



No. 11-180700-00000-0000

Fecha: 2011-12-29 11:56:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION Folios: 255

Act. 411 PRESENTACION Folios: 255



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO NUEVOS DERIVADOS DE (6-OXO-1,6-DIHTDRO-PIRIMIDIN-2-IL) -
AMIDA, SU PREPARACION Y SU UTILIZACION FARMACEUTICA COMO
INHIBIDORES DE FOSFORILACION DE AKT (PKB)

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE SANOFT

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-180700- -00000-0000

Fecha: 2011-12-29 11:56:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 255

Act. 411 PRESENTACION Folios: 257

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SANOFI**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.

Dirección: 174 avenue de France,
F-75013, Paris,
Francia

Domicilio: Paris
Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Jean-Christophe CARRY**
c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
F-75013 Paris,
Francia

3. **Frank HALLEY**
c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
F-75013 Paris,
Francia

5. **Laurent SCHIO**
c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
F-75013 Paris,
Francia

2. **Victor CERTAL**
c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
F-75013 Paris,
Francia

4. **Karl Andreas KARLSSON**
c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
F-75013 Paris,
Francia

6. **Fabienne THOMPSON**
c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
F-75013 Paris,
Francia

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/FR2010/051375 Fecha: 01 de julio de 2010
Publicación Internacional No. WO 2011/001114 A1 Fecha: 06 de enero de 2011

6

Título (54)
NUEVOS DERIVADOS DE (6-OXO-1,6-DIHIDRO-PIRIMIDIN-2-IL)-AMIDA, SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN FARMACÉUTICA COMO INHIBIDORES DE FOSFORILACIÓN DE AKT(PKB)

7

Clasificación Internacional (51) C07D 239/036

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR
US
FR

(32) Fecha

02 de julio de 2009
10 de septiembre de 2009
09 de octubre de 2009

(31) Número de Solicitud

0903239
61/241,100
0957070

9

Comprobante de pago No.: 11-126463**Fecha: 28 de diciembre de 2011****Comprobante de pago No.: 11-122627****Fecha: 16 de diciembre de 2011****Comprobante de pago No.: 11-125062****Fecha: 23 de diciembre de 2011**

10

Anexos:☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.

☒

Comprobante de pago por 7 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$189.000.oo.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒Poder, si fuere el caso de **SANOFI**.☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☐

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒

Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2011/001114 A1

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☐

Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐

Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☒

Arte final 12x12

☐

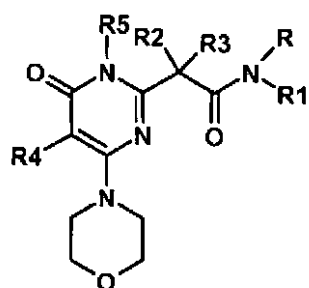
De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



(I)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

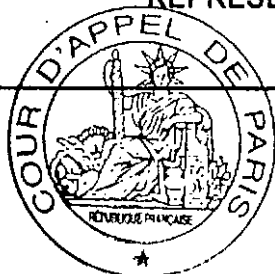
DOCUMENTOS ANEXOS

1.  Publicación Internacional WO 2011/001114 A1
Descripción:
Páginas 213 en español
Reivindicaciones: Número 17
2.  **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
3.  **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la anotación del cambio de nombre de la sociedad solicitante de SANOFI-AVENTIS a SANOFI.
4.  Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF-
ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI

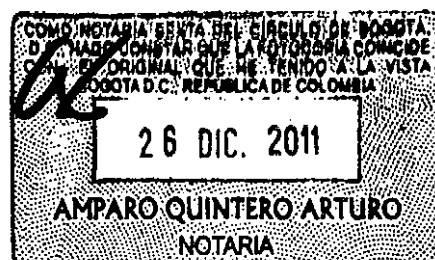
domiciliado (s) en/of 174, avenue de France, 75013 Paris, France

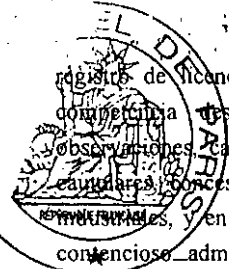
por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary





registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos comerciales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 9th of May 2011

en/in Paris

for/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration

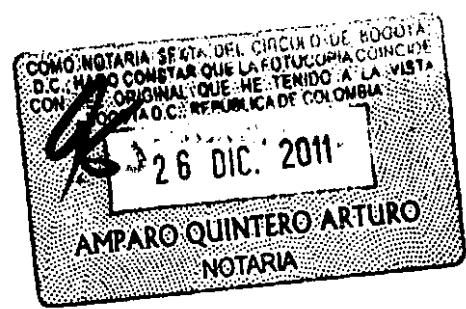
SANOFI
174, avenue de France
75013 PARIS - France
395 030 844 RCS PARIS

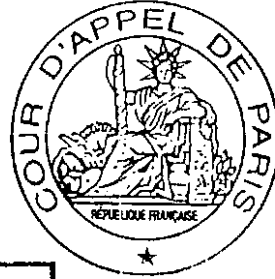
Firma

Signature

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de M^{me} **Josiane MERLIER**.

apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M. BILLY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

24 JUIN 2011

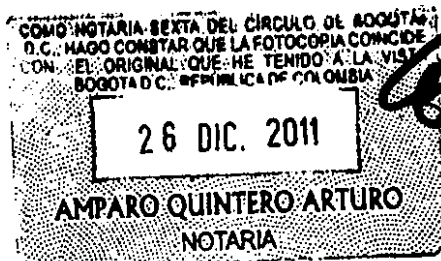
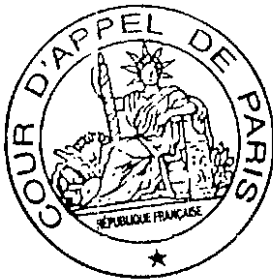
6. le

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris, [Signature]

8. sous n° 45089

9. Sceau : Jean MARTIN
Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



BAILLY POMMERY CAURO

Notaires

Successeurs de Maîtres BAILLY et BUCAILLE

30, rue La Boétie – 75008 PARIS

☎ 01.53.53.53.00 - Fax 01.53.53.53.01

Dossier suivi par / Matter followed by Mr Michaël FREDIER
Tél direct: 01 53 53 53 18 / Fax: 01 53 53 53 01
E-Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

Expediente seguido por D. Michaël FREDIER
Tel. directo: 01 53 53 53 00 / Fax: 01 53 53 53 01
Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

NOTARY'S CERTIFICATE

I, the undersigned, Me Antoine BAILLY, Notary Public in the firm of notaries « BAILLY-POMMERY-CAURO » holding office as Notary Public at 30, rue la Boétie, Paris (8th district).

HEREBY CERTIFY THAT:

I. SANOFI is a French company registered in the Paris Trade and Companies Register under the number 395 030 844, having its registered office at 174 avenue de France, Paris (75013), and has been validly incorporated in accordance with French laws.

II. Mrs Josiane MERLIER is well known to me and is the person who signed the preceding document.

III. Mrs Josiane MERLIER, in her capacity as Director, Patent Administration, has sufficient powers of representation and is duly qualified to sign and represent SANOFI for the purposes of the preceding document.

Done in PARIS,
On June 24, 2011



Métro : Miromesnil – Parkings publics : 163 ou 164 Boulevard Haussmann, ou Rond-point des Champs Elysées.
Membre d'une association agréée. Le règlement des honoraires par chèque est accepté.
RCS PARIS n° D 323 377 390

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, don Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional «BAILLY-POMMERY-CAURO», titular de la Notaría de París (Distrito 8) sita en 30, rue la Boétie.

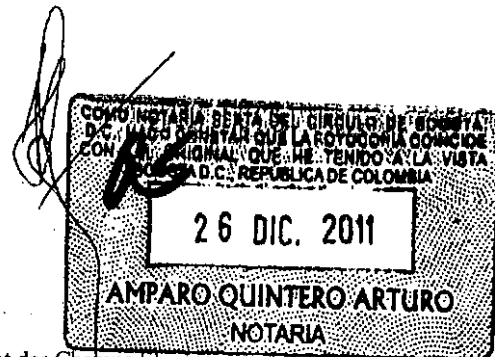
CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

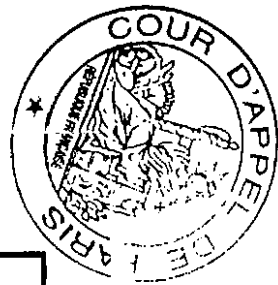
I. SANOFI es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de PARÍS con el N° 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;

II. Conozco a D^a Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;

III. D^a Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente.

Hecho en PARÍS,
El 24 de junio 2011





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par. M. BAILLY

3. agissant en qualité de. Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de. Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le. 24 JUIN 2011

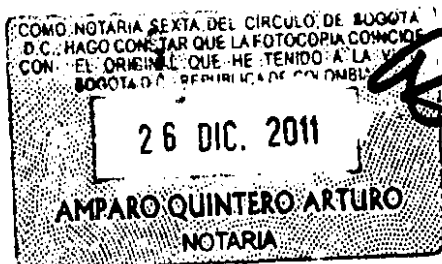
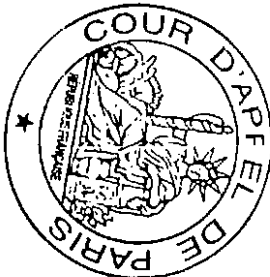
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 45086

9. Sceau :

10. Signature : Jean MARTIN
Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª. NO. 72-35

Bogotá 8 - Colombia

REPRESENTACIÓN Y PODER

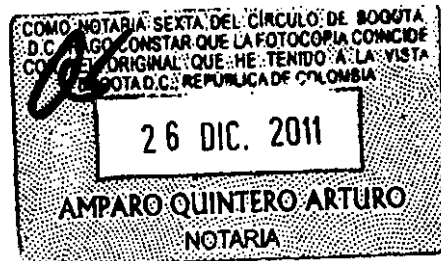
Yo (nosotros) abajo firmado(s)

SANOFIDomiciliado(s) en 174, avenue de France, 75013 París, Francia

Por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa 65794, domiciliados en la carrera 4ª. No. 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o. del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y se tratará de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, unos y otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de inversión, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contenciosos administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar,

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
 Traductora e intérprete oficial
 Resolución 133 del 30/01/1992



9

admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy **9 de mayo de 2011 en París**

(Firma ilegible)

Por Josiane MERLIER
Director, Administración de Patente

Sello de SANOFI
174, avenue de France
75013 PARÍS – Francia
395 030 844 RCS PARÍS

El suscrito Notario Antoine BAILLY, Notario en París, certifica materialmente la firma de la Señora Josiane MERLIER colocada en este documento.

Esta certificación no comprende ninguna verificación de la exactitud de los hechos y de los actos mencionados en este documento.

(Firma ilegible)

APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaría**

CERTIFICADO

5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45089**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

“La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido”.

Traducción oficial No. 784/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.



BAILLY POMMERY CAURO

Notarios

Sucesores de los Notarios BAILLY y BUCAILLE

30, rue de la Boétie – 75008 PARÍS

☎ 01.53.53.53.00 – Fax: 01.53.53.53.01

Expediente seguido por D. Michael FREDIER

Teléfono directo: 01 53 53 53 00 / fax 01 53 53 53 01

Mai : michael.fredier.75018@paris.notaires.fr**CERTIFICADO NOTARIAL**

El abajo firmante, Notario Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional BAILLY-POMMERY-CAURO, titular de la notaria de París (Distrito 8), sita en 30 rue la Boétie, París 8.

CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

- I. SANOFI, es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de París con el No. 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 Avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;
- II. Conozco a Doña Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;
- III. Doña Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente,

Hecho en París,

El 24 de junio de 2011

(Firma ilegible)

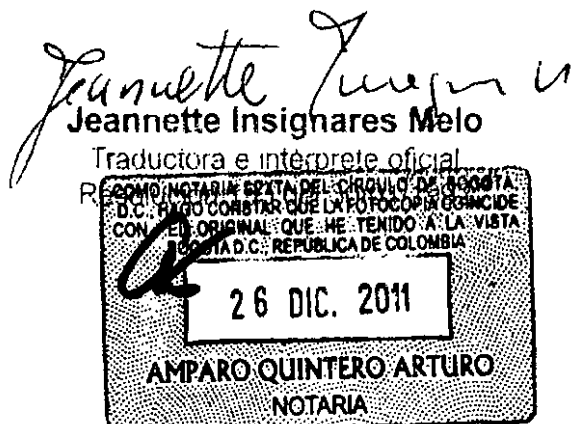
(Firma ilegible)

Miembro de una asociación autorizada. Se acepta el pago con cheque
RCS París No. D 323 377 390

APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaría**



CERTIFICADO

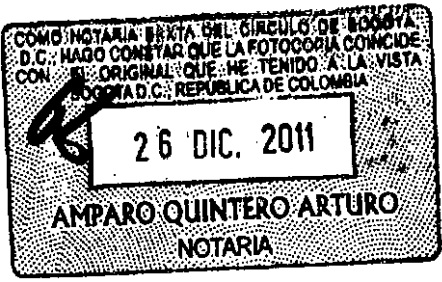
- 5. En: **París**
- 6. El: **24 de junio de 2011**
- 7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
- 8. No: **45086**
- 9. Sello/Estampilla:
- 10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

“La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido”.

Traducción oficial No. 786/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e interprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

082590

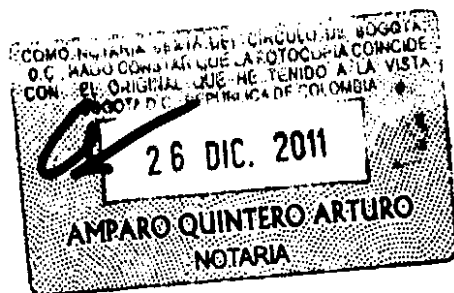
conforme *insign*

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEADO
AS FUNDACIONES INDIAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2011 JUL 19 A 10:01

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
6 janvier 2011 (06.01.2011)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2011/001114 A1

(51) Classification Internationale des brevets :

C07D 239/36 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) C07D 239/47 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) C07D 403/06 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) C07D 403/10 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01) C07D 413/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2010/051375

(22) Date de dépôt international :

1 juillet 2010 (01.07.2010)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0903239 2 juillet 2009 (02.07.2009) FR
61/241,100 10 septembre 2009 (10.09.2009) US
0957070 9 octobre 2009 (09.10.2009) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : CARRY,
Jean-Christophe [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013
Paris (FR). CERTAL, Victor [FR/FR]; c/o Sanofi-
Aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France,

F-75013 Paris (FR). HALLEY, Frank [FR/FR]; c/o
Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 Avenue de
France, F-75013 Paris (FR). KARLSSON, Karl Andreas
[SE/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174
Avenue de France, F-75013 Paris (FR). SCHIO, Laurent
[FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174
Avenue de France, F-75013 Paris (FR). THOMPSON,
Fabienne [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département
Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : BOURGOUIN-MULLER, Alessandra; c/
o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

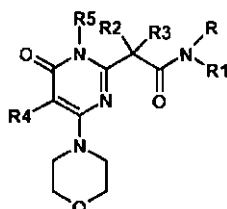
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : NOVEL (6-OXO-1, 6-DIHYDRO-PYRIMIDIN-2-YL)-AMIDE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF, AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF AS AKT(PKB) PHOSPHORYLATION INHIBITORS

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE (6-OXO-1,6-DIHYDRO-PYRIMIDIN-2-YL)-AMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION PHARMACEUTIQUE COMME INHIBITEURS DE PHOSPHORYLATION D'AKT(PKB)



(I)

(57) Abstract : The invention relates to the novel materials of formula (I), where: R1 is an optionally substituted aryl or heteroaryl; R is an H or, when formed with R1, a 5- or 6-member ring fused with an aryl or heteroaryl group optionally containing one or more of O, S, N, NH, and Nalk, being optionally substituted; R2 and R3 are, independently, an H, Hal, or alkyl optionally substituted by one or more Hal; R4 is H; and R5 is an H or alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms. Said materials being in any isomeric form and the salts thereof, and are intended for drugs, particularly AKT(PKB) phosphorylation inhibitors.

(57) Abrégé : L'invention concerne les nouveaux produits de formule (I): dans laquelle R1 représente aryle ou hétéroaryle éventuellement substitués; R représente H ou bien forme avec R1 un cycle à 5 ou 6 chaînons fusionné à un reste aryle ou hétéroaryle renfermant éventuellement un ou plusieurs O, S, N, NH et Nalk, étant éventuellement substitué; R2, R3 représentent indépendamment H, Hal ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs Hal; R4 représente H; R5 représente un H ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène; ces produits étant sous toutes les formes isomères et les sels, à titre de médicaments notamment comme inhibiteurs de phosphorylation d'AKT(PKB).

WO 2011/001114 A1EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, **Publiée :**

LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK,

SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,

GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

**NUEVOS DERIVADOS DE (6-OXO-1,6-DIHIDRO-PIRIMIDIN-2-IL)-AMIDA,
SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN FARMACÉUTICA COMO
INHIBIDORES DE FOSFORILACIÓN DE AKT(PKB)**

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos químicos (6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-amida), derivados de pirimidinonas, a su procedimiento de preparación, a los nuevos intermediarios obtenidos, a su aplicación como medicamentos, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a la nueva utilización de dichos derivados.

10 La presente invención se refiere así igualmente a la utilización de dichos derivados para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del ser humano.

 Más particularmente, la invención se refiere a nuevos derivados de pirimidinonas y a su utilización farmacéutica para la prevención y el
15 tratamiento de afecciones que pueden ser moduladas por la inhibición de la vía PI3K/AKT/mTOR. AKT es un actor clave en esta vía de señalización. Un nivel elevado de fosforilación de AKT es el marcador de la activación de la vía que se encuentra en numerosos cánceres humanos.

 Los productos de la presente invención pueden utilizarse así principalmente
20 para la prevención o el tratamiento de afecciones que pueden ser moduladas por la inhibición de la fosforilación de AKT (P-AKT). La inhibición de P-AKT puede obtenerse principalmente por la inhibición de la vía PI3K/AKT/mTOR, y en particular, por la inhibición de quinasas que pertenecen a esta vía como los receptores con actividad tirosina quinasa tales como EGFR, IGFR, ErbB2,
25 la proteína quinasa-1 dependiente de 3'-fosfoinosítidos (PDK1), la fosfoinosítido quinasa PI3K, la serina-treonina quinasa AKT, la quinasa mTOR.

 La inhibición y la regulación de la vía PI3K/AKT/mTOR constituye principalmente un nuevo y potente mecanismo de acción para el tratamiento
30 de un gran número de enfermedades cancerosas incluyendo los tumores sólidos y líquidos.

Dichas afecciones que pueden tratar los productos de la presente solicitud son los tumores humanos sólidos o líquidos.

Papel de la vía PI3K/AKT/mTOR

La vía de señalización PI3K/AKT/mTOR es una red compleja que regula múltiples funciones celulares, como el crecimiento, supervivencia, proliferación y motilidad celulares, que son procesos claves de la tumorigénesis.

Esta vía de señalización es una diana importante en el tratamiento del cáncer porque la mayor parte de sus efectores están alterados en los tumores humanos. Los principales efectores que contribuyen a la activación de la vía son i) oncogenes tales como ErbB1 (EGFR), ErbB2 (HER2), PIK3CA y AKT activados por mutación, amplificación o sobreexpresión ; ii) deficiencia en genes supresores de tumores tales como PTEN, TSC1/2, LKB y PML que se inactivan por mutaciones o deleciones (Jiang L-Z & Liu L-Z, Biochim Biophys Acta, 2008, 1784 :150 ; Vivanco I & Sawyers CL, 2002, Nat Rev Cancer, 2 :489 ; Cully M et al., Nature Rev. Cancer, 2006, 6 :184).

La activación de los oncogenes de esta vía de señalización se encuentra en numerosas enfermedades cancerosas humanas.

- las mutaciones activadoras de PIK3CA están presentes en 15-30% de los cánceres de colon, de mama, del endometrio, del hígado, de ovario y de la próstata (TL Yuan y LC Cantley, Oncogene, 2008, 27:5497; Y. Samuels et al. Science, 2004, 304:554; KE. Bachman et al. Cancer Biol Ther, 2004, 3:772; DA Levine et al. Clin Canc Res. 2005, 11:2875; C. Hartmann et al. Acta Neuropathol. 2005, 109:639).
- las amplificaciones, mutaciones activadoras y sobreexpresiones de RTK tales como EGFR y HER2 en los cánceres de cerebro, de mama y de pulmón (NSCLC)
- la amplificación y la sobreexpresión activadora de AKT en los cánceres de cerebro, de pulmón (NSCLC), de mama, de riñón, de ovario y de páncreas (Testa JR. y Bellacosa A., Proct. Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98:10983 ; Cheng et al., Proct. Natl. Acad. Sci. USA 1992, 89: 9267 ; Bellacosa et al., Int. J. Cancer, 1995, 64:280 ;

Cheng et al., Proct. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93 :3636 ; Yuan et al., Oncogene, 2000, 19 :2324).

La deficiencia de genes supresores de tumores de esta vía de señalización se encuentra igualmente en numerosas enfermedades cancerosas humanas:

- 5 o la delección de *PTEN* en 50% de los cánceres de pulmón (NSCLC), de hígado, de riñón, de la próstata, de mama, de cerebro, de páncreas, del endometrio y de colon (Maxwell GL et al. Canc. Res. 1998, 58 :2500 ; Zhou X-P et al. Amer. J. Pathol., 2002, 161 :439 ; Endersby R & Baker SJ, Oncogene, 2008, 27 :5416 ; Li et al. Science, 1997, 10 275:1943; Steack PA et al., Nat. Genet., 1997, 15 :356)
- o las mutaciones de *TSC1/2* en más de 50% de las esclerosis tuberosas
- o las mutaciones o delecciones de *LKB1* (o *STK11*) que predisponen a los cánceres del tracto gastro-intestinal y al cáncer de páncreas y que se encuentran en particular en 10-38% de los adenocarcinomas de 15 pulmón (Shah U. et al. Cancer Res. 2008, 68 :3562)
- o las modificaciones de *PML* principalmente por translocación en los tumores humanos (Gurrieri C et al, J. Natl Cancer Inst. 2004, 96 :269).

