-({[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetyl}amino)benzoate

- 3-({[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetyl}amino)benzoic

acid

- 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-[3-(propan-2-yl)phenyl]acetamide
 - N-(3-methylphenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide
 - N-(3-cyano-4-fluorophenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide
 - N-(1H-indazol-6-yl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide
 - N-(3-cyanophenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide
 - N-(5-fluoropyridin-2-yl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide
 - N-(4-fluoro-3-methylphenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide
 - N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide
 - 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-(pyridin-3-yl)acetamide
 - N-(4-fluoro-2-methylphenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide
 - N-(3-hydroxyphenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide
 - N-(3-bromo-4-fluorophenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide
 - 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-(3,4,5-trifluorophenyl)acetamide
 - N-[4-fluoro-3-(hydroxymethyl)phenyl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-
-

dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(3-cyclopropylephenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(2-hydroxyphenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-[3-(difluoromethoxy)phenyl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]propanamide

- N-(2,3-dimethylphenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(2-fluoro-3-methylphenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(1,3-benzoxazol-4-yl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]acetamide

- 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-[3-(propan-2-yloxy)phenyl]acetamide

- N-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- 2-methylpropan-2-yl {2-[3-({4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl}acetyl)amino)phenyl]ethyl}carbamate

- N-[4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(3-ethynylphenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-[3-(cyclopentyloxy)phenyl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-

dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(4-fluoro-2-hydroxyphenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- 2-[2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- N-(3-cyclopropyl-4-fluorophenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-(2,3,4-trifluorophenyl)acetamide

- N-[4-fluoro-3-(trifluoromethoxy)phenyl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-[3-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(3-iodophenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- methyl 2-fluoro-5-({[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetyl}amino)benzoate

- N-(3-ethoxyphenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(2,4-difluoro-3-methoxyphenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-(2,4,5-trifluorophenyl)acetamide

- N-(3,5-dichloro-4-fluorophenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- 2-[2-(2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-2-oxoethyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- N-(4-fluoro-3-nitrophenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-

2-yl]acetamide

- 2-fluoro-5-([4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetyl)amino)benzoic acid
 - N-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide
 - N-(2-bromo-4-fluorophenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide
 - N-(4-fluorophenyl)-2-[1-methyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide
 - N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-2-[1-methyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide
 - N-(3-bromophenyl)-2-[1-methyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide
 - 2-[1-ethyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-(4-fluorophenyl)acetamide
 - N-(1H-indol-4-yl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide
 - N-(4-fluorophenyl)-3-methyl-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]butanamide
 - N-[4-fluoro-3-(methoxymethyl)phenyl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide
 - N-(4-fluoro-3-iodophenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide
 - 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]acetamide
 - N-[3-(difluoromethyl)-4-fluorophenyl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide
 - 2,2-difluoro-N-(4-fluorophenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-
-

dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(3,4-difluorophenyl)-2-[1-methyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- 2-[2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl]-3-methyl-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- N-(3-bromo-4-fluorophenyl)-2-[1-methyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-[4-fluoro-3-(hydroxymethyl)phenyl]-2-[1-methyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(3-cyclopropylphenyl)-2-[1-methyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)-2-[1-methyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(1-benzofur-4-yl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- 2-[1-methyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-phenylacetamide

- N-(3-cyclopropyl-4-fluorophenyl)-2-[1-methyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(3-fluoro-2-hydroxyphenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- 2-[2-(4-chloro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- N-(3-ethynyl-4-fluorophenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- 2-[2-(4-hydroxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl]-6-(morpholin-4-

yl)pyrimidin-4(3H)-one

- 2-[2-(4,6-difluoro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- N-(4-fluoro-3-iodophenyl)-2-(1-methyl-4-morpholin-4-yl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)acetamide

- 2-[2-(4,5-difluoro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- 2-[2-(6-fluoro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- 2-[2-(2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- N-[3-(difluoromethyl)-4-fluorophenyl]-2-[1-methyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- 2-[1-methyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-(3,4,5-trifluorophenyl)acetamide

- N-(1-methyl-1H-indol-4-yl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- 2-[2-(4-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- 2-[2-(3-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl]-3-methyl-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- 2-[2-(5-fluoro-2,3-dihydroindol-1-yl)-2-oxoethyl]-6-morpholin-4-yl-3H-pyrimidin-4-one

- 2-[2-(4-chloro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl]-3-methyl-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- N-(1-benzothiophen-4-yl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-

2-yl]acetamide

- 2-{2-[2-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-2-oxoethyl}-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-{2-[2-(piperidin-1-yl)ethoxy]phenyl}acetamide