Además, esta vía de señalización es un factor importante de la resistencia a la quimioterapia, radioterapia y terapias dirigidas tales como los inhibidores 20 de EGFR y HER2 por ejemplo (C. Sawyers et al. Nat Rev 2002).

Papel de AKT

AKT (proteína quinasa B ; PKB) es una serina-treonina quinasa que ocupa un lugar central en una de las principales vías de señalización celular, la vía PI3K/AKT. AKT está implicada principalmente en el crecimiento, proliferación 25 y supervivencia de las células tumorales. La activación de AKT se hace en dos etapas (i) por fosforilación de la treonina 308 (P-T308) por PDK1 y (2) por fosforilación de la serina 473 (P-S473) por mTORC2 (o complejo mTOR-Rictor), lo que resulta en una activación total. AKT a su vez regula un gran número de proteínas como mTOR (diana de mamíferos de Rapamicina), 30 BAD, GSK3, p21, p27, FOXO o FKHL1 (Manning BD & Cantley LC, Cell, 2007 129 :1261). La activación de AKT estimula la internalización de los nutrientes, lo que desencadena un proceso de metabolización anabólica

que mantiene el crecimiento y la proliferación celular. En particular, AKT controla el inicio de la síntesis proteica a través de una cascada de interacciones que procede mediante TSC1/2 (complejo de esclerosis tuberosa), Rheb, y TOR para desembocar en dos dianas críticas de la vía de señalización, p70S6K y 4EBP. AKT induce igualmente una fosforilación inhibidora del factor de transcripción Forkhead y la inactivación de GSK3 β que dan lugar a la inhibición de la apoptosis y a la progresión del ciclo celular (Franke TF, Oncogene, 2008, 27 :6473). AKT es, por lo tanto, una diana para la terapia anticancerosa y la inhibición de la activación de AKT por la inhibición de su fosforilación puede inducir la apoptosis de las células malignas y por lo mismo presentar un tratamiento para el cáncer.

Los receptores con actividad tirosina quinasa como IGF1R

Los niveles anormalmente elevados de la actividad proteína quinasa se han implicado en numerosas enfermedades que resultan de funciones celulares anormales. Esto puede provenir bien directa o bien indirectamente, de una disfunción de los mecanismos de control de la actividad quinasa, asociada por ejemplo a una mutación, una sobreexpresión o una activación inapropiada de la enzima, o de una sobre o subproducción de citoquinas o de los factores de crecimiento, igualmente implicados en la transducción de las señales anteriores o posteriores a las quinasas. En todos estos casos, una inhibición selectiva de la acción de las quinasas permite esperar un efecto beneficioso.

El receptor de tipo 1 del factor de crecimiento semejante a insulina (IGF-I-R) es un receptor transmembrana con actividad tirosina quinasa que se une en primer lugar a IGF-I pero también a IGF-II y a la insulina con una afinidad más débil. La unión de IGF1 a su receptor origina una oligomerización del receptor, la activación de la tirosina quinasa, la autofosforilación intermolecular y la fosforilación de sustratos celulares (sustratos principales : IRS1 y Shc). El receptor activado por su ligando induce una actividad mitogénica en las células normales. Sin embargo, IGF-I-R tiene un papel importante en el crecimiento denominado anormal.

Varios informes clínicos subrayan la importante función de la vía IGF-I en el desarrollo de los cánceres humanos :

IGF-I-R se encuentra a menudo sobreexpresado en numerosos tipos de tumores (mama, colon, pulmón, sarcoma, próstata, mieloma múltiple) y su presencia se asocia a menudo a un fenotipo más agresivo.

Concentraciones elevadas de IGF1 circulando se correlacionan de forma importante con un riesgo de cáncer de próstata, pulmón y mama.

Además, se ha documentado extensamente que IGF-I-R es necesario para establecer y mantener el fenotipo transformado tanto in vitro como in vivo [Baserga R., Exp. Cell. Res., 1999, 253, páginas 1-6]. La actividad quinasa de IGF-I-R es esencial para la actividad de transformación de varios oncogenes: EGFR, PDGFR, el antígeno T grande del virus SV40, Ras activado, Raf y v-Src. La expresión de IGF-I-R en los fibroblastos normales induce un fenotipo neoplásico, que puede conllevar a continuación la formación de un tumor in vivo. La expresión de IGF-I-R desempeña una función importante en el crecimiento independiente del sustrato. Se ha mostrado igualmente que IGF-I-R es un protector de la apoptosis inducida por quimioterapia, radiación y apoptosis inducida por citoquinas. Además, la inhibición del IGF-I-R endógena por un dominante negativo, la formación de una triple hélice o la expresión de un antisentido provoca una supresión de la actividad transformadora in vitro y la disminución del crecimiento de tumores en los modelos animales.

PDK1

La proteína quinasa-1 dependiente de 3'-fosfoinosítidos (PDK1) es uno de los componentes esenciales de la vía de señalización PI3K-AKT. Es una serina-treonina (Ser/Thr) quinasa cuyo papel es fosforilar y activar otras Ser/Thr quinasas de la familia de las AGC implicadas en el control del crecimiento, proliferación y supervivencia celulares y en la regulación del metabolismo. Estas quinasas incluyen la proteína quinasa B (PKB o AKT), SGK (o quinasa regulada por suero y glucocorticoides), RSK (o quinasa ribosomal S6 p90), p70S6K (o quinasa ribosomal S6 p70) así como diversas isoformas de la proteína quinasa C (PKC) (Vanhaesebroeck B. & Alessi DR., Biochem J,

2000, 346:561). Uno de los papeles clave de PDK1 es, por lo tanto, la activación de AKT : en presencia de PIP3, el segundo mensajero generado por PI3K, PDK-1 se recluta en la membrana plasmática a través de su dominio PH (homología con plekstrina) y fosforila AKT en la treonina 308 situada en el bucle de activación, una modificación esencial de la activación de AKT. PDK1 se expresa de forma ubicua y es una quinasa constitutivamente activa. PDK1 es un elemento clave en la vía de señalización PI3K/AKT para la regulación de procesos clave en la tumorigenesis como la proliferación y la supervivencia celular. Como esta vía está activada en más de 50% de los cánceres humanos, PDK1 representa una diana para la terapia anticancerosa. La inhibición de PDK1 debería resultar en una inhibición eficaz de la proliferación y de la supervivencia de las células cancerosas y, por lo tanto, aportar un beneficio terapéutico para los cánceres humanos (Bayascas JR, Cell cycle, 2008, 7 :2978 ; Peifer C. & Alessi DR, ChemMedChem, 2008, 3 :1810).

Las fosfoinosítidos-3 quinastas (PI3K)

La lipido quinasa PI3K es una diana importante en esta vía de señalización para la oncología. Las PI3K de la clase I se dividen en clase Ia (PI3K α,β,δ) activada por los receptores con actividad tirosina quinasa (RTK), los receptores acoplados a las proteínas G (GPCR), las GTPasas de la familia Rho, p21-Ras y en clase Ib (PI3K γ) activada por los GPCR y por p21-Ras. Las PI3K de la clase Ia son heterodímeros que consisten en una subunidad catalítica p110 α, β o δ y una subunidad reguladora p85 o p55. La clase Ib (p110 γ) es monomérica. Las PI3K de la clase I son lípidos/proteínas quinastas que se activan por los RTK, los GPCR o Ras después de reclutamiento en la membrana. Estas PI3K de la clase I fosforilan el fosfatidilinositol 4,5 difosfato (PIP2) en la posición 3 del inositol para proporcionar el fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato (PIP3), mensajero secundario clave de esta vía de señalización. A su vez, PIP3 recluta AKT y PDK1 en la membrana donde se fijan mediante su dominio homólogo de pleckstrina (dominio PH), lo que da lugar a la activación de AKT por fosforilación de

PDK1 en la treonina 308. AKT fosforila numerosos sustratos, jugando así un papel clave en numerosos procesos que desembocan en la transformación celular como la proliferación, crecimiento y supervivencia celulares así como la angiogénesis.

5 Las PI3K de clase I están implicadas en los cánceres humanos : las mutaciones somáticas del gen PIK3CA que codifica PI3K α se encuentran en 15-35% de los tumores humanos principalmente con dos mutaciones oncogénicas principales H1047R (en el dominio quinasa) y E545K/E542K (en el dominio helical) (Y. Samuels et al. Science, 2004, 304:554; TL Yuan y LC Cantley, Oncogene, 2008, 27:5497). Se espera que los inhibidores de PI3K sean eficaces para el tratamiento de numerosos cánceres humanos que presentan alteraciones genéticas que desembocan en la activación de la vía PI3K/AKT/mTOR (Vogt P. et al., Virology, 2006, 344 :131 ; Zhao L & Vogt PK, Oncogene, 2008, 27 :5486).

15 Los derivados Morfolino pirimidinonas inhibidores de quinasas son conocidos por el experto en la técnica.

La solicitud WO2008/148074 describe productos que poseen una actividad inhibidora de mTOR. Estos productos son pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas que se diferencian de los productos de la presente invención por su carácter enteramente aromático y sus sustituciones.

20 La solicitud WO2008/064244 describe la aplicación de los productos TGX-221 y TGX-155 inhibidores de PI3K β útiles en el tratamiento del cáncer y principalmente en el cáncer de mama. Estos productos son pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas descritos anteriormente en las solicitudes WO2004/016607 y WO2001/053266 que se diferencian de los productos de la presente invención por su carácter enteramente aromático y sus sustituciones.

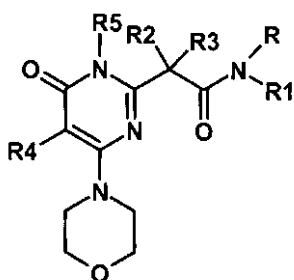
25 Las solicitudes WO2006/109081, WO2006/109084 y WO2006/126010 describen productos inhibidores de ADN-PK útiles para el tratamiento de los cánceres deficientes en ATM. Estos productos son pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas que se diferencian de los productos de la presente invención por su carácter enteramente aromático y sus sustituciones.

La solicitud WO2003/024949 describe productos inhibidores de ADN-PK útiles para el tratamiento de los cánceres deficientes en ATM. Estos productos son pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas que se diferencian de los productos de la presente invención por su carácter enteramente aromático y sus sustituciones.

Los derivados morfolino pirimidina inhibidores de quinasas son igualmente conocidos por el experto en la técnica.

Las solicitudes WO2009/007748, WO2009/007749, WO2009/007750 y WO2009/007751 describen productos que poseen una actividad inhibidora de mTOR y/o de PI3K para el tratamiento de los cánceres. Estos productos son pirimidinas sustituidas en 2, 4 y 6 y los productos de la presente invención difieren por la presencia del grupo carbonilo en la pirimidinona así como por los diferentes sustituyentes

La presente invención tiene por objeto los 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
5 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
10 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
15 sustituido opcionalmente con un radical hidroxilo, alcoxi, NH₂, NHAik 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 con uno o varios átomos de halógeno ;

20 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 NRvRw tal que Rv representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y Rw representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo,
25 CO₂alk o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, NRvRw y heterocicloalquilo ; 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-
30 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, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi y heterocicloalquilo ;
 5 bien Rv y Rw 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;

estando los radicales cíclicos que pueden formar Rx y Ry o Rv y Rw
 10 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; NHalk y N(alk)₂ ;

Rz representa los valores de Ry con la excepción de hidrógeno ;

15 eligiéndose Rx, Ry y Rz en los radicales -NRxCORy, -CORy y NRxCO₂Rz entre los significados indicados anteriormente para Rx, Ry, y Rz ;

siendo todos los radicales alquilo (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 isómeras
 20 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).

Los productos de fórmula (I) según la presente invención son, por lo tanto, tales que :

25 - bien R representa H y R1 representa un radical arilo o heteroarilo sustituidos opcionalmente tales como se han definido anteriormente o se definen más adelante,

- bien R 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 tal como se ha definido anteriormente o se define más adelante,

5 teniendo los sustituyentes R2, R3, R4 y R5 de dichos productos de fórmula (I) las definiciones indicadas anteriormente.

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras 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 La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que :

R1 representa un radical fenilo, piridina, tienilo, benzoxazolilo, benzofurilo, indazolilo, indolilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazinilo, tetrahydroquinolilo, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales
15 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 elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alcoxi,
20 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 R1 un ciclo benzoxazinilo, dihidroindolilo, tetrahydroisoquinolilo, tetrahydroquinolilo, dihidropirrollopiridilo, estando estos ciclos sustituidos opcionalmente con uno
25 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, 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;

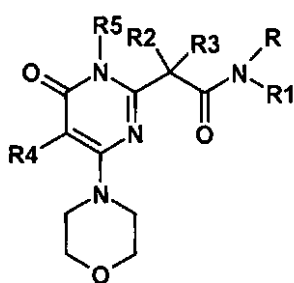
- 5 siendo NR_xR_y tal que R_x representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y R_y representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo; bien R_x y R_y forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos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

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

- 15 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras 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).

La presente invención tiene por objeto los productos de fórmula (I):



20

en la que :

R1 representa un radical arilo o heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, CN, nitro, -COOH, -COOalk, -NR_xR_y,

-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,
5 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 y NRvRw ;

estando además los radicales arilo y heteroarilo sustituidos opcionalmente
con uno o varios radicales alquilo y alcoxi ellos mismos sustituidos
10 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
15 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 hidroxilo,
alquilo y alcoxi;

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

R4 representa un átomo de hidrógeno;

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

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

- estando los radicales cíclicos que pueden formar Rx y Ry o Rv y Rw respectivamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos
 15 entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo, hidroxilo, oxo, alcoxi, NH₂; NHalk y N(alk)₂ ;

Rz representa los valores de Ry con la excepción de hidrógeno ;

eligiéndose Rx, Ry y Rz en los radicales -NRxCORy, -CORy y NRxCO₂Rz entre los significados indicados anteriormente para Rx, Ry, y Rz ;

- 20 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras 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).

En los productos de fórmula (I) :

- 25 - el término radical alquilo (o Alk) designa los radicales, lineales y, llegado el caso, ramificados, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo e igualmente heptilo, octilo, nonilo y decilo, así como sus isómeros de posición lineales o ramificados : se prefieren los radicales alquilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono y

más particularmente los radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono de la lista anterior ;

- el término radical alcoxi designa los radicales lineales y, llegado el caso, ramificados, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi lineal, secundario o
5 terciario, pentoxi o hexoxi, así como sus isómeros de posición lineales o ramificados: se prefieren los radicales alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono de la lista anterior ;

- el término radical alquiltio designa los radicales lineales y, llegado el caso, ramificados, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio lineal, secundario o
10 terciario, pentiltio o hexiltio así como sus isómeros de posición lineales o ramificados : se prefieren los radicales alquiltio que contienen de 1 a 4 átomos de carbono de la lista anterior ;

- el término átomo de halógeno designa los átomos de cloro, bromo, yodo o flúor y preferiblemente el átomo de cloro, bromo o flúor.

15 - el término radical cicloalquilo designa un radical carbocíclico saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono y designa así principalmente los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y muy particularmente los radicales ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo ;

- en el radical -O-cicloalquilo, cicloalquilo es tal como se ha definido
20 anteriormente ;

- el término radical heterocicloalquilo designa así un radical carbocíclico monocíclico o bicíclico, que contiene de 3 a 10 eslabones, interrumpido por uno o varios heteroátomos, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre : se pueden citar, por ejemplo, los radicales
25 morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolino, aziridilo, azetidilo, piperacinilo, piperidilo, homopiperacinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, oxodihidropiridacinilo, o también oxetanilo estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente ; se pueden citar particularmente los radicales morfolinilo, tiomorfolinilo,

homomorfolinilo, piperacinilo, piperidilo, homopiperacinilo o también pirrolidinilo,

- los términos arilo y heteroarilo designan los radicales insaturados o parcialmente insaturados, respectivamente carbocíclicos y heterocíclicos, monocíclicos o bicíclicos, que contienen como máximo 12 eslabones, que pueden contener opcionalmente un eslabón $-C(O)$, conteniendo los radicales heterocíclicos uno o varios heteroátomos idénticos o diferentes elegidos entre O, N, o S, estando N, llegado el caso, sustituido opcionalmente ;

el término radical arilo designa así los radicales monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 eslabones tales como, por ejemplo, los radicales fenilo, naftilo, bifenilo, indenilo, fluorenilo y antracenilo, más particularmente los radicales fenilo y naftilo y aún más particularmente el radical fenilo. Se puede indicar que un radical carbocíclico que contiene un eslabón $-C(O)$ es, por ejemplo, el radical tetralona ;

- el término radical heteroarilo designa así los radicales monocíclicos o bicíclicos que contienen de 5 a 12 eslabones : los radicales heteroarilo monocíclicos tales como, por ejemplo, los radicales tienilo tal como 2-tienilo y 3-tienilo, furilo tal como 2-furilo, 3-furilo, piranilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo tal como 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diazolilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo tal como 3 ó 4-isoxazolilo, furazanilo, tetrazolilo libre o salificado, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente, y entre ellos más particularmente los radicales tienilo tal como 2-tienilo y 3-tienilo, tiazolilo, furilo tal como 2-furilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, piridazinilo, estando estos radicales sustituidos opcionalmente ; los radicales heteroarilo bicíclicos tales como, por ejemplo, los radicales benzotienilo (benzotiofeno) tal como 3-benzotienilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroquinolilo, quinolona, tetralona, adamantilo, benzofurilo, isobenzofurilo, dihidrobenzofurano, etilendioxifenilo, tiantrenilo, benzopirrolilo,

bencimidazolilo, benzoxacinilo, benzoxazolilo, tionaftilo, indolilo, dihidroindolilo, azaindolilo, indazolilo, purinilo, tienopirazolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, dihidrofuropirazolilo, dihidropirrolpiridilo, 5 tetrahidropirrolpirazolilo, oxotetrahidropirrolpirazolilo, tetrahidropiranopirazolilo, tetrahidropiridinopirazolilo u oxodihidropiridinopirazolilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente ;

Como ejemplos de radicales heteroarilos o bicíclicos, se pueden citar más particularmente los radicales pirimidinilo, piridilo, pirrolilo, azaindolilo, 10 indazolilo o pirazolilo, benzotiazolilo o bencimidazolilo sustituidos opcionalmente con uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes como se ha indicado anteriormente.

El o los radicales carboxi de los productos de fórmula (I) pueden estar salificados o esterificados con grupos diversos conocidos por el experto en la 15 técnica entre los que se pueden citar, por ejemplo :

- entre los compuestos de salificación, bases minerales tales como las formadas, por ejemplo, con un equivalente de sodio, de potasio, de litio, de calcio, de magnesio o de amonio o las bases orgánicas tales como, por ejemplo, metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, N,N- 20 dimetiletanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, etanolamina, piridina, picolina, dicitclohexilamina, morfolina, bencilamina, procaína, lisina, arginina, histidina y N-metilglucamina,

- entre los compuestos de esterificación, radicales alquilo para formar grupos alcóxicarbonilo, tales como, por ejemplo, metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, 25 terc-butoxicarbonilo o bencilóxicarbonilo, pudiendo estar estos radicales alquilo sustituidos con radicales elegidos, por ejemplo, entre los átomos de halógeno, radicales hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquiltio, amino o arilo, como por ejemplo, en los grupos clorometilo, hidroxipropilo, metoximetilo, propioniloximetilo, metiltiometilo, dimetilaminoetilo, bencilo o fenetilo.

Las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos de los productos de fórmula (I) pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, acético, trifluoroacético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, ascórbico, los ácidos alcanomonosulfónicos, tales como por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico, los ácidos alcanodisulfónicos, tales como, por ejemplo, ácido metanodisulfónico, ácido alfa,beta-etanodisulfónico, los ácidos arilmonosulfónicos tales como ácido bencenosulfónico y ácidos arildisulfónicos.

Se puede recordar que la estereoisomería se puede definir en su sentido amplio como la isomería de los compuestos que tienen las mismas fórmulas desarrolladas pero en las que los diferentes grupos ocupan diferentes posiciones en el espacio, tal como ocurre en particular en los ciclohexanos monosustituídos, cuyo sustituyente puede estar en posición axial o ecuatorial, y las diferentes conformaciones rotacionales posibles de los derivados del etano. Sin embargo, existe otro tipo de estereoisomería, debido a las diferentes disposiciones espaciales de los sustituyentes fijos, bien sobre los dobles enlaces, o bien sobre ciclos, que suele denominarse isomería geométrica o isomería cis-trans. El término estereoisómeros se utiliza en la presente solicitud en su sentido más amplio y se refiere, por lo tanto, al conjunto de compuestos indicados anteriormente.

La presente invención tiene por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que :

R1 representa un radical fenilo, piridina, tienilo, benzoxazol-4-ilo e indazol-6-ilo, 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

elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alcoxi y NRvRw ;

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

- 5 R representa un átomo de hidrógeno o bien forma con R1 un ciclo 1,4-benzoxazin-4-ilo ó 2,3-dihidro-indol-1-ilo, estando estos ciclos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi;

- 10 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;

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

- 15 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;

- 20 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 (alk) y alcoxi anteriores lineales o ramificados y comprendiendo de 1 a 6 átomos de carbono,

- 25 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras 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).

Principalmente, cuando NRxRy o NRvRw forma un ciclo como se ha definido anteriormente, dicho ciclo aminado puede elegirse principalmente entre los radicales pirrolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, azepinilo,

morfolinilo, homomorfolinilo, piperacinilo u homopiperacinilo, estando estos radicales ellos mismos sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante.