- N-[2-(2-methoxyethoxy)phenyl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- 2-[2-(4-hydroxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl]-3-methyl-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- 2-[2-(4-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl]-3-methyl-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- 2-[2-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-oxoethyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-{2-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]phenyl}acetamide

- 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-[2-(pyridin-3-ylmethoxy)phenyl]acetamide

- 3-methyl-2-[2-(4-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- 2-(2-{3-[(dimethylamino)methyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-2-oxoethyl)-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- 2-[2-(4-bromo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl]-3-methyl-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- 2-{2-[(2S)-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-2-oxoethyl}-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- 2-{2-[(2R)-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-2-oxoethyl}-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- 3-methyl-2-[2-(3-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl]-6-(morpholin-

- 4-yl)pyrimidin-4(3H)-one
- 2-{2-[2-(methoxymethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-2-oxoethyl}-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one
 - 2-[2-(4-ethoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one
 - 1-[[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetyl]-2,3-dihydro-1H-indole-2-carboxamide
 - 3-methyl-2-[2-(2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one
 - 2-[2-(6-fluoro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl]-3-methyl-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one
 - 2-{2-[(3S)-3-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-2-oxoethyl}-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one
 - 2-{2-[(3R)-3-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-2-oxoethyl}-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one
 - 2-[2-(5,6-difluoro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl]-3-methyl-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one
 - 2-[2-(4,5-difluoro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl]-3-methyl-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one
 - 2-[2-(1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-2-oxoethyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one
 - N-(1-benzothiophen-4-yl)-2-[1-methyl-4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide
 - 2-[2-(5-chloro-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)-2-oxoethyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one
 - 2-{2-[4-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-2-oxoethyl}-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one
 - N-[4-fluoro-2-(piperidin-4-ylmethoxy)phenyl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-

dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- 2-[2-(5-chloro-2,3-dihydroindol-1-yl)-2-oxoethyl]-6-morpholin-4-yl-3H-pyrimidin-4-one

- 2-[2-(4-bromo-2,3-dihydroindol-1-yl)-2-oxoethyl]-6-morpholin-4-yl-3H-pyrimidin-4-one

- 2-(2-((3S)-3-[(dimethylamino)methyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl)-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- 2-(2-((3R)-3-[(dimethylamino)methyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl)-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- N-[4-fluoro-2-(2-methoxyethoxy)phenyl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(1H-benzimidazol-4-yl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- methyl 2-hydroxy-3-([4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetyl)amino)benzoate

- 2-[2-(4-methoxy-2,3-dihydroindol-1-yl)-2-oxoethyl]-6-morpholin-4-yl-3H-pyrimidin-4-one

- N-(3-bromo-2-hydroxyphenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- N-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-8-yl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide

- methyl 5-fluoro-2-([4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetyl)amino)benzoate

- 2-(2-{3-[(diethylamino)methyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-2-oxoethyl)-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

- 2-[2-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-2-oxoethyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one

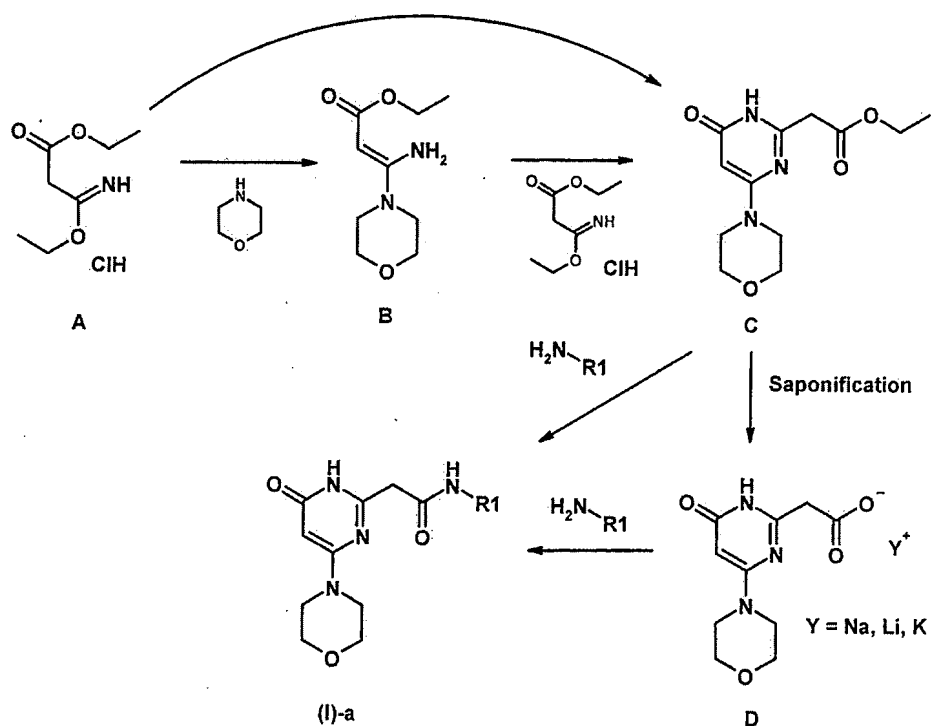
- 2-[2-(5,6-difluoro-2,3-dihydroindol-1-yl)-2-oxoethyl]-6-morpholin-4-yl-3H-