El ciclo NRxRy o NRvRw puede elegirse más particularmente entre los
 5 radicales pirrolidinilo, morfolinilo sustituido opcionalmente con uno o dos radicales alquilo o piperacinilo sustituido opcionalmente en el segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo, fenilo o CH₂-fenilo, ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo y
 10 alcoxi.

La presente invención tiene muy particularmente por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente, que responden a las fórmulas siguientes :

- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-fenilacetamida
- 15 - 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-il]acetamida
- N-(2,4-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 20 - 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-il]acetamida
- 25 - 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
- 30 - N-(2,4-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida

- 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
- 5 - 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-(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-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-
- 10 2-il]acetamida
- 3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)benzoato de metilo
- ácido 3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)benzoico
- 15 - 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
- N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 20 - 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
- 25 - 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
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(piridin-3-il)acetamida
- 30 - 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
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)acetamida
- 5 - N-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 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
- 10 - N-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 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
- 15 - N-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(1,3-benzoxazol-4-il)-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-(trifluorometoxi)fenil]acetamida
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(propan-2-iloxi)fenil]acetamida
- N-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 25 - {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-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 30 - N-(3-etilfenil)-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
- 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
- 5 - 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(2,3,4-trifluorofenil)acetamida
- N-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 10 - N-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 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
- 15 - 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
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(2,4,5-trifluorofenil)acetamida
- 20 - N-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 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
- 25 - ácido 2-fluoro-5-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)benzoico
- N-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 30 - 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
- N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 5 - N-(3-bromofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 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
- 10 - N-(4-fluorofenil)-3-metil-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]butanamida
- N-[4-fluoro3-(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
- 15 - 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]acetamida
- N-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 20 - 2,2-difluoro-N-(4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 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
- 25 - N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-[4-fluoro3-(hidroximetil)fenil]-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 30 - N-(3-ciclopropilfenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida

- 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
- 5 - 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-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-fluoro-2-idroksifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 10 - 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oksietil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(4-kloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oksietil]-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
- 15 - 2-[2-(4-idroksi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oksietil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(4,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oksietil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 20 - N-(4-Fluoro-3-jodo-fenil)-2-(1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-acetamida
- 2-[2-(4,5-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oksietil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oksietil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 25 - 2-[2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oksietil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- N-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 30 - 2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)acetamida

- 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
- 5 - 2-[2-(3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 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
- 10 - 2-[2-(4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- N-(1-benzotiofen-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 15 - 2-[2-(2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 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
- 20 - 2-[2-(4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 25 - 2-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 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-il)metoxi]fenil}acetamida
- 30 - 3-metil-2-[2-(4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 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
- 5 - 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
- 10 - 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
- 15 - 1-{[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxamida
- 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
- 20 - 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
- 25 - 2-[2-(5,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 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
- 30 - N-(1-benzotiofen-4-il)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida

- 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
- 5 - 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
- 10 - 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
- 15 - N-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 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
- 20 - 2-[2-(4-Metoxi-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- N-(3-bromo-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 25 - N-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 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
- 30 - 2-[2-(2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 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-tetrahydroquinolin-8-il)acetamida
 - 5 - 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
 - 10 - 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
 - 15 - 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).
- La presente invención tiene muy particularmente por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente, 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
 - 25 - N-[3-(dimetilamino)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-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
 - 30 - 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-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
- 5 - 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
- N-(3,5-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 10 - 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-(trifluorometil)fenil]acetamida
- 15 - 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-(morfolin-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 metilo
- 20 - 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
- 25 - 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
- 30 - N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida

- 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
- 5 - 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
- 10 - 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
- 15 - 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
- 20 - 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
- 25 - 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
- 30 - 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(propan-2-iloxi)fenil]acetamida

- 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
- 5 - N-[4-fluoro3-(trifluorometil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 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
- 10 - N-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 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
- 15 - 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(2,3,4-trifluorofenil)acetamida
- 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
- 20 - 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
- 25 - N-(2,4-difluoro-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-(2,4,5-trifluorofenil)acetamida
- N-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 30 - 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
- 5 - N-[4-fluoro-3-(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
- N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 10 - 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-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 15 - 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
- 20 - 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-4(3H)-ona
- 25 - 2-[2-(4,6-difluoro-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).

La presente invención tiene también por objeto cualquier procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente.

Los productos según la invención se pueden preparar a partir de
5 métodos convencionales de química orgánica.

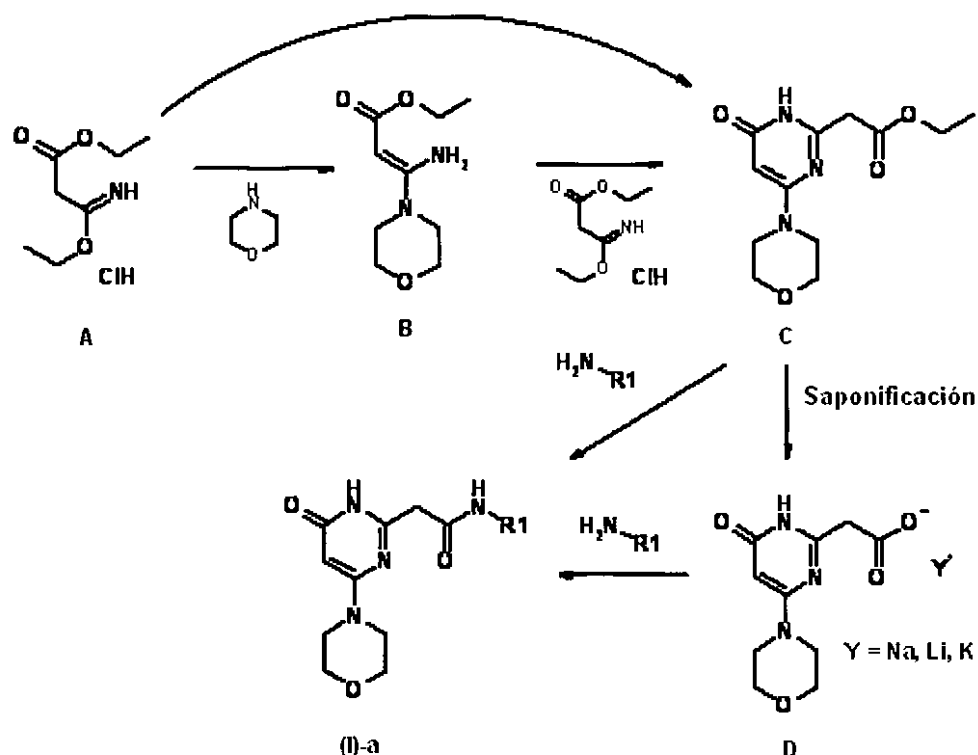
Preparación de compuestos de fórmula (I)

Los productos de fórmula general (I) según la presente invención pueden prepararse principalmente como se indica en los Esquemas Generales 1A-1C siguientes. A este respecto, los métodos descritos no
10 pretenden constituir una limitación del alcance de la invención, en lo que concierne a los métodos de preparación de los compuestos reivindicados.

Las preparaciones de los ejemplos de la presente invención proporcionan ilustraciones de los esquemas siguientes.

Dichos esquemas de síntesis forman parte de la presente invención :
15 la presente invención tiene así igualmente por objeto los procedimientos de preparación de los productos de fórmula C a (I)-d tales como se definen en los Esquemas Generales 1A-1C siguientes.

Esquema General 1A:



En el Esquema General 1A :

- 5 La cetena aminal B puede obtenerse a partir del imino-éter A o de su tautómero amino-acrilato comercial, por reacción con morfolina en un disolvente tal como etanol, a una temperatura comprendida entre $0^{\circ}C$ y la temperatura de ebullición del disolvente, según el procedimiento descrito por Landwehr J. et al. en J. Med. Chem. 2006, 49, 4327-4332.
- 10 El éster C puede obtenerse por reacción de la cetena aminal B con el imino-éter A, o su tautómero amino-acrilato, en un disolvente tal como etanol, a una temperatura comprendida entre $20^{\circ}C$ y el punto de ebullición del disolvente.

Alternativamente, el éster C puede obtenerse por reacción « one-pot »
 15 entre la morfolina y un exceso (por ejemplo 3 equivalentes) de imino-éter A (o

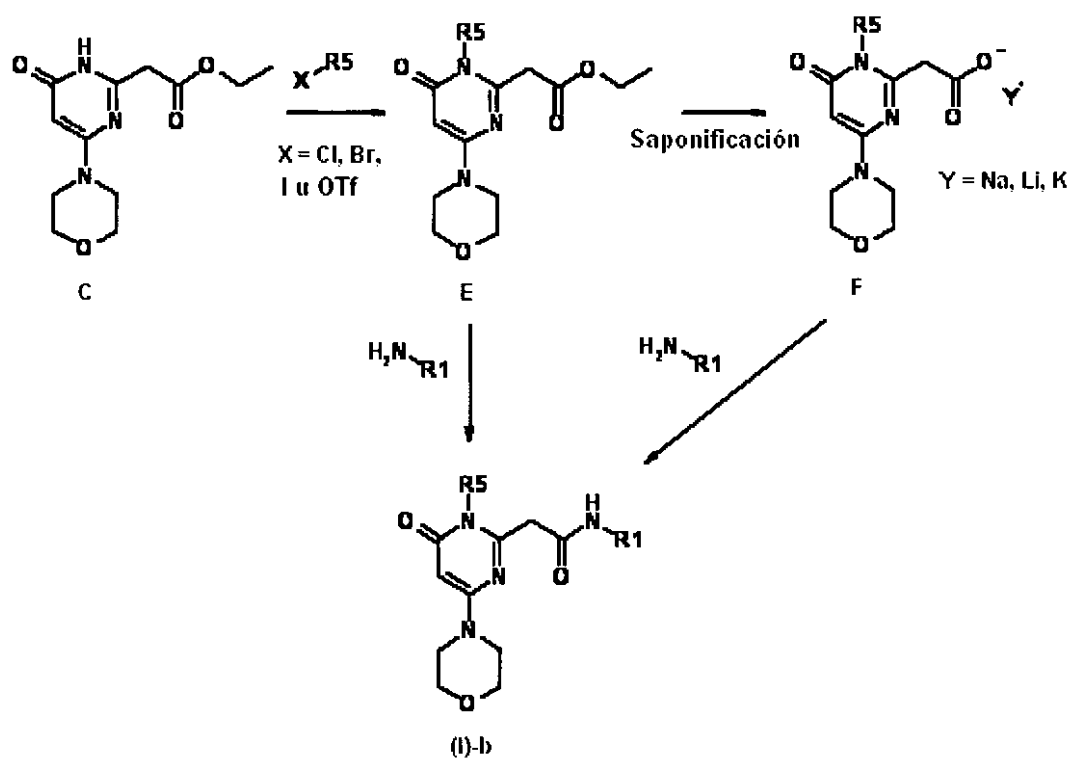
de su tautómero amino-acrilato), en un disolvente tal como etanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente.

El carboxilato D puede obtenerse por hidrólisis del éster C en presencia de una base tal como sosa o litina, en un disolvente tal como
5 tetrahidrofurano o metanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C

Las amidas (I)-a pueden obtenerse a partir del carboxilato D por condensación de una amina R1-NH2 en presencia de un agente de acoplamiento peptídico tal como, por ejemplo, EDCI (etil dimetilaminopropilo carbodiimida), DMT-MM [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,2,3-triazin-2-il) 4-
10 metilmorfolinio], BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris-dimetilamino fosfonio], PyBOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris-pirrolidino fosfonio], PyBROP [hexafluorofosfato de bromo tris-pirrolidino fosfonio], HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio]] o una mezcla HOBt/EDCI [hidroxibenzotriazol / etil
15 dimetilaminopropilo carbodiimida], en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, piridina, etanol, agua o metanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 50°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kunishima M. et al. en Tetrahedron 2001, 57, 1551-1558.

Las amidas (I)-a pueden obtenerse igualmente a partir del éster C por
20 reacción de una amina R1-NH2 en presencia de un agente tal como trimetil aluminio o tercbutilato de potasio, en un disolvente tal como tolueno, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20°C y 150°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Perreux L. et al. en Tetrahedron 2003 (59) 2185-2189 y por Auzeloux, P et
25 al. en J. Med. Chem. 2000,43 (2), 190-197.

Esquema General 1B :



En el Esquema General 1B :

- 5 Los ésteres E pueden obtenerse a partir del éster C por reacción con un compuesto R5-X ($\text{X} = \text{Cl, Br, I}$ o triflato), en presencia de una base tal como sosa, tercbutilato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente tal como metanol, etanol o dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C , según por ejemplo el procedimiento descrito por Noël D. D'Angelo et al. en J. Med. Chem. 2008, 51, 5766–5779.
- 10

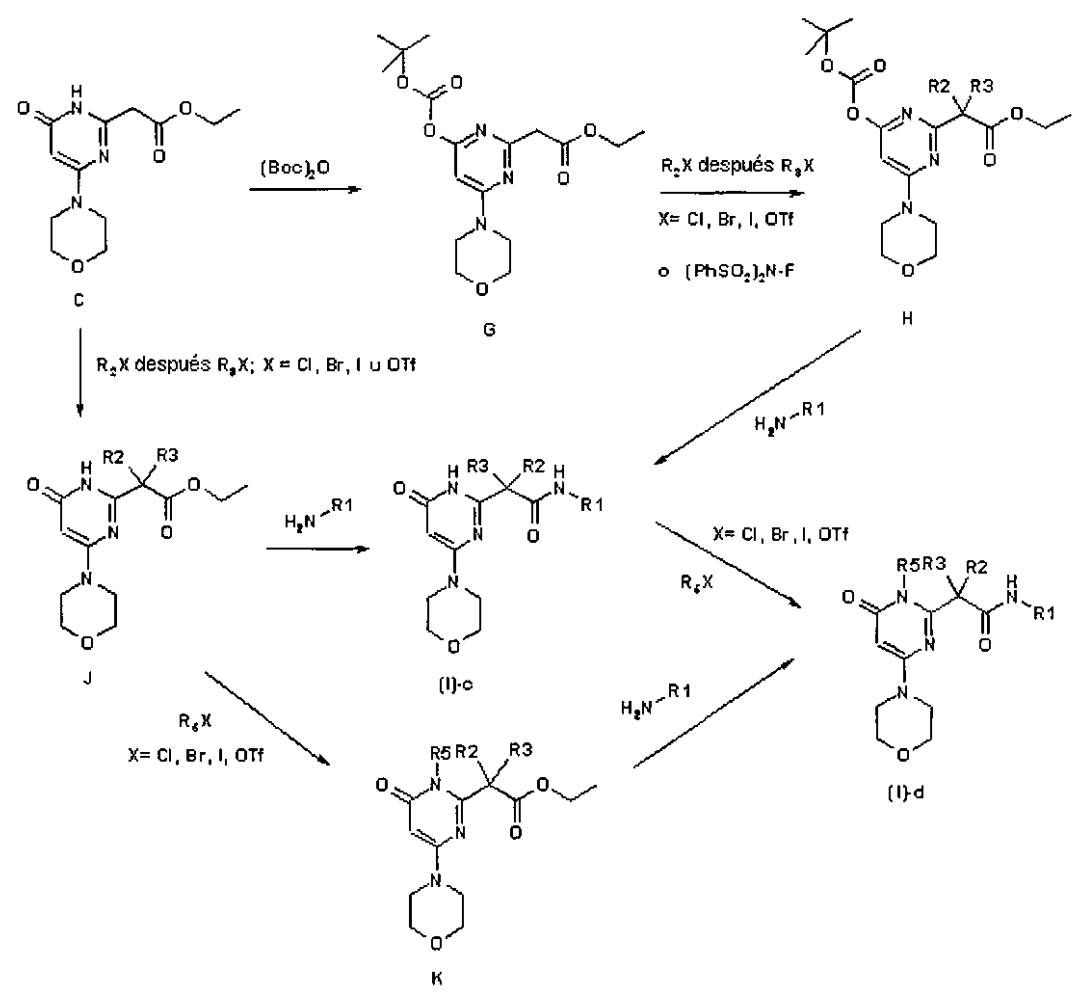
Los carboxilatos F pueden obtenerse por hidrólisis de los ésteres E, en presencia de una base tal como sosa o litina, en un disolvente tal como tetrahidrofurano o metanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C

- Las amidas (I)-b pueden obtenerse a partir de los carboxilatos F por condensación de una amina R1-NH_2 en presencia de un agente de acoplamiento peptídico tal como, por ejemplo, EDCI (etil dimetilaminopropilo
- 15

carbodiimida), DMT-MM [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,2,3-triazin-2-il) 4-metilmorfolinio], BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris-dimetilamino fosfonio], PyBOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris-pirrolidino fosfonio], PyBROP [hexafluorofosfato de bromo tris-pirrolidino fosfonio], HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] o una mezcla HOBt/EDCI [hidroxibenzotriazol / etil dimetilaminopropilo carbodiimida], en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, piridina, etanol, agua o metanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 50°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kunishima M. et al. en Tetrahedron 2001, 57, 1551-1558.

Las amidas (I)-b pueden obtenerse igualmente a partir de los ésteres E por reacción de una amina R1-NH₂, en presencia de un agente tal como trimetil aluminio, en un disolvente tal como tolueno, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente, como por ejemplo en las condiciones descritas por Auzeloux, P et al. en J. Med. Chem. 2000,43 (2), 190-197.

Esquema General 1C :



En el Esquema General 1C :

- 5 el éster G puede obtenerse a partir del éster C por reacción con $(\text{Boc})_2\text{O}$ (dicarbonato de tercbutilo), en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, dioxano, acetonitrilo o diclorometano, en presencia de una base como por ejemplo, hidruro de sodio, trietilamina, la N,N-diisopropiletilamina o piridina, a una temperatura comprendida entre 0°C y
- 10 60°C , según por ejemplo el procedimiento descrito por Hioki K. et al. Synthesis 2006, 12, 1931–1933

Los productos H pueden obtenerse a partir del éster G por reacción con R²-X y opcionalmente con R³-X (X= Cl, Br, I u OTf y R² y R³ son grupos alquilos), en presencia de una base tal como sosa, tercbutilato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente tal como metanol, etanol o dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C, según por ejemplo el procedimiento descrito por Noël D. D'Angelo et al. en J. Med. Chem. 2008, 51, 5766–5779.

El producto H en el que R² = R³ = F puede obtenerse por reacción del producto G con N-fluorobencenosulfonimida, en presencia de una base tal como sal de potasio de hexametil-disililazano, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre -78°C y 20°C, según por ejemplo el procedimiento descrito por Christopher S. Burgey et al. en J. Med. Chem. 2003, 46, 461-473.

Los ésteres J en los que los grupos R² y R³ son radicales alquilos pueden obtenerse a partir del éster C de la misma forma que los productos H, en presencia de una base tal como butillitio, hidruro de sodio, tecbutilato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C.

Las amidas (I)-c pueden obtenerse a partir de los ésteres H o J por reacción de una amina R¹-NH₂, en presencia de un agente tal como trimetil aluminio, en un disolvente tal como tolueno, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente, como por ejemplo en las condiciones descritas por Auzeloux, P et al. en J. Med. Chem. 2000,43 (2), 190-197.

Las amidas (I)-d pueden obtenerse a partir de las amidas (I)-c por reacción con un compuesto R⁵-X (X= Cl, Br, I o triflato), en presencia de una base tal como sosa, tercbutilato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente tal como metanol, etanol o dioxano, a una temperatura

comprendida entre 0°C y 50°C, según por ejemplo el procedimiento descrito por Noël D. D'Angelo et al. en J. Med. Chem. 2008, 51, 5766–5779.

Alternativamente, las amidas (I)-d pueden obtenerse a partir de los ésteres K por reacción de una amina R1-NH2, en presencia de un agente tal como trimetilaluminio, en un disolvente tal como tolueno, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente, como por ejemplo en las condiciones descritas por Auzeloux, P et al. en J. Med. Chem. 2000, 43 (2), 190-197.

Los ésteres K pueden obtenerse a partir de los ésteres J por reacción con un compuesto R5-X (X= Cl, Br, I o triflato), en presencia de una base tal como sosa, tercbutilato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente tal como metanol, etanol o dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, según por ejemplo el procedimiento descrito por Noël D. D'Angelo et al. en J. Med. Chem. 2008, 51, 5766–5779.

Entre los productos de partida de fórmula A o B algunos son conocidos y pueden obtenerse bien comercialmente, bien según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo a partir de productos comerciales.

El experto en la técnica entenderá que, para poner en práctica los procedimientos según la invención descritos anteriormente, puede ser necesario introducir grupos protectores de las funciones amino, carboxilo y alcohol con el fin de evitar reacciones secundarias.

Se puede citar la lista siguiente, no exhaustiva, de ejemplos de protección de funciones reactivas :

- los grupos hidroxilo pueden protegerse, por ejemplo, con radicales alquilo tales como terc-butilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, metoximetilo, tetrahidropiranilo, bencilo o acetilo,

- los grupos amino pueden protegerse, por ejemplo, con radicales acetilo, tritilo, bencilo, terc-butoxicarbonilo, BOC, benciloxycarbonilo, ftalimido u otros radicales conocidos en la química de los péptidos,

5 Las funciones ácido pueden protegerse por ejemplo en forma de ésteres formados con los ésteres fácilmente degradables, tales como los ésteres bencílicos o ter-butilicos o de ésteres conocidos en la química de los péptidos.

Se encontrará una lista de diferentes grupos protectores utilizables en los manuales conocidos por el experto en la técnica y, por ejemplo, en la patente
10 BF 2 499 995.

Se puede indicar que se puede someter, si se desea y si es necesario, a los productos intermedios o a los productos de fórmula (I) así obtenidos por los procedimientos indicados anteriormente, para obtener otros intermedios u otros productos de fórmula (I), a una o varias reacciones de transformaciones
15 conocidas por el experto en la técnica tales como, por ejemplo :

- a) una reacción de esterificación de la función ácido,
- b) una reacción de saponificación de la función éster en función ácido,
- c) una reacción de reducción de la función carboxi libre o esterificado en función alcohol,
- 20 d) una reacción de transformación de la función alcoxi en función hidroxilo, o también de la función hidroxilo en función alcoxi,
- e) una reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden llevar las funciones reactivas protegidas,
- f) una reacción de salificación con un ácido mineral u orgánico o con
25 una base para obtener la sal correspondiente,
- g) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas en productos desdoblados,

estando dichos productos de fórmula (I) así obtenidos en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

Las reacciones a) a g) pueden realizarse en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica tales como, por ejemplo, las indicadas
5 a continuación.

- a) Los productos descritos anteriormente pueden, si se desea, ser objeto sobre las funciones carboxi opcionales, de reacciones de esterificación que pueden realizarse según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica.
- 10 b) Las transformaciones opcionales de las funciones éster en función ácido de los productos descritos anteriormente pueden realizarse, si se desea, en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica, principalmente por hidrólisis ácida o alcalina, por ejemplo con sosa o potasa en medio alcohólico tal como, por ejemplo, en metanol o también con ácido
15 clorhídrico o sulfúrico.

La reacción de saponificación puede realizarse según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica, tales como por ejemplo en un disolvente, tal como metanol o etanol, dioxano o dimetoxietano, en presencia de sosa o potasa.

- 20 c) Las funciones carboxilo libre o esterificado opcionales de los productos descritos anteriormente pueden reducirse, si se desea, en función alcohol por los métodos conocidos por el experto en la técnica : las funciones carboxi esterificado opcionales pueden reducirse, si se desea, en función alcohol por los métodos conocidos por el experto en la técnica y principalmente con
25 hidruro de litio y de aluminio en un disolvente tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o también dioxano o éter etílico.

Las funciones carboxi libre opcionales de los productos descritos anteriormente pueden reducirse, si se desea, en función alcohol principalmente con hidruro de boro.

5 d) Las funciones alcoxi opcionales tales como principalmente metoxi de los productos descritos anteriormente pueden transformarse, si se desea, en función hidroxilo en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica, por ejemplo, con tribromuro de boro en un disolvente tal como, por ejemplo, cloruro de metileno, con hidrobromuro o hidroccloruro de piridina o también con ácido bromhídrico o clorhídrico en agua o con ácido
10 trifluoroacético a reflujo.

e) La eliminación de grupos protectores tales como, por ejemplo, los indicados anteriormente puede realizarse en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica principalmente por hidrólisis ácida realizada con un ácido tal como ácido clorhídrico, bencenosulfónico o para-
15 toluensulfónico, fórmico o trifluoroacético o también por hidrogenación catalítica.

El grupo ftalimido se puede eliminar con hidrazina.

f) Los productos descritos anteriormente pueden, si se desea, ser objeto de reacciones de salificación, por ejemplo, con un ácido mineral u orgánico o
20 con una base mineral u orgánica, según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica : dicha reacción de salificación puede realizarse, por ejemplo, en presencia de ácido clorhídrico por ejemplo o también ácido tartárico, cítrico o metanosulfónico, en un alcohol tal como, por ejemplo, etanol o metanol.

25 g) Las formas ópticamente activas opcionales de los productos descritos anteriormente pueden prepararse por desdoblamiento de los racémicos según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica.

Los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente así como sus sales de adición con ácidos presentan propiedades farmacológicas interesantes debido principalmente a sus propiedades inhibitoras de quinasas tal como se ha indicado anteriormente.

- 5 Los productos de la presente invención son especialmente útiles para la terapia de tumores.

Los productos de la invención pueden así aumentar igualmente los efectos terapéuticos de los agentes antitumorales utilizados habitualmente.

- Estas propiedades justifican su aplicación en terapéutica y la invención
10 tiene particularmente por objeto como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas
15 farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

La invención tiene muy particularmente por objeto, como medicamentos, los 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
- 20 - 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-il]acetamida
- N-(2,4-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 25 - 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-il]acetamida
- 30 - 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
- 5 - 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
- 10 - 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(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-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 15 - 3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)benzoato de 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
- 20 - N-(3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 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
- 25 - 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
- N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 30 - N-(3-cloro-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-(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
- 5 - N-(3-bromo-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-(3,4,5-trifluorofenil)acetamida
- N-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 10 - 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
- 15 - 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
- 20 - N-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 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
- 25 - 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(propan-2-iloxi)fenil]acetamida
- N-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 30 - {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
- 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
- 5 - N-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 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
- 10 - 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(2,3,4-trifluorofenil)acetamida
- N-[4-fluoro3-(trifluorometoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 15 - N-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 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
- 20 - 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
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(2,4,5-trifluorofenil)acetamida
- 25 - N-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 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
- 30 - ácido 2-fluoro-5-([4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil)amino)benzoico

- 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
- 5 - N-(4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 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
- 10 - 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
- 15 - 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
- 20 - 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoksi)fenil]acetamida
- 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
- 25 - 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
- 30 - N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida

- 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
- 10 - N-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-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
- 20 - 2-[2-(4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-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-dihidropirimidin-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
- 30 - 2-[2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-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
- 5 - 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-10 4(3H)-ona
- 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
- 15 - 2-[2-(4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 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
- 20 - 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
- 25 - 2-[2-(4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 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-30 4(3H)-ona
- 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
- 5 - 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
- 2-{2-[(2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 10 - 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
- 15 - 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
- 20 - 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
- 25 - 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
- 30 - 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
- 5 - 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
- N-[4-fluoro-2-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 10 - 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
- 15 - 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
- 20 - 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
- 25 - 2-[2-(4-Metoxi-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 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
- 30 - 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-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5 - 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-tetrahydroquinolin-8-il)acetamida
- 2-[2-(8-cloro-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 10 - 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
- 15 - 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
- 2-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 20

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

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que
 25 contienen como principio activo al menos uno de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de este producto o un profármaco de este producto y, llegado el caso, un soporte farmacéuticamente aceptable.

La invención se extiende así a las composiciones farmacéuticas que
 30 contienen como principio activo al menos uno de los medicamentos tales como se han definido anteriormente.

Dichas composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender igualmente, llegado el caso, los principios activos de otros medicamentos antimitóticos tales como principalmente los basados en taxol, cis-platino, agentes intercalantes de ADN y otros.

- 5 Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía bucal, por vía parenteral o por vía local en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas o por inyección por vía intravenosa o intramuscular.

- Estas composiciones pueden ser sólidas o líquidas y pueden presentarse en todas las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en
10 medicina humana como, por ejemplo, comprimidos simples o grageados, píldoras, tabletas, cápsulas, gotas, granulados, preparaciones inyectables, pomadas, cremas o geles ; dichas composiciones se preparan según los métodos habituales. El principio activo puede incorporarse a los excipientes empleados habitualmente en estas composiciones farmacéuticas, tales como
15 talco, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no acuosos, grasas de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes y conservantes.

- La posología habitual, variable según el producto utilizado, el sujeto
20 tratado y la afección que se trata, puede ser, por ejemplo, de 0,05 a 5 g al día en adultos, o preferentemente de 0,1 a 2 g al día.

Dicho medicamento puede estar destinado principalmente al tratamiento o a la prevención de una enfermedad en un mamífero.

- La presente invención tiene principalmente por objeto la utilización de
25 un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de enfermedades asociadas a una proliferación no controlada.

- La presente invención tiene así muy particularmente como objetivo la
 utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido
30 anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al

tratamiento o a la prevención de enfermedades en oncología y principalmente destinado al tratamiento de cánceres.

Entre estos cánceres, interesa el tratamiento de tumores sólidos o líquidos, el tratamiento de cánceres resistentes a los agentes citotóxicos

- 5 Los productos de la presente invención citados pueden utilizarse principalmente para el tratamiento de tumores primarios y/o de metástasis en particular en los cánceres gástricos, hepáticos, renales, de ovario, de colon, de la próstata, del endometrio, de pulmón (NSCLC y SCLC), los glioblastomas, los cánceres de tiroides, de la vejiga, de mama, en el
- 10 melanoma, en los tumores hematopoyéticos linfoides o mieloides, en los sarcomas, en los cánceres de cerebro, de laringe, del sistema linfático, cánceres de huesos y de páncreas, en los hamartomas.

- La presente invención también tiene por objeto la utilización de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la
- 15 preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres.

La presente invención también tiene por objeto la utilización de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres.

- La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tales
- 20 como se han definido anteriormente para su utilización para el tratamiento de cánceres.

La presente invención tiene por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente para su utilización para el tratamiento de tumores sólidos o líquidos.

- 25 La presente invención tiene por lo tanto por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente para su utilización para el tratamiento de cánceres resistentes a agentes citotóxicos.

Los presente invención tiene por lo tanto por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente para su utilización para el

tratamiento de tumores primarios y/o de metástasis en particular en los cánceres gástricos, hepáticos, renales, de ovario, de colon, de la próstata, del endometrio, de pulmón (NSCLC y SCLC), los glioblastomas, los cánceres de tiroides, de la vejiga, de mama, en el melanoma, en los tumores
 5 hematopoyéticos linfoides o mieloides, en los sarcomas, en los cánceres de cerebro, de laringe, del sistema linfático, cánceres de huesos y de páncreas, en los hamartomas.

La presente invención tiene por lo tanto por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente para su utilización para la
 10 quimioterapia de cánceres.

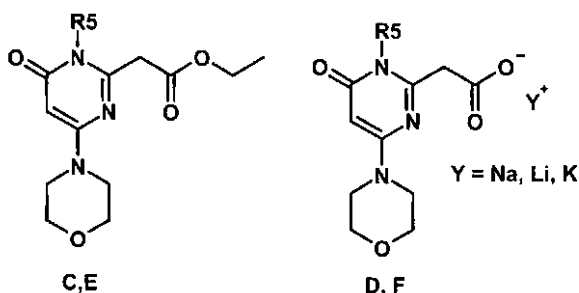
Dichos medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres pueden utilizarse solos o en asociación.

La presente invención tiene por lo tanto por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente para su utilización para la
 15 quimioterapia de cánceres, solos o en asociación.

Los productos de la presente solicitud pueden administrarse principalmente solos o en asociación con quimioterapia o radioterapia o también en asociación, por ejemplo, con otros agentes terapéuticos.

Dichos agentes terapéuticos pueden ser los agentes antitumorales
 20 utilizados habitualmente.

La presente invención tiene también por objeto, como productos industriales nuevos, los intermedios de síntesis de fórmulas C, D, E y F tales como se han definido anteriormente y se recuerdan a continuación :



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

Los ejemplos siguientes que son productos de fórmula (I) ilustran la invención sin limitarla en modo alguno.

5 Parte experimental

La nomenclatura de los compuestos de esta presente invención se ha efectuado con el programa informático ACDLABS versión 10.0.

El horno de microondas utilizado es un aparato Biotage, InitiatorTM 2.0, 400W máx, 2.450 MHz.

10 Los espectros de RMN ¹H a 400 MHz y ¹H a 500 MHz se han efectuado en un espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 o BRUKER AVANCE DPX-500 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) en el disolvente dimetilsulfóxido-d₆ (DMSO-d₆) referenciado a 2,5 ppm a la temperatura de 303K.

15 Los espectros de masa (SM) se han obtenido bien por el método A, bien por el método B :

Método A :

20 Aparato WATERS UPLC-SQD ; Ionización : electropulverización en modo positivo y/o negativo (ES+/-) ; Condiciones cromatográficas : Columna : ACQUITY BEH C18 1,7 μ m - 2,1 x 50 mm ; Disolventes : A : H₂O (ácido fórmico al 0,1 %) B : CH₃CN (ácido fórmico al 0,1 %) ; Temperatura de la columna : 50°C ; Caudal : 1 ml/min ; Gradiente (2 min) : de 5% a 50 % de B en 0,8 min ; 1,2 min : 100% de B ; 1,85 min : 100% de B ; 1,95 : 5% de B ; Tiempo de retención = Tr (min).

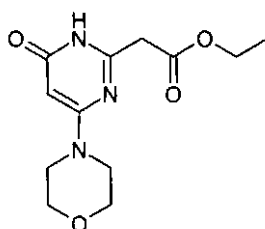
25 Método B :

Aparato WATERS ZQ ; Ionización : electropulverización en modo positivo y/o negativo (ES+/-) ; Condiciones cromatográficas : Columna : XBridge C18 2,5 μ m - 3 x 50 mm ; Disolventes : A: H₂O (ácido fórmico al 0,1 %) B : CH₃CN (ácido fórmico al 0,1 %) ; Temperatura de la columna :

70°C ; Caudal : 0,9 ml/min ; Gradiente (7 min) : de 5% a 100 % de B en 5,3 min ; 5,5 min : 100% de B ; 6,3 min : 5% de B ; Tiempo de retención = Tr (min).

Ejemplo 1 : Síntesis de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-fenilacetamida

Etapas 1 :



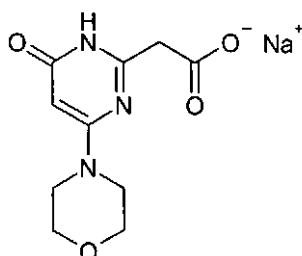
A una disolución de 25 g de morfolina en 400 mL de etanol calentada a 95 °C se añaden 168,5 mL de hidrocloreto de 3-etoxi-3-iminopropanoato de etilo y 155 mL de N,N-diisopropiletilamina en 200 mL de etanol. La mezcla de reacción se calienta a 95°C durante 30 horas y se deja que vuelva a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra sobre vidrio fritado, se lava con 500 mL de etanol, 2 veces con 500 mL de agua y finalmente con 500 mL de éter etílico. El sólido se seca en vacío para proporcionar 35 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ¹H (400 MHz) : 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); 3,38 a 3,44 (m, 4 H); 3,56 (s, 2H); 3,61 (dd, J = 4,0 y 5,7 Hz, 4 H); 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 11,69 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,48;

[M+H]⁺ : m/z 268 ; [M-H]⁻ : m/z 266

Etapas 2:

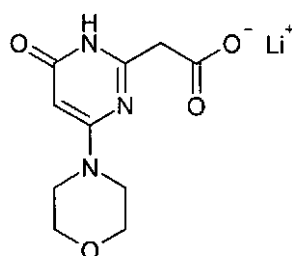
- A una disolución de 10 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparada en la etapa 1 del ejemplo 1 en 300 mL de tetrahidrofurano, se añaden 18,7 mL de sosa 2M. Se agita la mezcla de reacción durante 48 horas a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra sobre vidrio fritado, se lava con acetato de etilo y se lava varias veces con éter etílico. El sólido obtenido se seca en evaporador giratorio para proporcionar 8,7 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H : 3,08 (s, 2 H); 3,38 (t, J = 4,6 Hz, 4 H); 3,61 (t, J = 4,6 Hz, 4 H); 5,08 (s, 1 H); 13,16 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,29;

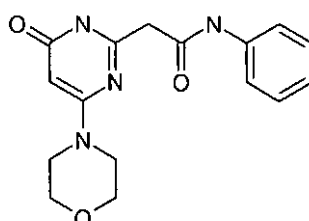
- [M+H] $^+$: m/z 240 ; [M-H] $^-$: m/z 238

Etapas 2':

- A una disolución de 2 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparada en la etapa 1 del ejemplo 1 en 75 mL de metanol, se añaden 7,5 mL de agua y 197 mg de hidróxido de litio. Después de 48 horas de agitación a temperatura ambiente, se concentra la mezcla de

reacción bajo presión reducida. Se añaden 50 mL de agua. La fase acuosa se lava con acetato de etilo y se liofiliza. Se obtienen 1,73 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de litio en forma de sólido blanco, cuyas características son similares al producto de la etapa 2.

5 **Etapa 3 :**



A una disolución de 200 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 en 3 mL de N,N-dimetilformamida se añaden 370 mg de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato, 113 mg de 1-hidroxibenzotriazol y 0,140 mL de anilina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentra bajo presión reducida. Se añade agua y acetato de etilo y se agita así durante 30 minutos. El precipitado formado se filtra y se seca en evaporador giratorio. Después de purificar por cromatografía en columna de sílice, eluyente :
 10 diclorometano/metanol 90/10, se obtienen 161 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-fenilacetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

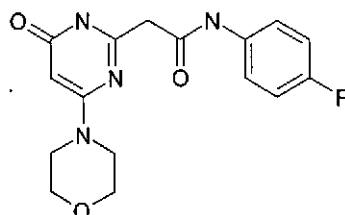
Espectro RMN ¹H :3,38 a 3,44 (m, 4 H); 3,56 a 3,63 (m, 6 H); 5,20 (s, 1H);
 20 7,06 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,31 (t, J = 8,6 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 2 H); 10,14 (s, 1 H); 11,64 (s ancho, 1H).

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,55;

[M+H]⁺ : m/z 315 ; [M-H]⁻ : m/z 313

Ejemplo 2 : Síntesis de N-(4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en la etapa 3 del ejemplo 1 a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1, 595 mg de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato, 182 mg de 1-hidroxibenzotriazol y 0,235 mL de 4-fluoroanilina en lugar de anilina. Se obtienen 110 mg de N-(4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco hueso cuyas características son las siguientes:

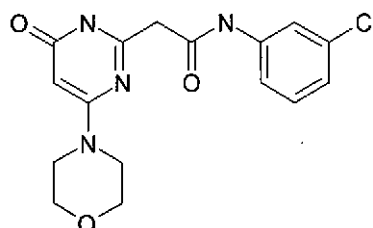
Espectro RMN ^1H : 3,41 (t, $J=4,9$ Hz, 4 H); 3,55 a 3,64 (m, 6 H); 5,20 (s, 1H); 7,15 (t, $J = 8,9$ Hz, 2 H); 7,58 (dd, $J = 5,6$ y $9,0$ Hz, 2 H); 10,20 (s, 1 H); 11,65 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención T_r (min) = 2.86;

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 333 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 331

Ejemplo 3 : Síntesis de N-(3-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



20

El producto se prepara según el modo de operación descrito en la etapa 3 del ejemplo 1 a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de litio obtenido en la etapa 2' del ejemplo 1 y 0,235 mL de 3-

clororoanilina en lugar de anilina. Después de purificar por cromatografía en columna de sílice, eluyente : diclorometano/metanol/acetonitrilo 90/5/5, se obtienen 71 mg de N-(3-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida cuyas características son las siguientes:

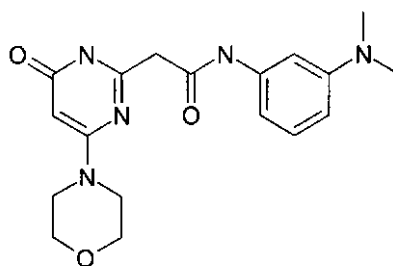
- 5 Espectro RMN ^1H : 3,42 (d, $J=5,1$ Hz, 4 H); 3,53 a 3,69 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 7,12 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H); 7,34 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 7,42 (dt, $J=1,3$ y 7,8 Hz, 1 H); 7,77 (t, $J=2,1$ Hz, 1H); 10,34 (s ancho, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 0,68;

- 10 $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 349 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 347

Ejemplo 4 : Síntesis de N-[3-(dimetilamino)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



- A una disolución de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 en 4 mL de N,N-dimetilformamida se añaden 0,160 mL de piridina, 240 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 400 mg de N,N-dimetil-m-fenilendiamina. Se agita a temperatura ambiente durante 1 noche y la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. Se añade agua y acetato de etilo y se agita así durante 30 minutos. El precipitado formado se filtra, se lava con éter etílico y se seca en evaporador giratorio. Después de purificar por cromatografía en columna de sílice en depósito sólido, eluyente : diclorometano/metanol 95/05, se obtiene un sólido que se recoge en una mezcla de diclorometano, de metanol y de éter etílico. El sólido se filtra y se
- 20
- 25 seca. Se obtienen 30 mg de N-[3-(dimetilamino)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-

oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido amarillo cuyas características son las siguientes:

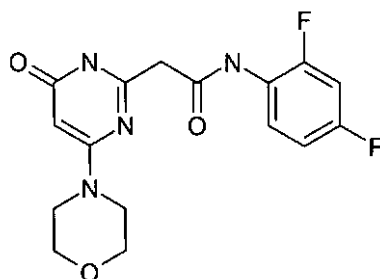
Espectro RMN ^1H :2,86 (s, 6 H); 3,41 (t, J = 5,0 Hz, 4 H); 3,57 (s, 2 H); 3,60 (t, J=4,9 Hz, 4 H); 5,19 (s, 1 H); 6,44 (d, J = 9,3 Hz, 1 H); 6,86 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,01 (s, 1 H); 7,09 (t, J=8,3 Hz, 1 H); 9,98 (s ancho, 1 H); 11,61 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 0,40;

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 358 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 356

10 **Ejemplo 5 : Síntesis de N-(2,4-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida**



A una disolución de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 en 2 mL de N,N-dimetilformamida se añaden 2,5 mL de piridina, 233 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 400 mg de 2,4-difluoroanilina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentra bajo presión reducida. Se añade agua y acetato de etilo y se agita así durante 30 minutos. El precipitado formado se filtra, se lava con agua, éter etílico y éter de petróleo. El sólido obtenido se seca en vacío. Se obtienen 205 mg de N-(2,4-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido rosado cuyas características son las siguientes:

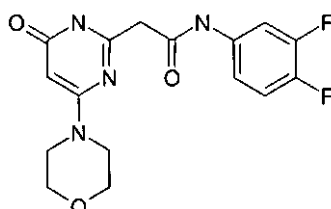
Espectro RMN ^1H : 3,43 (t, $J=5,0$ Hz, 4 H); 3,61 (t, $J = 5,0$ Hz, 4 H); 3,66 (s, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 7,01 a 7,13 (m, 1 H); 7,25 a 7,40 (m, 1 H); 7,83 (q, $J=7,1$ Hz, 1H) ; 9,97 (s ancho, 1H) ; 11,67 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