pyrimidin-4-one

- 2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-yl)acetamide
- 2-[2-(8-chloro-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-2-oxoethyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one
- N-(2-hydroxy-3-methylphenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide
- N-(2-hydroxy-3-nitrophenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide
- N-(3-cyano-2-hydroxyphenyl)-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide
- N-[2-hydroxy-3-(trifluoromethyl)phenyl]-2-[4-(morpholin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]acetamide
- 2-[2-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoethyl]-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4(3H)-one.

4) Process for preparing the compound of formula (I) as defined in any one of Claims 1 to 3, according to scheme 1A as defined hereinafter:

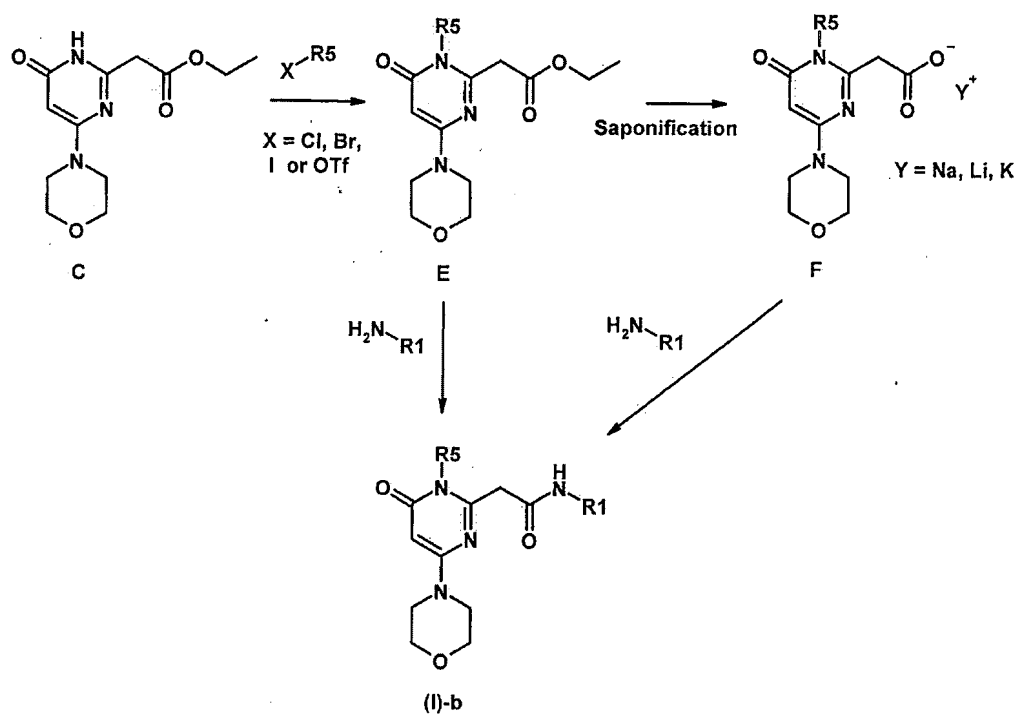
Scheme 1A:



in which the substituent R1 has the meanings indicated in either one of Claims 1 and 2.

5) Process for preparing the compound of formula (I) as defined in any one of Claims 1 to 3, according to scheme 1B as defined hereinafter:

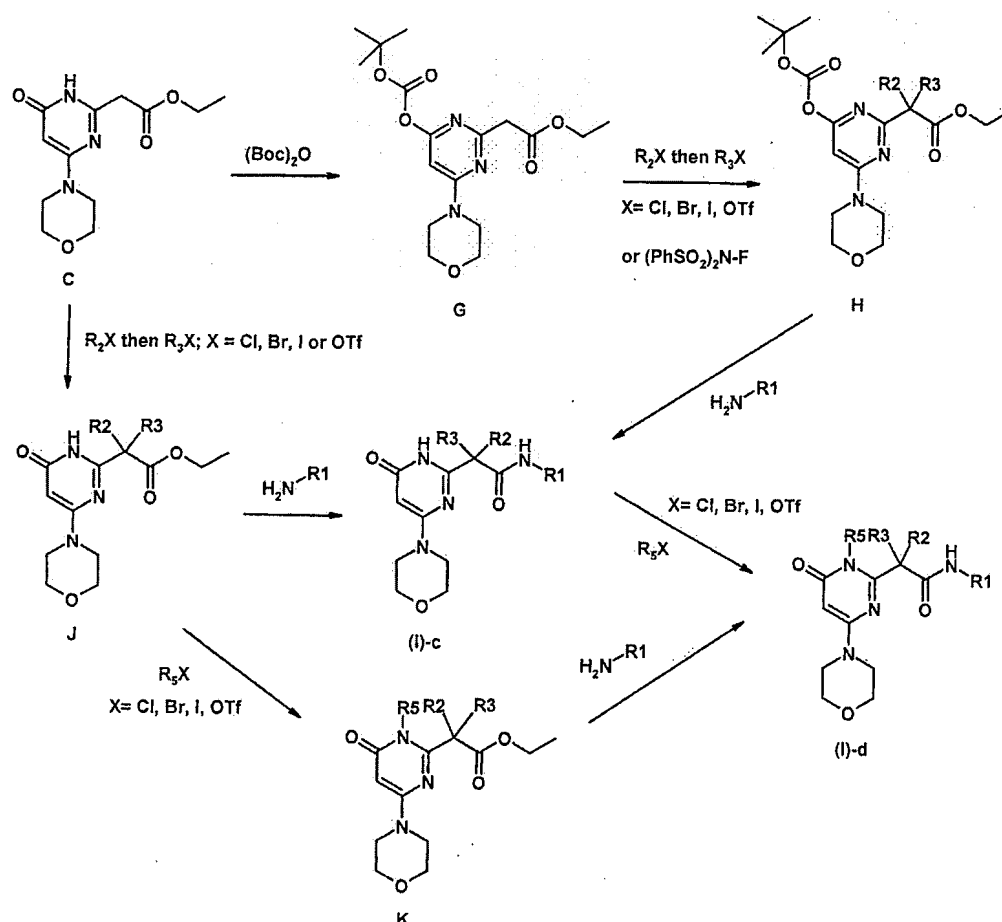
Scheme 1B:



in which the substituents $R1$ and $R5$ have the meanings indicated in either one of Claims 1 and 2.

6) Process for preparing the compound of formula (I) as defined in any one of Claims 1 to 3 according to scheme 1C as defined hereinafter:

Scheme 1C:



in which the substituents R1, R2, R3 and R5 have the meanings indicated in either one of Claims 1 and 2.

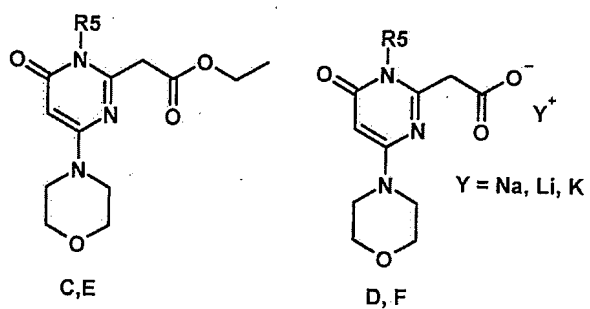
7) As medicament, the compound of formula (I) as defined in any one of Claims 1 to 3.

8) As medicament, the compound of formula (I) as defined in Claim 3.

9) Pharmaceutical composition containing, as active ingredient, at least one of the compound of formula (I) as defined in any one of Claims 1 to 3.

- 10) Compound of formula (I) as defined in any one of Claims 1 to 3, for its use in the treatment of cancers.
- 11) Compound of formula (1) as defined in any one of Claims 1 to 3, for its use in the treatment of solid or liquid tumours.
- 12) Compound of formula (1) as defined in any one of Claims 1 to 3, for its use in the treatment of cancers resistant to cytotoxic agents.
- 13) Compound of formula (1) as defined in any one of Claims 1 to 3, for its use in the treatment of primary tumours and/or of metastases, in particular in gastric, hepatic, renal, ovarian, colon, prostate, endometrial and lung (NSCLC and SCLC) cancers, glioblastomas, thyroid, bladder and breast cancers, in melanoma, in lymphoid or myeloid hematopoietic tumours, in sarcomas, in brain, larynx and lymphatic system cancers, bone and pancreatic cancers, and in hamartomas.
- 14) Compound of formula (I) as defined in any one of Claims 1 to 3, for its use in cancer chemotherapy.
- 15) Compound of formula (I) as defined in any one of Claims 1 to 3, for its use in cancer chemotherapy, alone or in combination.
- 16) Compound of formula (I) as defined in any one of Claims 1 to 3, as inhibitor of AKT (PKB) phosphorylation.

17) As novel compound, the synthesis intermediate of formulae C, D, E or F as defined in Claim 4 above and recalled below:



in which R5 has the definition indicated in either one of Claims 1 and 2.