- 5 Tiempo de retención Tr (min) = 0,59;

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 351 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 349

Ejemplo 6 : Síntesis de N-(3,4-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



- 10 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 400 mg de 3,4-difluoroanilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 210 mg de N-(3,4-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:
- 15

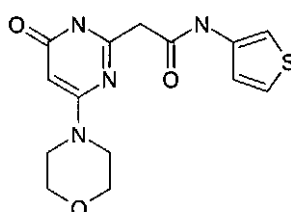
Espectro RMN ^1H (400 MHz) : 3,41 (t, $J = 4,9$ Hz, 4 H); 3,54 a 3,64 (m, 6 H); 5,20 (s, 1H); 7,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H) ; 7,39 (dt, $J=9,0$ y $10,6$ Hz, 1 H); 7,64 a 7,79 (m, 1 H); 10,38 (s, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

- 20 Tiempo de retención Tr (min) = 0,64;

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 351 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 349

Ejemplo 7 : Síntesis de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(tiofen-3-il)acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 400 mg de hidrocloreto de 3-aminotiofeno en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 252 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(tiofen-3-il)acetamida en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes:

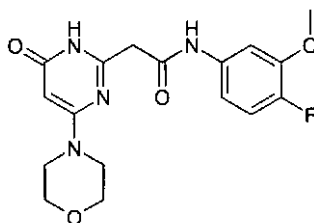
Espectro RMN ^1H : 3,41 (t, $J=5,0$ Hz, 4 H); 3,51 a 3,64 (m, 6 H); 5,20 (s, 1H); 7,08 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H); 7,35 a 7,56 (m, 2 H); 10,55 (s ancho, 1 H); 11,64 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,52;

[M+H] $^+$: m/z 321 ; [M-H] $^-$: m/z 319

Ejemplo 8 : Síntesis de N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 520 mg de 4-fluoro-3-metoxianilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 262 mg de N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-

1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

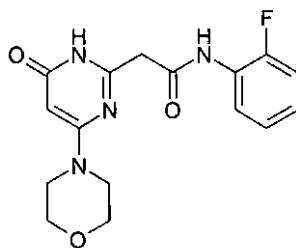
Espectro RMN ^1H (400 MHz) : 3,41 (t, J = 4,9 Hz, 4 H); 3,56 a 3,62 (m, 6 H); 3,79 (s, 3H); 5,20 (s, 1 H); 7,02 a 7,09 (m, 1 H); 7,10 a 7,17 (m, 1 H); 7,47
5 (dd, J = 2,4 y 8,1 Hz, 1 H); 10,20 (s, 1 H); 11,64 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,60;

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 363 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 361

10 **Ejemplo 9 : Síntesis de N-(2-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida**



En un tubo microondas, se introducen 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 en 1 mL de N,N-dimetilformamida, 623 mg de 2-fluoroanilina y 378 mg de terc-butolato de potasio. Se añaden 2 mL de N,N-dimetilformamida. El tubo se calienta con microondas a 150°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. Se añaden 30 mL de agua y 10 mL de acetato de etilo y se agita así durante 1H30. El precipitado formado se filtra y se lava con acetato de etilo, éter etílico y éter de petróleo. El sólido obtenido
20 se seca en evaporador giratorio y se obtienen así 93 mg de N-(2-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H : 3,42 (t, J=4,9 Hz, 4 H); 3,61 (t, J = 4,6 Hz, 4 H); 3,67(s, 2 H); 5,19 (s, 1 H); 7,12 a 7,20 (m, 2 H); 7,21 a 7,32 (m, 1 H); 7,81 a 7,98 (m, J=8,3 y 8,3 Hz, 1 H); 10,00 (s ancho, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)
25

Espectrometría de Masas : método A

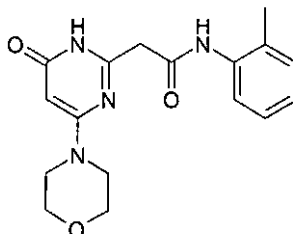
Tiempo de retención Tr (min) = 0,56;

[M+H]⁺ : m/z 333 ; [M-H]⁻ : m/z 331

Pureza : 94 %

5 Punto de fusión (Kofler) : 279°C

Ejemplo 10 : Síntesis de N-(2-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 9 a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 y 582 mg de 2-metilanilina en lugar de 2-fluoroanilina. Se obtienen 76 mg de N-(2-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

15 Espectro RMN ¹H : 2,21 (s, 3 H); 3,43 (t, J = 5,0 Hz, 4 H); 3,55 a 3,67 (m, 6H); 5,18 (s, 1 H); 7,08 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H) ; 7,42 (d, J=7,8Hz, 1 H); 9,65 (s ancho, 1 H); 11,70 (s, 1 H)

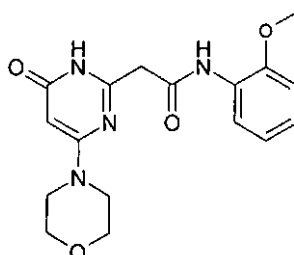
Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 2,81;

20 [M+H]⁺ : m/z 329 ; [M-H]⁻ : m/z 327

Punto de fusión (Kofler) : 194°C

Ejemplo 11 : Síntesis de N-(2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 9
 5 a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato
 de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 en 2 mL de N,N-
 dimetilformamida, 637 mg de 2-metoxianilina en lugar de 2-fluoroanilina y 300
 mg de terc-butilato de potasio. Se añaden 3 mL de N,N-dimetilformamida y el
 tubo se calienta con microondas a 150°C durante 20 minutos. La mezcla de
 10 reacción se concentra bajo presión reducida. Se añaden 15 mL de agua y 5
 mL de acetato de etilo y se agita así durante 2 horas. La fase acuosa se
 extrae con 5 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se
 secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión
 reducida. Después de purificar el sólido obtenido en placa preparativa
 15 (espesor : 2 mm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol
 (90/10 en volúmenes), se obtienen así 7 mg de N-(2-metoxifenil)-2-[4-
 (morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido
 rosado cuyas características son las siguientes:

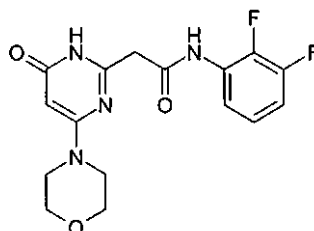
Espectro RMN ¹H :3,43 (t, J=4,9 Hz, 4 H); 3,59 a 3,65 (m, 4 H); 3,69 (s, 2H);
 20 3,83 (s, 3 H); 5,20 (s, 1 H); 6,90 (ddd, J=2,2 y 6,5 y 8,2 Hz, 1 H); 6,99 a 7,13
 (m, 2 H); 7,97 (d, J=8,6Hz, 1 H); 9,44 (s ancho, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,59;

[M+H]⁺ : m/z 345 ; [M-H]⁻ : m/z 343

Ejemplo 12 : Síntesis de N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 9 a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 y 840 mg de 2,3-difluoroanilina en lugar de 2-fluoroanilina. Se obtienen 83 mg de N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

- Espectro RMN ^1H : 3,42 (t, $J=5,1$ Hz, 4H); 3,61 (t, $J = 5.1$ Hz, 4 H); 3,69 (s, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 7,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 2 H); 7,69 (s ancho, 1 H); 10,24 (s ancho, 1 H); 11,63 (s ancho, 1 H)

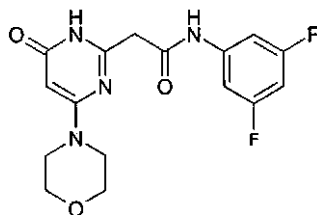
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,61;

- [M+H] $^+$: m/z 351 ; [M-H] $^-$: m/z 349

Punto de fusión (Kofler) : 248°C

Ejemplo 13 : Síntesis de N-(3,5-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



- El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 9 a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 y 780 mg de 3,5-difluoroanilina

en lugar de 2-fluoroanilina. Se obtienen 133 mg de N-(3,5-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H : 3,41 (t, J=4,9 Hz, 4 H); 3,56 a 3,65 (m, 6 H); 5,20 (s, 1H);
 5 6,92 (t, J = 9,3 Hz, 1 H); 7,28 (dd, J = 2,2 y 9,5 Hz, 2 H); 10,55 (s ancho, 1 H);
 11,66(s ancho, 1 H)

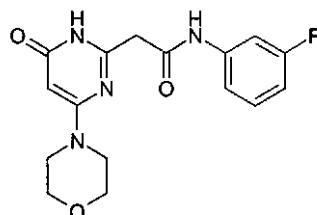
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,66;

[M+H] $^{+}$: m/z 351 ; [M-H] $^{-}$: m/z 349

10 Punto de fusión (Kofler) > 260°C.

Ejemplo 14 : Síntesis de N-(3-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 9
 15 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 y 0,90 mL de 3-fluoroanilina en lugar de 2-fluoroanilina. Se obtienen 160 mg de N-(3-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

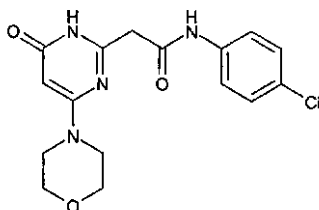
20 Espectro RMN ^1H (400 MHz) : 3,42 (d, J = 5,0 Hz, 4 H); 3,57 a 3,62 (m, 6 H);
 5,20 (s, 1 H); 6,89 (t, J = 9,0 Hz, 1 H); 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1 H); 7,31 a 7,40
 (m, 1 H); 7,55 (d, J = 12,1 Hz, 1 H); 10,38(s ancho, 1 H); 11,66 (s ancho, 1H).

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 2,93;

25 [M+H] $^{+}$: m/z 333 ; [M-H] $^{-}$: m/z 331

Ejemplo 15 : Síntesis de N-(4-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 9 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 y 1,193 g de 4-cloroanilina en lugar de 2-fluoroanilina. Se obtienen 140 mg de N-(4-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

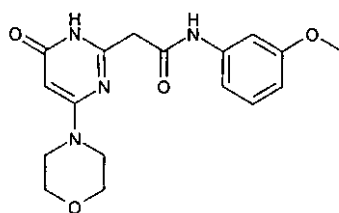
Espectro RMN ^1H : 3,37 a 3,46 (m, $J=4,9$ Hz, 4 H); 3,51 a 3,66 (m, 6 H); 5,21 (s, 1 H); 7,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H); 7,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H); 10,34 (s ancho, 1 H); 11,71 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,68;

[M+H] $^+$: m/z 349 ; [M-H] $^-$: m/z 347

Ejemplo 16 : Síntesis de N-(3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 9 a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 y 1,254 mL de 3-metoxianilina en lugar de 2-fluoroanilina. Se obtienen 56 mg de N-(3-metoxifenil)-2-[4-

(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

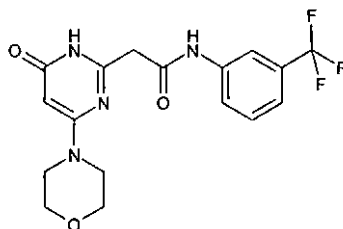
Espectro RMN ^1H : 3,41 (t, $J=5,0$ Hz, 4 H); 3,55 a 3,63 (m, 6 H); 3,72 (s, 3H); 5,20 (s, 1 H); 6,64 (dd, $J = 2,4$ y 8,1 Hz, 1 H); 7,08 (ddd, $J=0,9$ y 1,0 y 8.1 Hz, 1 H); 7,21 (t, $J = 8,3$ Hz, 1 H); 7,27 (s, 1 H); 10,14 (s ancho, 1 H); 11,63 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,58;

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 345 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 343

10 **Ejemplo 17 : Síntesis de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida**



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 9 a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 y 0,705 mL de 3-(trifluorometil)anilina en lugar de 2-fluoroanilina. Se obtienen 228 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

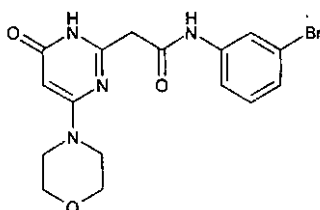
20 Espectro RMN ^1H : 3,37 a 3,46 (m, 4 H); 3,54 a 3,66 (m, 6 H); 5,21 (s ancho, 1 H); 7,42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H); 7,57 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H) ; 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H); 8,05 (s ancho, 1 H); 10,50 (s ancho, 1 H); 11,67 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 3,39;

25 $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 383 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 381

Ejemplo 18 : Síntesis de N-(3-bromofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 9 a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 y 0,61 mL de 3-bromoanilina en lugar de 2-fluoroanilina. Se obtienen 105 mg de N-(3-bromofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

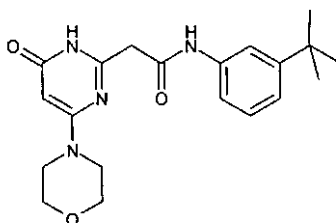
Espectro RMN ^1H (400 MHz) : 3,37 a 3,46 (m, 4 H); 3,54 a 3,66 (m, 6 H); 5,20 (s ancho, 1 H); 7,15 a 7,34 (m, 2 H); 7,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 7,91 (s ancho, 1 H); 10,33 (s ancho, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,70;

[M+H] $^+$: m/z 395 ; [M-H] $^-$: m/z 393

Ejemplo 19 : Síntesis de N-[3-(2-metilpropan-2-il)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



A una disolución de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 en 10 mL de metanol se añaden 224 mg de 3-(terc-butil)anilina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos y se añaden 442 mg cloruro de hidrato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolin-4-io. Se agita

así durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El resto de la evaporación se recoge con 10 mL de agua y 10 mL de acetato de etilo. Se agita durante 30 minutos. El precipitado formado se filtra. Se obtienen así 235 mg de N-[3-(2-metilpropan-2-il)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

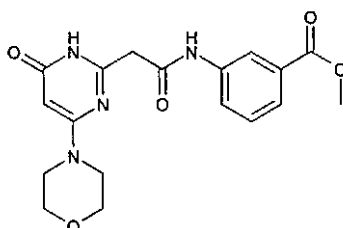
Espectro RMN ^1H : 1,26 (s, 9 H); 3,42 (t, $J = 4,8$ Hz, 4 H); 3,53 a 3,64 (m, 6H); 5,20 (s, 1 H); 7,10 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 7,23 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 7,41 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H) ; 7,58 (s ancho, 1H); 10,09 (s ancho, 1 H); 11,65 (s ancho, 1 H)

10 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,83;

[M+H] $^{+}$: m/z 371 ; [M-H] $^{-}$: m/z 369

Ejemplo 20 : Síntesis de 3-([4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil)amino)benzoato de metilo



15

El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 19 a partir de 653 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 y 567 mg de 3-aminobenzoato de metilo en lugar de 3-(terc-butil)anilina. Se obtienen 400 mg de 3-([4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil)amino)benzoato de metilo en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

20 mg de 3-([4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil)amino)benzoato de metilo en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H : 3,41 (dd, $J=4,8$ y $5,3$ Hz, 4 H); 3,53 a 3,68 (m, 6 H); 3,85 (s ancho, 3 H); 5,21 (s ancho, 1 H); 7,47 (t, $J=8,1$ Hz, 1 H); 7,66 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H) ; 8,24 (s, 1 H); 10,00 a 10,64 (m, 1 H); 11,67 (s ancho, 1 H)

25 1 H); 7,66 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H) ; 8,24 (s, 1 H); 10,00 a 10,64 (m, 1 H); 11,67 (s ancho, 1 H)

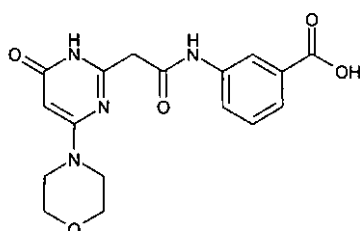
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,59;

[M+H]⁺ : m/z 373 ; [M-H]⁻ : m/z 371

Pureza : 95%

5 **Ejemplo 21 : Síntesis del ácido 3-([4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil)amino)benzoico**



A una disolución de 335 mg de 3-([4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil)amino)benzoato de metilo en 25 mL de metanol, se
 10 añaden 1,8 mL de sosa 2 M. La mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 2h30 y se concentra bajo presión reducida. El resto de la evaporación se recoge en 50 mL de agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y se acidifica (pH=6) por adición de una disolución de ácido clorhídrico 1N. El precipitado formado se filtra, se lava con 20 mL de agua, 5
 15 mL de acetato de etilo y finalmente 20 mL de éter etílico. El sólido se seca en vacío y se obtienen así 175 mg de ácido 3-([4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil)amino)benzoico en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

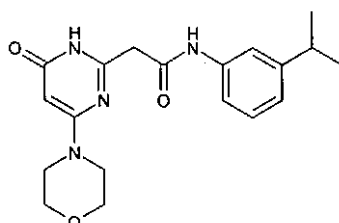
Espectro RMN ¹H (400 MHz) : 3,42 (t, J = 4,9 Hz, 4 H); 3,52 a 3,72 (m, 6 H);
 20 5,21 (s, 1H); 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 1 H); 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H) ; 7,79 (ddd, J=1,5 y 1,6 y 8,2 Hz, 1 H); 8,19 (s, 1 H); 10,36 (s, 1 H); 11,77 (s ancho, 1 H); 12,94 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,46;

25 [M+H]⁺ : m/z 359 ; [M-H]⁻ : m/z 357

Ejemplo 22 : Síntesis de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(propan-2-il)fenil]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 19 a partir de 653 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 utilizando una mezcla de 10 mL de agua y 2 mL de tetrahidrofurano en lugar de metanol y 270 mg de isopropilanilina en lugar de 3-(terc-butil)anilina. Se obtienen 235 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(propan-2-il)fenil]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

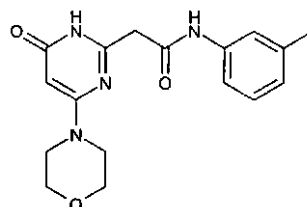
Espectro RMN ^1H : 1,18 (d, $J=6,8$ Hz, 6 H); 2,84 (quin, $J=6,9$ Hz, 1 H); 3,42 (t, $J=4,9$ Hz, 4 H); 3,54 a 3,65 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 6,94 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H); 7,22 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 7,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H); 7,45 (s, 1 H); 10,09 (s, 1 H); 11,64 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,78;

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 357 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 355

Ejemplo 23 : Síntesis de N-(3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



20

El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 19 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 utilizando una mezcla de 1

mL de agua y 9 mL de etanol en lugar de metanol y 214 mg de 3-metil-anilina en lugar de 3-(terc-butil)anilina. Se obtienen 196 mg de N-(3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

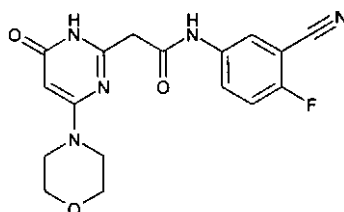
- 5 Espectro RMN ^1H :2,27 (s, 3 H); 3,38 a 3,45 (m, 4 H); 3,54 a 3,64 (m, 6H); 5,20 (s, 1 H); 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 7,39 (s, 1 H);10,07 (s, 1 H); 11,65 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,63;

- 10 $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 329 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 327

Ejemplo 24 : Síntesis de N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



- El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 19 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 y 163 mg de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3-(terc-butil)anilina. La mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida y el resto se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con un gradiente de eluyente
- 20 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 90/10 en diclorometano de 0% a 100%. Se obtienen 81 mg de N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido ámbar cuyas características son las siguientes:

- Espectro RMN ^1H :3,34 a 3,47 (m, 4 H); 3,53 a 3,67 (m, 6 H); 5,21 (s, 1H);
- 25 7,51 (t, J = 9,2 Hz, 1 H); 7,73 a 7,89 (m, 1 H); 8,07(dd, J=2,8 y 5,7 Hz, 1 H); 10,53 (s, 1 H); 11,68 (s ancho, 1 H)

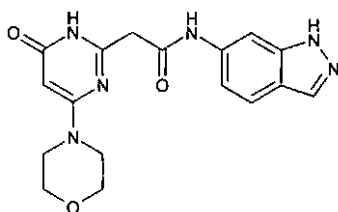
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,60;

[M+H]⁺ : m/z 358 ; [M-H]⁻ : m/z 356

Pureza : 95%

5 **Ejemplo 25 : Síntesis de N-(1H-indazol-6-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida**



- El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 19 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 y 280 mg de 1-Boc-6-amino-indazol en lugar de 3-(terc-butil)anilina. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se recoge en 13 mL de 1,4-dioxano y 3 mL de ácido clorhídrico 1N y se calienta con microondas durante 10 minutos a 100°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se recoge en 30 mL de agua y se añade una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio con el fin de obtener un pH cercano a 8. El precipitado formado se filtra y se lava con agua, acetato de etilo y éter etílico. Después de purificar por cromatografía en columna de sílice eluyendo con un gradiente de eluyente CH₂Cl₂/MeOH : 20 70/30 en diclorometano de 0% a 100%, se obtienen 20 mg de N-(1H-indazol-6-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

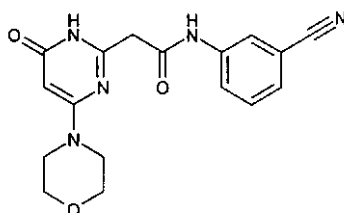
Espectro RMN ¹H : 3,42 (t, J=4,9 Hz, 4 H); 3,60 (dd, J = 4,0 y 5,7 Hz, 4H); 3,64 (s, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 7,08 (dd, J = 1,8 y 8,6 Hz, 1 H); 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 7,96 (s, 1 H); 8,09 (s, 1 H); 10,32 (s ancho, 1 H); 11,67 (s ancho, 1 H); 12,88 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,45;

[M+H]⁺ : m/z 355 ; [M-H]⁻ : m/z 353

Ejemplo 26 : Síntesis de N-(3-cianofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 19 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 utilizando una mezcla de 6 mL de agua y 1 mL de acetato de etilo en lugar de metanol y 118 mg de 3-aminobenzonitrilo en lugar de 3-(terc-butil)anilina. Se obtienen 120 mg de N-(3-cianofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco hueso cuyas características son las siguientes:

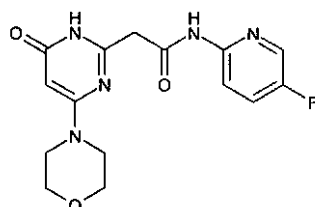
Espectro RMN ¹H : 3,41 (t, J=4,8 Hz, 4 H); 3,60 (dd, J = 4,8 y 5,3 Hz, 4H); 3,63 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,49 a 7,59 (m, 2 H); 7,78 (dt, J=2,3 y 6,8 Hz, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 10,51 (s ancho, 1 H); 11,69 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,55;

[M+H]⁺ : m/z 340 ; [M-H]⁻ : m/z 338

Ejemplo 27 : Síntesis de N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



- El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 19 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 utilizando una mezcla de 7 mL de agua y 1,5 mL de tetrahidrofurano en lugar de metanol y 134 mg de 2-amino-5-fluoropiridina en lugar de 3-(terc-butil)anilina. Después de 1H30 de agitación a temperatura ambiente, se forma un precipitado. La mezcla de reacción se filtra sobre vidrio fritado. El sólido obtenido se lava con agua, acetato de etilo y éter etílico. Se obtienen 130 mg de N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco hueso cuyas características son las siguientes:

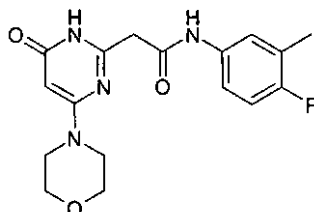
Espectro RMN ^1H : 3,36 a 3,46 (m, 4 H); 3,60 (t, $J = 5,0$ Hz, 4 H); 3,67 (s, 2H); 5,20 (s, 1 H); 7,75 (td, $J=2,7$ y $6,1$ Hz, 1 H); 8,07 (dd, $J = 9,4$ y 4 Hz, 1 H); 8,33 (d, $J= 2,7$ Hz, 1 H); 10,80 (s, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

- Tiempo de retención Tr (min) = 2,67;

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 334 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 332

Ejemplo 28 : Síntesis de N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



- El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 240 mg de 4-fluoro-3-metilanilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 204 mg de N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

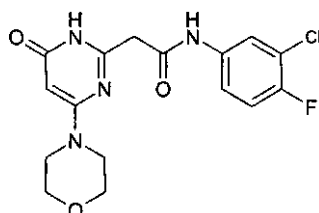
Espectro RMN ^1H : 2,20 (d, $J=1,2$ Hz, 3 H); 3,41 (t, $J = 4,9$ Hz, 4 H); 3,55 a 3,63 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 7,07 (t, $J = 9,2$ Hz, 1 H); 7,33 a 7,41 (m, 1 H); 7,46 (dd, $J=2,7$ y 6,8 Hz, 1 H); 10,13 (s, 1 H); 11,63 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

5 Tiempo de retención Tr (min) = 0,66;

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 347 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 345

Ejemplo 29 : Síntesis de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



- 10 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 278 mg de 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 218 mg de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:
- 15

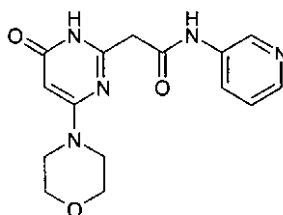
Espectro RMN ^1H : 3,41 (t, $J=5,0$ Hz, 4 H); 3,56 a 3,63 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 7,38 (t, $J = 8,8$ Hz, 1 H); 7,41 a 7,50 (m, 1 H); 7,88 (dd, $J=2,7$ y 6,8 Hz, 1 H); 10,38 (s, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

20 Tiempo de retención Tr (min) = 0,70;

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 367 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 365

Ejemplo 30 : Síntesis de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(piridin-3-il)acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 427 mg de 3-aminopiridina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 168 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(piridin-3-il)acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

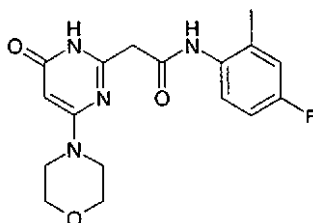
Espectro RMN ^1H : 3,39 a 3,46 (m, 4 H); 3,56 a 3,66 (m, 6 H); 5,20 (s ancho, 1 H); 7,35 (s ancho, 1 H); 8,00 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H); 8,28 (s ancho, 1 H); 8,71 (s ancho, 1 H); 10,37 (s ancho, 1 H); 11,67 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,25;

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 316 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 314

Ejemplo 31 : Síntesis de N-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 200 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 y 278 mg de 4-fluoro-2-metilanilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 92 mg de N-(4-fluoro-

2-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido rosado cuyas características son las siguientes:

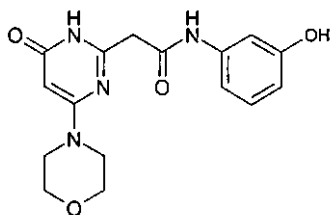
Espectro RMN ^1H : 2,21 (s, 3 H); 3,44 (t, J = 4,9 Hz, 4 H); 3,57 a 3,66 (m, 6H); 5,19 (s, 1 H); 6,99 (td, J=3,2 y 8,6 Hz, 1 H); 7,08 (dd, J = 3,1 y 9,7 Hz, 1 H);
 5 7,36 (dd, J = 5,6 y 8,6 Hz, 1 H); 9,56 (s ancho, 1 H); 11,67 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,59;

[M+H]⁺ : m/z 347 ; [M-H]⁻ : m/z 345

10 **Ejemplo 32 : Síntesis de N-(3-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida**



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 418 mg de 3-aminofenol en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se
 15 obtienen 210 mg de N-(3-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido rosado cuyas características son las siguientes:

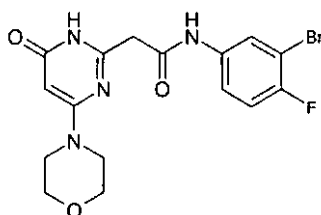
Espectro RMN ^1H : 3,37 a 3,47 (m, 4 H); 3,51 a 3,63 (m, 6 H); 5,20 (s, 1H); 6,45 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 7,07 (t, J = 8,6 Hz, 1 H);
 20 7,12 (s ancho, 1 H); 9,36 (s ancho, 1 H); 10,00 (s ancho, 1 H); 11,63 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,43;

[M+H]⁺ : m/z 331 ; [M-H]⁻ : m/z 329

Ejemplo 33 : Síntesis de N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 19
 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato
 de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 utilizando una mezcla de 7
 mL de agua y 1,5 mL de tetrahidrofurano en lugar de metanol y 190 mg de 3-
 bromo-4-fluoroanilina en lugar de 3-(terc-butil)anilina. Se obtienen 266 mg de
 N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-
 10 il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las
 siguientes:

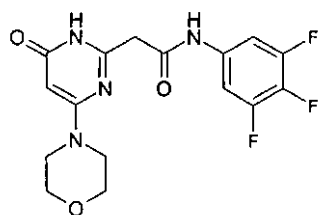
Espectro RMN ¹H :3,41 (t, J=4,9 Hz, 4 H); 3,55 a 3,65 (m, 6 H); 5,20 (s, 1H);
 7,34 (t, J = 8,8 Hz, 1 H); 7,44 a 7,53 (m, 1 H); 8,00 (dd, J = 2,2 y 6,1 Hz, 1 H);
 10,35 (s ancho, 1 H); 11,67 (s ancho, 1 H)

15 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 3,30

[M+H]⁺ : m/z 411 ; [M-H]⁻ : m/z 409

Ejemplo 34 : Síntesis de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)acetamida



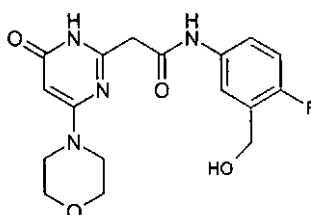
20

El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5
 a partir de 200 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato
 de sodio y 113 mg de 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se

obtienen 33 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)acetamida cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H :3,41 (dd, $J=4,8$ y $5,3$ Hz, 4 H); 3,54 a 3,66 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 7,46 (dd, $J = 6,5$ y $10,1$ Hz, 2 H); 10,55 (s, 1 H); 11,64 (s, 1 H)

5 **Ejemplo 35 : Síntesis de N-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida**



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 525 mg de (5-amino-2-fluorofenil)metanol en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 218 mg de N-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes:

10 Espectro RMN ^1H :3,42 (d, $J=4,9$ Hz, 4 H); 3,55 a 3,64 (m, 6 H); 4,51 (d, $J = 6,1$ Hz, 2 H); 5,20 (s ancho, 1 H); 5,27 (t, $J = 6,0$ Hz, 1 H); 7,08 (t, $J = 9,4$ Hz, 1 H); 7,46 a 7,54 (m, 1 H); 7,63 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H); 10,18 (s ancho, 1 H); 11,64 (s ancho, 1 H)

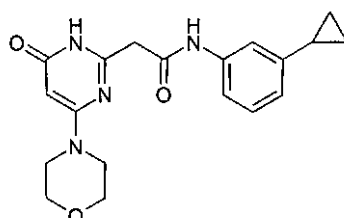
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,46

20 $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 363 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 361

Punto de fusión (Kofler) > 260°C.

Ejemplo 36 : Síntesis de N-(3-ciclopropilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 395 mg de 3-ciclopropilfenilina (preparada según Wallace et al. en Tetrahedron Lett. 2002, 43, 6987) en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 225 mg de N-(3-ciclopropilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

- Espectro RMN ¹H : 0,50 a 0,68 (m, J=2,0 y 4,9 Hz, 2 H); 0,88 a 1,02 (m, 2H); 1,79 a 1,94 (m, J=4,4 y 4,4 Hz, 1 H); 3,42 (t, J = 5,1 Hz, 4 H); 3,51 a 3,68 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 7,17 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,26 a 7,36 (m, 2 H); 10,06 (s ancho, 1 H); 11,63 (s ancho, 1 H)

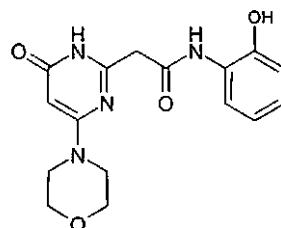
Espectrometría de Masas : método A

- Tiempo de retención Tr (min) = 0,72

[M+H]⁺ : m/z 353 ; [M-H]⁻ : m/z 355

Punto de fusión (Kofler) = 246°C

Ejemplo 37 : Síntesis de N-(2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



20

El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato

de sodio y 278 mg de 2-aminofenol en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 370 mg de N-(2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

- 5 Espectro RMN ^1H : 3,45 (t, $J=5,0$ Hz, 4 H); 3,59 a 3,65 (m, 4 H); 3,69 (s, 2H); 5,21 (s, 1 H); 6,76 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 6,87 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 6,92 (t, $J = 8,5$ Hz, 1 H); 7,86 (d, $J=7,3\text{Hz}$, 1 H); 9,46 (s ancho, 1 H); 9,82 (s ancho, 1 H); 11,63 (s ancho, 1 H)

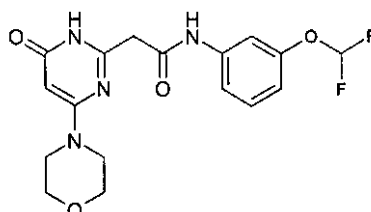
Espectrometría de Masas : método A

- 10 Tiempo de retención Tr (min) = 2,58;

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 331 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 329

Punto de fusión (Kofler) $> 260^\circ\text{C}$.

Ejemplo 38 : Síntesis de N-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



15

El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 200 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 520 mg de 3-(difluorometoxi)anilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 135 mg de N-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

20

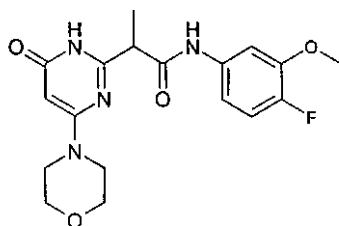
Espectro RMN ^1H (400 MHz) : 3,36 a 3,48 (m, 4 H); 3,54 a 3,65 (m, 6 H); 5,20 (s ancho, 1 H); 6,88 (s ancho, 2 H); 7,17 (t, $J = 69,0$ Hz, 1 H); 7,36 (s, 1 H); 7,48 a 7,57 (m, 1 H); 10,34 (s ancho, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)

- 25 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,67;

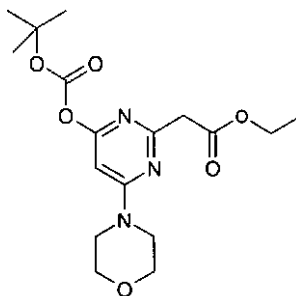
[M+H]⁺ : m/z 381 ; [M-H]⁻ : m/z 379

Ejemplo 39 : Síntesis de N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]propanamida

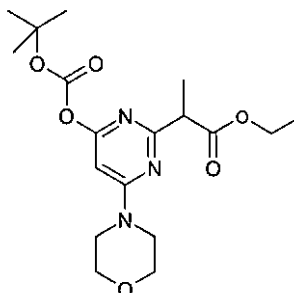


5

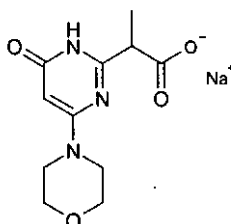
Etapla 1:



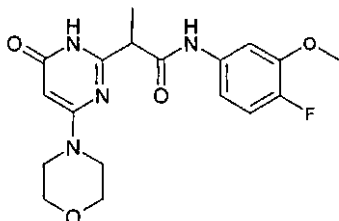
- A una disolución de 535 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 en 9 mL de N,N-dimetilformamida bajo argón se añaden 88 mg de hidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente y se añade una disolución de 655 mg de di-terc-butil-dicarbonato en 2 mL de N,N-dimetilformamida. Después de 1 noche de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. Se añaden 10 mL de agua y una disolución de ácido clorhídrico 1N hasta la obtención de un pH cercano a 6. Se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 735 mg de [4-(((2-metilpropan-2-il)oxi)carbonil)oxi)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]acetato de etilo en forma de un aceite amarillo.

Etapla 2 :

A una disolución de 700 mg de 4-(((2-metilpropan-2-il)oxi)carbonil)oxi)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]acetato de etilo en 8 mL de N,N-dimetilformamida
 5 bajo argón se añaden 84 mg de hidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a 0°C. Se añaden 0,130 mL de yoduro de metano y se agita a temperatura ambiente durante 1 noche. Se añaden 0,5 mL de agua y la mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida. Después de purificar por cromatografía en columna de sílice
 10 eluyendo con un gradiente de eluyente heptano/acetato de etilo de 0% a 50% y con acetato de etilo al 100%. Se obtienen 150 mg de 2-[4-(((2-metilpropan-2-il)oxi)carbonil)oxi)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]propanoato de etilo en forma de un aceite incoloro.

Etapla 3 :

15 A una disolución de 145 mg de 2-[4-(((2-metilpropan-2-il)oxi)carbonil)oxi)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]propanoato de etilo en 5 mL de tetrahidrofurano, se añaden 0,190 mL de sosa 1M. Después de 1 noche de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo
 20 presión reducida. Se obtienen 100 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]propanoato de sodio en forma de sólido utilizado tal cual en la etapa siguiente.

Etapas 4 :

El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 100 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]propanoato de sodio y 195 mg de 4-fluoro-3-metoxianilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 30 mg de N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]propanamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

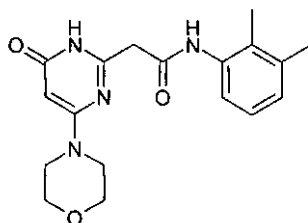
Espectro RMN ^1H (400 MHz) : 1,44 (d, $J = 7,1$ Hz, 3 H); 3,36 a 3,47 (m, 4 H); 3,50 a 3,65 (m, 4 H); 3,71 (q, $J = 6,8$ Hz, 1 H); 3,79 (s, 3 H); 5,19 (s ancho, 1 H); 7,01 a 7,18 (m, 2 H); 7,47 (dd, $J = 2,0$ y 7,8 Hz, 1 H); 10,00 (s, 1 H); 11,55 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,65

[M+H] $^+$: m/z 377 ; [M-H] $^-$: m/z 375

Ejemplo 40 : Síntesis de N-(2,3-dimetilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 242 mg de 2,3-dimetilanilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 190 mg de N-(2,3-dimetilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-

dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

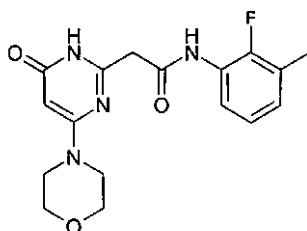
Espectro RMN ^1H : 2,08 (s, 3 H); 2,24 (s, 3 H); 3,41 a 3,47 (m, 4 H); 3,58 a 3,65 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 6,99 a 7,08 (m, 2 H); 7,13 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H);
 5 9,57 (s, 1 H); 11,67 (s ancho, 1H).

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,62

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 343 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 341

Ejemplo 41 : Síntesis de N-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
 10



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 250 mg de 2-fluoro-3-metilanilina en lugar de 2,4-difluoroanilina.
 15 Se obtienen 208 mg de N-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

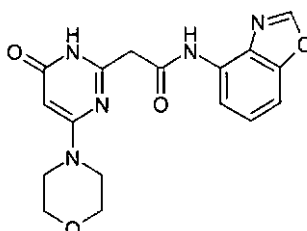
Espectro RMN ^1H : 2,24 (s ancho, 3 H); 3,37 a 3,48 (m, 4 H); 3,56 a 3,72 (m, 6 H); 5,20 (s ancho, 1 H); 6,97 a 7,08 (m, 2 H); 7,71 (s ancho, 1 H); 9,89 (s ancho, 1 H); 11,66 (s ancho, 1H).
 20

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,65

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 347 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 345

Ejemplo 42 : Síntesis de N-(1,3-benzoxazol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 268 mg de 1,3-benzoxazol-4-amina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 193 mg de N-(1,3-benzoxazol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido crudo cuyas características son las siguientes:

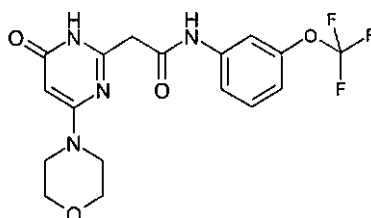
- Espectro RMN ^1H (400MHz) : 3,43 a 3,48 (m, 4 H); 3,62 (t, J = 4,9 Hz, 4 H); 3,80 (s, 2H); 5,21 (s, 1 H); 7,36 a 7,42 (m, 1 H); 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 8,78 (s, 1 H); 10,44(s ancho, 1 H); 11,73 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,55

- [M+H]⁺ : m/z 356 ; [M-H]⁻ : m/z 354

Ejemplo 43 : Síntesis de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 270 mg de 3-(trifluorometoxi)anilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 230 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-

[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

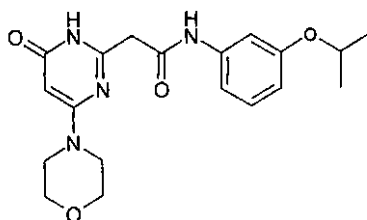
Espectro RMN ^1H : 3,37 a 3,44 (m, 4 H); 3,54 a 3,64 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 7,05 (d, $J = 6,6$ Hz, 1 H); 7,41 a 7,48 (m, 2 H); 7,74 (s, 1 H); 10,45 (s ancho, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención T_r (min) = 0,78;

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 399 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 397

Ejemplo 44 : Síntesis de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(propan-2-iloxi)fenil]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 572 mg de 3-isopropoxianilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 228 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(propan-2-iloxi)fenil]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

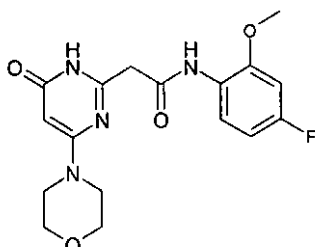
Espectro RMN ^1H : 3,35 (t, $J=5,0$ Hz, 4 H); 3,56 (t, $J = 4,9$ Hz, 4 H); 4,25(s, 2 H); 5,25 (s ancho, 1 H); 7,31 a 7,40 (m, 2 H); 7,62 a 7,74 (m, 2 H); 11,92 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención T_r (min) = 0,60;

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 313 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 311

Ejemplo 45 : Síntesis de N-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 460 mg de 4-fluoro-2-metoxianilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 245 mg de N-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido rosado cuyas características son las siguientes:

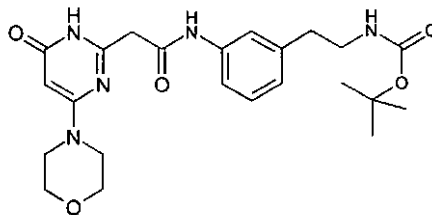
Espectro RMN ^1H : 3,43 (m, 4 H) ; 3,62 (m, 4 H); 3,67 (s, 2 H); 3,85 (s, 3 H); 5,20 (s, 1 H); 6,74 (dt, $J=2,8$ y $8,6$ Hz, 1 H); 6,98 (dd, $J=2,8$ y $10,9$ Hz, 1 H) ; 7,88 (dd, $J=6,7$ y $8,6$ Hz, 1 H); 9,44 (s, 1 H); 11,67 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención T_r (min) = 0,62 ;

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 363 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 361

Ejemplo 46 : Síntesis de {2-[3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)fenil]etil}carbamato de 2-metilpropan-2-ilo



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 930 mg de [2-(3-aminofenil)etil]carbamato de 2-metilpropan-2-ilo

en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 285 mg de {2-[3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)fenil]etil}carbamato de 2-metilpropan-2-ilo en forma de sólido rosado cuyas características son las siguientes:

- 5 Espectro RMN ^1H : 1,36 (s, 9 H) ; 2,61 a 2,68 (m, 2 H); 3,04 a 3,14 (m, 2 H); 3,41 m, 4 H) ; 3,56 a 3,63 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 6,84 (t ancho, $J = 6,7$ Hz, 1H) ; 6,89 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H) ; 7,22 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 7,36 a 7,44 (m, 2 H); 10,09 (s ancho, 1 H); 11,63 (s ancho, 1 H)

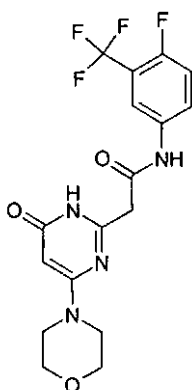
Espectrometría de Masas : método A

- 10 Tiempo de retención Tr (min) = 0,75 ;

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 458; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 456

Punto de fusión = 194°C

Ejemplo 47 : Síntesis de N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



15

El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 358 mg de 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 222 mg de N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

20

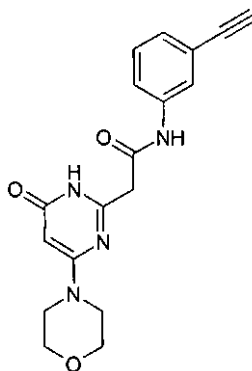
Espectro RMN ^1H : 3,39 a 3,42 (m, 4 H) ; 3,57 a 3,61 (m, 4 H); 3,62 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,49 (t, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 7,75 a 7,83 (m, 1 H); 8,06 (dd, $J=2,4$ y 6,4 Hz, 1 H) ; 10,53 (s ancho, 1 H); 11,68 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

- 5 Tiempo de retención Tr (min) = 0,77 ;

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 401 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 399

Ejemplo 48 : Síntesis de N-(3-etinilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



- 10 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 201 mg de 3-aminofenilacetileno en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 190 mg de N-(3-etinilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas
- 15 características son las siguientes:

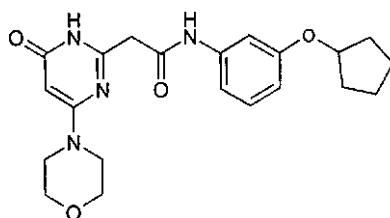
Espectro RMN ^1H : 3,39 a 3,44 (m, 4 H) ; 3,58 a 3,64 (m, 6 H); 4,16 (s, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,17 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 7,33 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 7,54 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H) ; 7,75 (s, 1H) ; 10,27 (s, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

- 20 Tiempo de retención Tr (min) = 0,64 ;

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 339 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 337

Ejemplo 49 : Síntesis de N-[3-(ciclopentiloxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 354 mg de 3-(ciclopentiloxi)anilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 269 mg de N-[3-(ciclopentiloxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H : 1,50 a 1,75 (m, 6 H) ; 1,83 a 1,96 (m, 2 H); 3,39 a 3,44 (m, 4 H) ; 3,54 a 3,63 (m, 6 H); 4,73 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 6,60 (dd, $J=2,0$ y 8,3 Hz, 1 H) ; 7,03 (d ancho, $J=8,3$ Hz, 1 H) ; 7,18 (t, $J = 8,3$ Hz, 1 H); 7,26 (t, $J = 2,2$ Hz, 1 H); 10,10 (s, 1H) ; 11,64 (s ancho, 1 H)

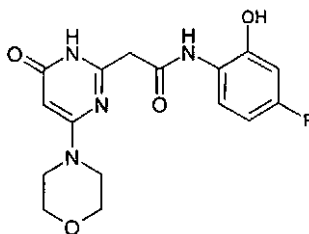
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,84 ;

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 399 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 397

Ejemplo 50 : Síntesis de N-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida

(VAC. SON4.056.1)



20

El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 815 mg de 2-amino-5-fluorofenol en lugar de 2,4-difluoroanilina.

100

Después de purificar por cromatografía en columna de sílice, eluyente : CH₂Cl₂/MeOH 95/5, se obtienen 149 mg de N-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido gris cuyas características son las siguientes:

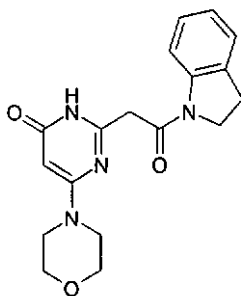
- 5 Espectro RMN ¹H : 3,41 a 3,47 (m, 4 H) ; 3,59 a 3,64 (m, 4 H); 3,67 (s, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 6,58 (dt, J=2,8 y 8,8 Hz, 1 H); 6,66 (dd, J = 2,8 y 10,4 Hz, 1 H); 7,80 (dd, J = 6,4 y 8,8 Hz, 1 H); 8,66 a 12,13 (m extendido, 3 H)

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 2,74

- 10 [M+H]⁺ : m/z 349 ; [M-H]⁻ : m/z 347

Ejemplo 51 : Síntesis de 2-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
(VAC. PSB2.078.6)



- 15 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 238 mg de indolina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 230 mg de 2-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de sólido rosa claro cuyas características son las siguientes:
- 20

Espectro RMN ¹H : 3,17 (t, J=8,3 Hz, 2 H) ; 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,75 (s, 2 H); 4,14 (t, J = 8,3 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,01 (t, J = 7,6 Hz, 1 H); 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1 H); 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1 H); 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 1 H); 11,61 (s ancho, 1 H)

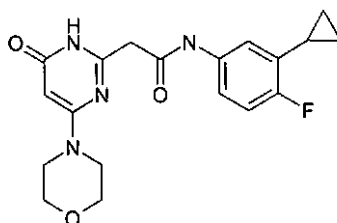
- 25 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,64

[M+H]⁺ : m/z 341 ; [M-H]⁻ : m/z 339

Ejemplo 52 : Síntesis de N-(3-ciclopropilo-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida

5 (VAC. PSB2.078.11)



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 302 mg de 3-ciclopropilo-4-fluoroanilina (preparada según la solicitud de patente EEUU 2007/0185058.) en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 225 mg de N-(3-ciclopropilo-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido amarillo claro cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ¹H : 0,62 (m, 2 H) ; 0,99 (m, 2 H); 1,97 a 2,09 (m, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,56 (s, 2 H); 3,58 a 3,63 (m, 4 H); 5,20 (s, 1 H); 7,07 (t, J = 9,5 Hz, 1 H); 7,18 (dd, J = 2,3 y 7,0 Hz, 1 H); 7,30 a 7,37 (m, 1 H); 10,11 (s, 1 H); 11,63 (s ancho, 1 H)

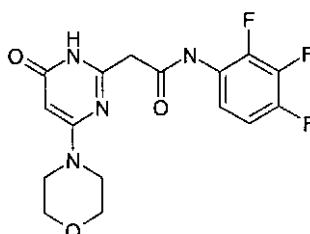
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,75

20 [M+H]⁺ : m/z 373 ; [M-H]⁻ : m/z 371

Ejemplo 53 : Síntesis de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(2,3,4-trifluorofenil)acetamida

(VAC. PSB2.078.12)



- 5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 294 mg de 2,3,4-trifluoroanilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 195 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(2,3,4-trifluorofenil)acetamida en forma de sólido blanco cuyas características
- 10 son las siguientes:

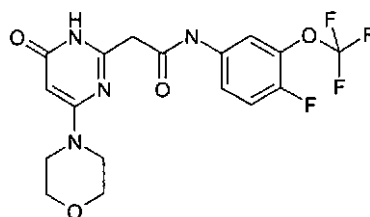
Espectro RMN ^1H : 3,43 (m, 4 H) ; 3,61 (m, 4 H); 3,67 (s, 2 H); 5,20 (s, 1 H) ; 7,24 a 7,35 (m, 1 H); 7,56 a 7,67 (m, 1 H); 10,18 (s ancho, 1 H); 11,67 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

- 15 Tiempo de retención Tr (min) = 0,65

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 369 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 367

Ejemplo 54 : Síntesis de N-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



- 20 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 270 mg de 4-fluoro-3-(trifluorometoxi)anilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 270 mg de N-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-2-

[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H (400MHz):

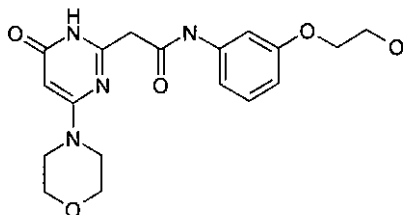
- 3,37 a 3,44 (m, 4 H); 3,55 a 3,65 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 7,40 a 7,59 (m, 2 H);
 5 7,90 (d ancho, $J=6,8$ Hz, 1 H) ; 10,48 (s ancho, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,80

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 417 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 415

10 **Ejemplo 55 : Síntesis de N-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida**



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 294 mg de 2-(3-aminofenoxi)-etanol en lugar de 2,4-difluoroanilina.

- 15 Se obtienen 180 mg de N-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido rosado cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H (400MHz):

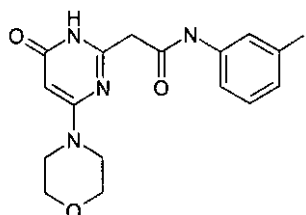
- Para este lote, observamos señales anchas con : 3,42 (m, 4 H); 3,59 (m, 6
 20 H); 3,70 (m, 2 H); 3,93 (m, 2 H); 4,82 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 6,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 7,15 a 7,23 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H) ; 7,28 (s, 1 H); 10,12 (s, 1 H); 11,65 (s, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,46

- 25 $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 375 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 373

Ejemplo 56 : Síntesis de N-(3-yodofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 268 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 324 mg de 3-yodoanilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 345 mg de N-(3-yodofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H (400MHz):

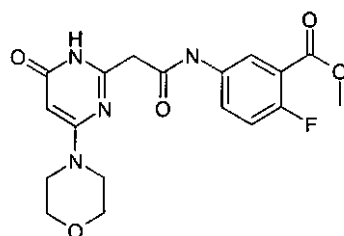
3,41 (m, 4 H); 3,58 a 3,64 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 7,12 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 7,42 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 7,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 8,06 (s, 1 H); 10,26 (s ancho, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,41

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 441 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 439

Ejemplo 57 : Síntesis de 2-fluoro-5-([4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil)amino)benzoato de metilo



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 466 mg de 5-amino-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 625 mg de 2-fluoro-5-([4-(morfolin-4-il)-6-oxo-

1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil)amino)benzoato de metilo en forma de sólido rosado cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H (400MHz):

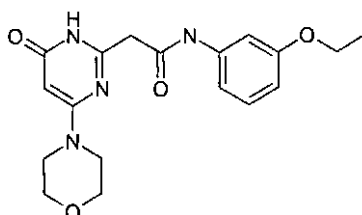
- 3,41 (m, 4 H); 3,57 a 3,62 (m, 6 H); 3,85 (s, 3 H) ; 5,20 (s, 1 H); 7,32 (dd, $J=9,0$ y $10,6$ Hz, 1 H) ; 7,79 (ddd, $J=2,9$ y $4,1$ y $9,0$ Hz, 1 H); 8,15 (dd, $J=2,9$ y $6,4$ Hz, 1 H) ; 10,40 (s, 1 H); 11,67 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,59

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 391 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 389

10 **Ejemplo 58 : Síntesis de N-(3-etoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida**



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 540 mg de 3-etoxianilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 235 mg de N-(3-etoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H (400MHz):

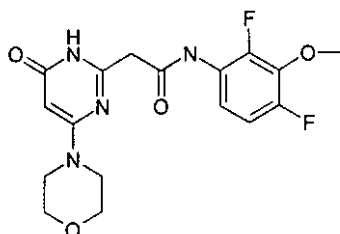
- 20 1,31 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H); 3,41 (m, 4 H); 3,55 a 3,64 (m, 6 H); 3,98 (q, $J=7,0$ Hz, 2 H) ; 5,20 (s, 1 H); 6,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H); 7,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H); 7,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H); 7,26 (s ancho, 1 H); 10,12 (s ancho, 1 H); 11,64 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

- 25 Tiempo de retención Tr (min) = 0,66

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 359 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 357

Ejemplo 59 : Síntesis de N-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 318 mg de 2,4-difluoro-3-metoxianilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 255 mg de N-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

10 **Espectro RMN ¹H (400MHz):**

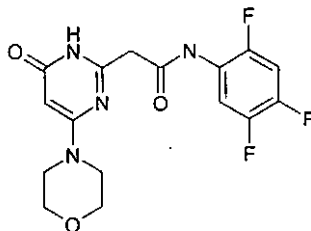
3,43 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,66 (s, 2 H); 3,93 (s, 3 H) ; 5,20 (s, 1 H); 7,11 (ddd, J=2,1 y 9,0 y 10,9 Hz, 1 H); 7,50 (dt, J=5,5 y 9,0 Hz, 1 H); 10,00 (s, 1 H); 11,65 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

15 **Tiempo de retención Tr (min) = 3,01**

[M+H]⁺ : m/z 381 ; [M-H]⁻ : m/z 379

Ejemplo 60 : Síntesis de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(2,4,5-trifluorofenil)acetamida



20 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 294 mg de 2,4,5-trifluoroanilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se

obtienen 230 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(2,4,5-trifluorofenil)acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H (400MHz):

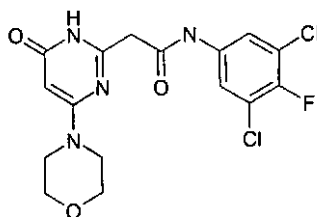
- 5 3,42 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,69 (s, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 7,65 (dt, $J=7,6$ y 10,8 Hz, 1 H); 8,01 (td, $J=8,0$ y 12,3 Hz, 1 H); 10,18 (s ancho, 1 H); 11,67 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,10

- 10 $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 369 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 367

Ejemplo 61 : Síntesis de N-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 360 mg de 3,5-dicloro-4-fluoroanilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 259 mg de N-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

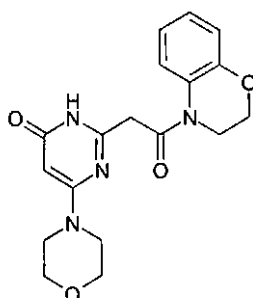
- 20 Espectro RMN ^1H (400MHz):
3,41 (m, 4 H); 3,56 a 3,64 (m, 6 H); 5,21 (s, 1 H); 7,74 (d, $J = 6,1$ Hz, 2 H); 10,50 (s ancho, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,82

- 25 $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 401 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 399

Ejemplo 62 : Síntesis de 2-[2-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 270 mg de 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Después de purificar por cromatografía en columna de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95/05, se obtienen 150 mg de 2-[2-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ¹H (400MHz):

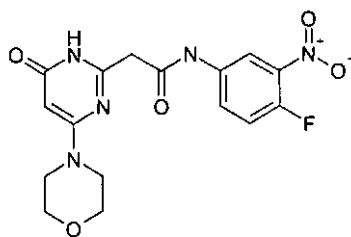
3,36 a 3,45 (m, 4 H); 3,52 a 3,70 (m, 4 H); 3,81 a 3,95 (m, 4 H); 4,30 (m, 2 H); 5,18 (s, 1 H); 6,81 a 6,95 (m, 2 H); 6,99 a 7,16 (m, 1 H); 7,22 a 8,18 (m, 1 H); 11,59 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,62

[M+H]⁺ : m/z 357 ; [M-H]⁻ : m/z 355

Ejemplo 63 : Síntesis de N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



20

El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato

de sodio y 510 mg de 4-fluoro-3-nitroanilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 339 mg de N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

5 Espectro RMN ^1H (400MHz):

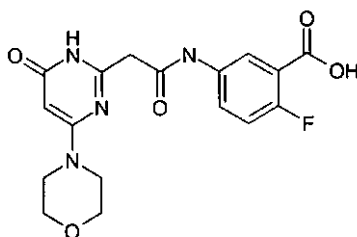
3,41 (m, 4 H); 3,58 a 3,62 (m, 4 H); 3,64 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,56 (dd, $J = 9,0$ y $11,2$ Hz, 1 H); 7,83 a 7,88 (ddd, $J = 2,9$ y $4,0$ y $9,0$ Hz, 1 H); 8,47 (dd, $J = 2,9$ y $6,8$ Hz, 1 H); 10,63 (s ancho, 1 H); 11,69 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

10 Tiempo de retención Tr (min) = 0,63

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 378 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 376

Ejemplo 64 : Síntesis del ácido 2-fluoro-5-([4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil)amino)benzoico



- 15 A una disolución de 310 mg de 2-fluoro-5-([4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil)amino)benzoato de metilo preparado en el ejemplo 57 en 7 mL de metanol se añaden 0,4 mL de sosa 2M. Después de una noche de agitación a temperatura ambiente, se añaden de nuevo 0,4 mL de sosa 2M y se lleva a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla
- 20 de reacción se concentra bajo presión reducida. El resto de la evaporación se recoge con agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y se acidifica con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N (pH = 5). Se filtra el insoluble. El filtrado se concentra bajo presión reducida y se recoge con agua y algunas gotas de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N. El
- 25 precipitado formado se filtra, se lava con éter de petróleo y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 52 mg de ácido 2-fluoro-5-([4-

(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)benzoico en forma de sólido rosa claro cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H (400MHz):

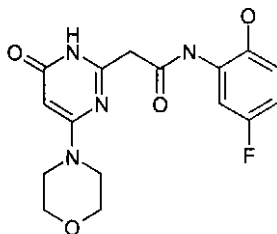
3,41 (m, 4 H); 3,60 (t, $J = 4,9$ Hz, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 7,24 (t, $J = 9,8$ Hz, 1 H);
 5 7,75 (m, 1 H); 8,06 (m, 1 H); 10,34 (s ancho, 1 H); 11,67 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,46

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 377 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 375

10 **Ejemplo 65 : Síntesis de N-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida**



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 1 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 466 mg de 2-amino-4-fluorofenol en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se
 15 obtienen 795 mg de 2 N-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido marrón cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400MHz):

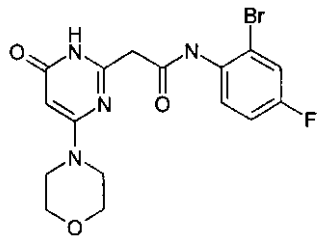
3,44 (m, 4 H); 3,59 a 3,65 (m, 4 H); 3,72 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,70 a 6,78
 20 (m, 1 H); 6,81 a 6,87 (m, 1 H); 7,85 (dd, $J = 3,0$ y $10,8$ Hz, 1 H); 9,10 a 10,09 (m extendido, 1 H) ; 10,64 a 11,96 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,55

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 349 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 347

Ejemplo 66 : Síntesis de N-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 260 mg de 2-bromo-4-fluoroanilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 310 mg de N-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido marrón cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ¹H (400MHz):
Para este lote, todas las señales son anchas con : 3,44 (m, 4 H); 3,62 (m, 4 H); 3,65 (s, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 7,22 a 7,32 (m, 1 H); 7,58 a 7,67 (m, 2 H); 9,73 (s, 1 H); 11,68 (s, 1 H)

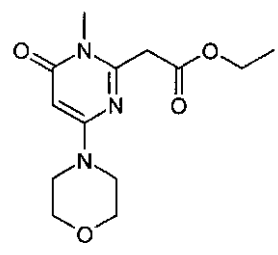
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,65
[M+H]⁺ : m/z 411 ; [M-H]⁻ : m/z 409

Ejemplo 67 : Síntesis de N-(4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida

Etapas 1:

20



A una disolución de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 en 1,5 mL de dioxano, se añaden 330 mg de carbonato de potasio y 150 mL de yoduro de

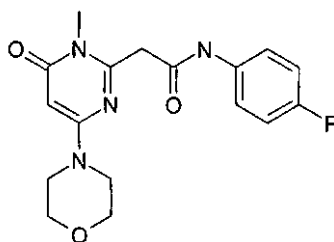
metilo. La mezcla de reacción se calienta a 40 °C durante 16 y se enfría a temperatura ambiente. La suspensión se filtra sobre vidrio fritado, se lava con dioxano y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con una mezcla de
 5 diclorometano, de acetonitrilo y de metanol (98/01/01, 96/02/02 y, 90/05/05 V/V/V). Se obtienen 200 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectrometría de Masas : método A

10 Tiempo de retención Tr (min) = 0,53

[M+H]⁺ : m/z 282 ; [M-H]⁻ : m/z 280

Etapas 2:



A una disolución de 190 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-
 15 dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 67 en 10 mL de tolueno se añaden 0,135 mL de 4-fluoroanilina y 0,670 mL de una disolución de trimetilaluminio 2M gota a gota. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añaden 10 mL de tolueno. Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se
 20 vierte sobre agua y se añade una disolución de fosfato de potasio 1M. El precipitado se filtra sobre vidrio fritado y se lava con acetato de etilo. El filtrado se lava con agua y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se extrae, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y se concentra bajo presión reducida. Después de
 25 purificar el resto por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (95/05, V/V) se obtienen 20 mg de N-(4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-

il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400MHz):

3,34 (s, 3 H); 3,40 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,90 (s, 2 H); 5,35 (s, 1 H); 7,15 (t, $J = 9,0$ Hz, 2 H); 7,57 (dd, $J = 5,1$ y $9,0$ Hz, 2 H) ; 10,25 (s, 1 H)

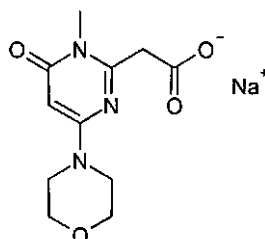
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención T_r (min) = 0,62

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 347 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 345

Ejemplo 68 : Síntesis de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida

Etapas 1 :

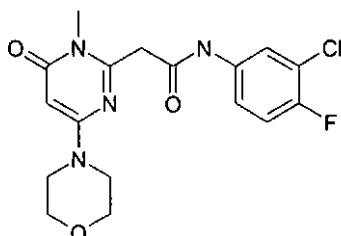


A una disolución de 1,62 g de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 67, en 20 mL de tetrahidrofurano, se añaden 2,88 mL de sosa 2M. Se agita la mezcla de reacción durante 48 horas a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra sobre vidrio fritado, se lava con acetato de etilo y se lava varias veces con éter etílico. El sólido obtenido se seca en evaporador giratorio. Se obtienen 730 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención T_r (min) = 1,67

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 254 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 252

Etapas 2 :

A una disolución de 200 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio en 2,5 mL de N,N-dimetilformamida se
 5 añaden 120 mL de piridina, 182 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 210 mg de 3-cloro-4-fluoroanilina. Se agita a temperatura ambiente durante 1 noche y la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. Se añade agua, se extrae con acetato de etilo, se lava de nuevo con agua y se concentra bajo presión reducida. El
 10 resto obtenido se lava con acetato de etilo y se lava con éter etílico. Se obtienen 76 mg de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido parma cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H (400MHz):

15 3,34 (s, 3 H); 3,37 a 3,42 (m, 4 H); 3,55 a 3,60 (m, 4 H); 3,91 (s, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,38 (t, $J = 9,0$ Hz, 1 H); 7,41 a 7,47 (m, 1 H); 7,87 (dd, $J = 2,4$ y 6,8 Hz, 1 H); 10,42 (s, 1 H)

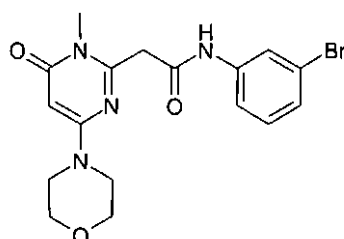
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,75

20 $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 381 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 379

Punto de fusión (Kofler) : 248°C

Ejemplo 69 : Síntesis de N-(3-bromofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 68 a partir de 200 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 257 mg de 3-bromoanilina. Se obtienen 51 mg de N-(3-bromofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H (400MHz):

3,34 (s, 3 H); 3,37 a 3,42 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,92 (s, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,19 a 7,33 (m, 2 H); 7,45 (m, 1H) ; 7,91 (s ancho, 1 H); 10,37 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,75

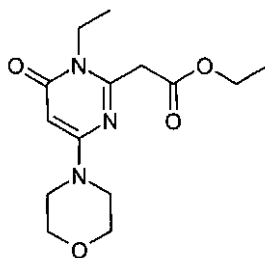
[M+H]⁺ : m/z 407 ; [M-H]⁻ : m/z 405

Punto de fusión (Kofler) : 266°C

Ejemplo 70 : Síntesis de 2-[1-etil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(4-fluorofenil)acetamida

Etapas 1 :

20



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 67 a partir de 600 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 y 0,23 mL de yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo así como reemplazando el carbonato de potasio por carbonato de cesio. Después de purificar por cromatografía en columna de sílice, eluyente : CH₂Cl₂/ CH₃CN/ MeOH, 96/02/02, se obtienen 190 mg de [1-etil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

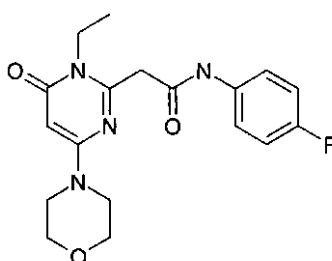
Espectrometría de Masas : método A

10 Tiempo de retención Tr (min) = 0,59 ;

[M+H]⁺ : m/z 296 ; [M-H]⁻ : m/z 294

Pureza : 86 %

Etapas 2:



- 15 A una disolución de 0,13 mL de 4-fluoroanilina en 4 mL de tolueno se añaden sucesivamente gota a gota 0,640 mL de una disolución de trimetilaluminio 2M en tolueno y, después de agitar 40 minutos a temperatura ambiente, una disolución de 190 mg de [1-etil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo en 6 mL de tolueno. La mezcla de reacción se calienta a
- 20 80°C durante 4 horas, se enfría mediante un baño de hielo y se vierte sobre agua. Se añaden una disolución 1M de fosfato de potasio y acetato de etilo, la fase orgánica se extrae, se lava de nuevo con una disolución 1M de fosfato de potasio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y finalmente se concentra bajo presión reducida. Después de purificar por cromatografía en
- 25 columna de sílice, eluyente : CH₂Cl₂/ CH₃CN/ MeOH, 98/01/01 y , 96/02/02, se obtienen 60 mg de 2-[1-etil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-

N-(4-fluorofenil)acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400MHz):

1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,57 (m, 4 H); 3,88 (s, 2 H); 3,91 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H); 5,33 (s, 1 H); 7,15 (t, $J = 8,9$ Hz, 2 H); 7,57 (dd, $J = 5,0$ y 8,9 Hz, 2 H); 10,26 (s, 1 H)

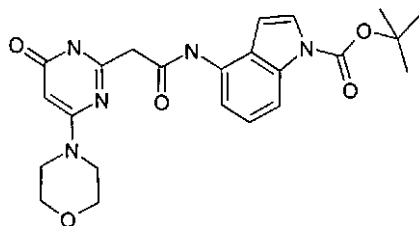
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,66

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 361 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 359

10 Punto de fusión (Kofler) : 238°C

Ejemplo 71 : Síntesis de N-(1H-indol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



Etapas 1 :

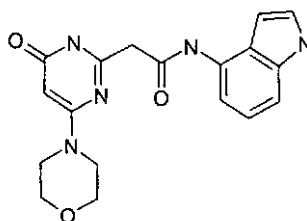
15 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 445 mg de 4-amino-1H-indol-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 500 mg de 4-([4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil)amino)-1H-indol-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo en forma de sólido marrón cuyas características son las siguientes :

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,88

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 454 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 452

25

Etapas 2 :

A una disolución de 200 mg de 4-([4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil)amino)-1H-indol-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo en 8 mL de diclorometano se añaden gota a gota 0,940 mL de ácido trifluoroacético. Después de 3 días de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra bajo presión reducida, se recoge con tolueno y se concentra bajo presión reducida. Después de purificar por cromatografía en columna de sílice, eluyente : CH₂Cl₂/MeOH, 90/10, se obtienen 48 mg de N-(1H-indol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ¹H (400MHz):

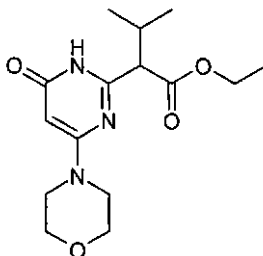
3,43 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,73 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,68 (s ancho, 1 H); 7,01 (t, J = 7,9 Hz, 1 H); 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1 H); 7,30 (t, J = 2,4 Hz, 1 H); 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1 H); 9,80 (s ancho, 1 H); 11,11 (s ancho, 1 H); 11,67 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,48

[M+H]⁺ : m/z 354 ; [M-H]⁻ : m/z 352

Ejemplo 72 : Síntesis de N-(4-fluorofenil)-3-metil-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]butanamida

Etapas 1:

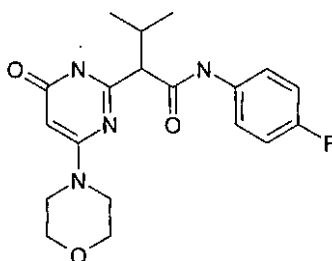
El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 67 a partir de 600 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 y 0,29 mL de 2-yodopropano en lugar de yoduro de metilo así como reemplazando el carbonato de potasio por carbonato de cesio. Después de purificar por cromatografía en columna de sílice, eluyente : CH₂Cl₂/ CH₃CN/ MeOH, 90/05/05, se obtienen 20 mg de 3-metil-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]butanoato de etilo en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de Masas : método A

10 Tiempo de retención Tr (min) = 0,70

[M+H]⁺ : m/z 310 ; [M-H]⁻ : m/z 308

Etapas 2:



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 70 a partir de 0,023 mL de 4-fluoroanilina y 36 mg de 3-metil-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]butanoato de etilo en lugar de [1-etil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo. Después de purificar por cromatografía en columna de sílice, eluyente : CH₂Cl₂/ CH₃CN/ MeOH, 94/03/03, se obtienen 15 mg de N-(4-fluorofenil)-3-metil-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]butanamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz):

0,87 (d, J = 6,6 Hz, 3 H); 0,97 (d, J=6,6 Hz, 3 H) ;2,53 a 2,57 (m, 1 H) ; 3,24 (d, J = 10,3 Hz, 1 H); 3,42 a 3,47 (m, 4 H); 3,59 a 3,65 (m, 4 H); 5,21 (s, 1 H); 7,15 (t, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,59 (dd, J = 5,1 y 8,8 Hz, 2 H); 10,09 (s ancho, 1 H); 11,30 (s ancho, 1 H)

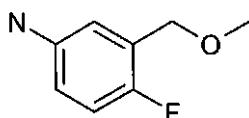
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,76

[M+H]⁺ : m/z 375 ; [M-H]⁻ : m/z 373

Punto de fusión (Kofler) : 266°C

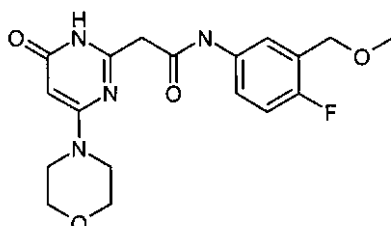
Ejemplo 73 : Síntesis de N-[4-fluoro-3-(metoximetil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



Etapas 1:

En un matraz, se introducen 374 mg de hidruro de sodio al 60% en 10 mL de tetrahidrofurano, 1 g de (5-amino-2-fluorofenil)metanol y 0,441 mL de yoduro de metilo. Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, se añade una disolución de cloruro de sodio y éter dietílico. La fase orgánica se extrae y se lava con agua hasta pH = 7. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 900 mg de 4-fluoro-3-(metoximetil)anilina en forma de una aceite negro utilizado tal cual en la etapa siguiente.

Etapas 2:



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 900 mg de 4-fluoro-3-(metoximetil)anilina preparada anteriormente en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 168 mg de N-[4-fluoro-3-(metoximetil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ¹H (400MHz):

3,31 (s parcialmente enmascarado, 3 H); 3,41 (m, 4 H); 3,59 (m, 6 H); 4,43 (s, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 7,14 (t, J = 9,3 Hz, 1 H); 7,51 (m, 1 H); 7,63 (m, 1 H); 10,21 (s ancho, 1 H); 11,63 (s ancho, 1 H)

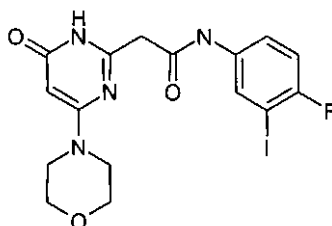
Espectrometría de Masas : método A

5 Tiempo de retención Tr (min) = 0,60

[M+H]⁺ : m/z 377 ; [M-H]⁻ : m/z 375

Punto de fusión (Kofler) : 220°C

Ejemplo 74 : Síntesis de N-(4-fluoro-3-yodofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



10

Etapas 1 :

A una suspensión de 1 g de limadura de hierro en 10 mL de etanol, 5 mL de agua y 250,4 mg de cloruro de amonio, llevada a reflujo se añade 1 g de 4-fluoro-3-nitrobenceno solubilizado en 5 mL de etanol. Después de 1 hora de calentamiento a reflujo, la mezcla de reacción se filtra y los extractos orgánicos se evaporan. El residuo de la evaporación se recoge en una mezcla de agua y de diclorometano. La fase acuosa se extrae 3 veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se reagrupan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran bajo presión reducida. Se obtienen 840 mg de

15

20 4-fluoro-3-yodoanilina cuyas características son las siguientes :

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,60

[M+H]⁺ : m/z 238

Etapas 2 :

25 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 272 mg de 4-fluoro-3-yodoanilina. Se obtienen 309 mg de N-(4-

fluoro-3-yodofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400MHz):

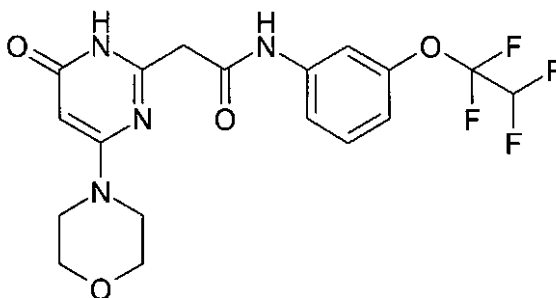
3,42 (m, 4 H); 3,57 a 3,63 (m, 6 H); 5,21 (s, 1 H); 7,23 (t, $J = 8,6$ Hz, 1 H);
 5 7,52 (ddd, $J=2,5$ y $4,4$ y $8,6$ Hz, 1 H); 8,12 (dd, $J = 2,5$ y $5,4$ Hz, 1 H); 10,29 (s ancho, 1 H); 11,65 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,74

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 459 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 457

10 **Ejemplo 75 : Síntesis de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]acetamida**



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 300 mg de 3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)anilina, de 300 mg de
 15 hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 2 mL de piridina y de 2 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 300 mg de
 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]acetamida en forma de un sólido blanco cuyas
 20 características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H (400MHz):

todas las señales son anchas con : 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H);
 6,79 (t, $J = 52,5$ Hz, 1 H); 6,94 a 7,01 (m, 1 H); 7,35 a 7,50 (m, 2 H); 7,69 (s,
 1 H); 10,40 (s, 1 H); 11,66 (s, 1 H)

25 Espectrometría de Masas : método A

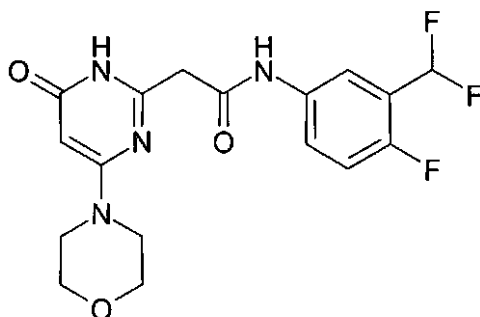
Tiempo de retención Tr (min) = 0,77

123

$[M+H]^+ : m/z \ 431 ; [M-H]^- : m/z \ 429$

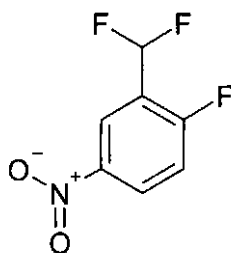
Punto de fusión (Kofler) : 229°C

Ejemplo 76 : Síntesis de N-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



5

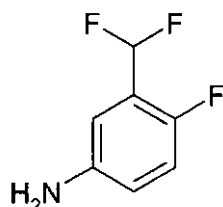
Etapas 1 :



A una disolución de 3,36 g de 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído en 100 mL de diclorometano se añaden, a una temperatura cercana a 20°C y bajo argón, 4,48 g (3,5 mL) de N-etil-N-(trifluoro-lambda~4~-sulfanil)etanamina. Después de 3h30 de agitación a una temperatura cercana a 20°C se añaden lentamente 300 mL de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Después de una hora de agitación, la fase orgánica se lava con 40 mL de agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 3,6 g de 2-(difluorometil)-1-fluoro-4-nitrobenceno en forma de un líquido amarillo cuyas características son las siguientes :

Espectrometría de Masas : Los espectros se han realizado por introducción directa en un aparato WATERS GCTof (introducción directa sin LC) : EI:

$[M]^+ . m/z = 191$

Etapla 2 :

A una suspensión de 7 g de hierro, en 30 mL de ácido acético a reflujo, bajo argón, se añade lentamente una disolución de 2 g de 2-(difluorometil)-1-fluoro-4-nitrobenceno en 10 mL de ácido acético. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a reflujo y se enfría a temperatura ambiente. Se añaden 20 mL de acetato de etilo y el medio de reacción se filtra sobre Clarcel, se lava con acetato de etilo y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se recoge con 100 mL de acetato de etilo y se filtra de nuevo sobre Clarcel y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Después de purificar en columna de sílice el resto aceitoso, eluyente: CH₂Cl₂/ MeOH, 95/05, se obtienen 1,1 g de una mezcla que contiene 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina en la forma de un líquido marrón utilizado tal cual en la etapa siguiente.

Etapla 3 :

El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 1,1 g de 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina (etapa 2) y de 300 mg de hidrocloruro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 2 mL de piridina y de 2 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 260 mg de N-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ¹H (400MHz):

3,41 (m, 4 H); 3,52 a 3,67 (m, 6 H); 5,21 (s, 1 H); 7,20 (t, J = 54,3 Hz, 1 H); 7,34 (t, J = 8,9 Hz, 1 H); 7,68 (m, 1 H); 7,90 (m, 1 H); 10,41 (s, 1 H); 11,67 (s ancho, 1 H)

Spectrometría de Masas : método A

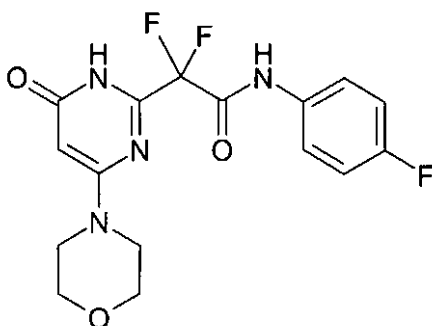
125

Tiempo de retención Tr (min) = 0,67

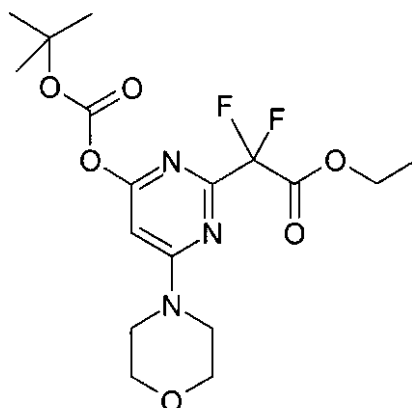
[M+H]⁺ : m/z 383 ; [M-H]⁻ : m/z 381

Punto de fusión (Kofler) : superior a 260°C

Ejemplo 77 : Síntesis de 2,2-difluoro-N-(4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



Etapas 1 :



- A una disolución de 570 mg de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazan-2-ida de potasio en 9 mL de tetrahidrofurano situada a una temperatura de - 78°C y bajo argón, se añaden 350 mg de [4-(((2-metilpropan-2-il)oxi)carbonil)oxi)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]acetato de etilo previamente disuelto en 6 mL de tetrahidrofurano. Después de 45 mn de agitación a esta temperatura, se añaden 409 mg de dibromuro de manganeso(2+). Después de treinta minutos de agitación de la suspensión obtenida, siempre a una temperatura de - 78°C, se añaden 847 mg de N-fluoro-N-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida. Después de volver a una temperatura cercana a 20°C, la suspensión se agita una noche. El medio se vierte sobre

una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se recoge con 10 mL de cloruro de metileno, el insoluble se filtra y se lava tres veces con 5 mL de cloruro de metileno. El filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida y después de purificar en columna de sílice el resto aceitoso, eluyente: CH₂Cl₂ / AcOEt, 95/05, se obtienen 278 mg de difluoro[4-(((2-metilpropan-2-il)oxi)carbonil)oxi)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]acetato de etilo en forma de un aceite incoloro cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masas: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,06

[M+Na]⁺ : m/z 426 ; pico base : m/z 304

Etapas 2 :

A una disolución de 0,136 mL de 4-fluoroanilina en 5 mL de tolueno a una temperatura comprendida entre 0°C y 10°C se introducen lentamente 0,756 mL de una disolución de tricloruro de aluminio (2N) en tolueno. Después de 40 mn de agitación a una temperatura cercana a 20°C se añaden lentamente 271 mg de difluoro[4-(((2-metilpropan-2-il)oxi)carbonil)oxi)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]acetato de etilo solubilizados en 6 mL de tolueno. Después de 2h30 de reflujo, se vuelve a una temperatura cercana a 20°C y a 0°C se añaden 26 mL de agua y 26 mL de una disolución molar de dihidrógenofosfato de potasio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Después de purificar en columna de sílice el resto, eluyente: CH₂Cl₂/MeOH, 95/05, el sólido se recoge con 5 mL de diclorometano, la mezcla se calienta a 40°C durante 5mn y se vuelve a una temperatura cercana a 20°C. Se filtra con succión el insoluble, éste se lava tres veces con lavados de 1 mL de diclorometano y se seca en campana en vacío. Se obtienen 28 mg de 2,2-difluoro-N-(4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-

6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400MHz):

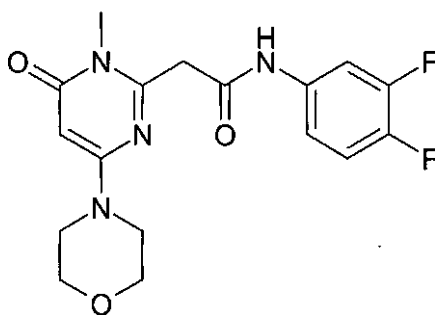
3,51 (m, 4 H); 3,58 a 3,64 (m, 4 H) ; 5,92 (s ancho, 1 H); 7,20 (t, J = 9,0 Hz, 2 H); 7,70 (dd, J = 5,2 y 9,0 Hz, 2 H); 10,70 (s ancho, 1 H); 11,82 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,69

[M+H]⁺ : m/z 369 ; [M-H]⁻ : m/z 367

Ejemplo 78 : Síntesis de N-(3,4-difluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 250 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 1 del ejemplo 68, de 169 mg 3,4-difluoroanilina, y de 285 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 2 mL de piridina y de 2 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 180 mg de N-(3,4-difluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400MHz):

3,33 (s, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,91 (s, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,26 (m, 1 H); 7,39 (q, J = 9,5 Hz, 1 H); 7,73 (ddd, J=2,2 y 7,5 y 13,0 Hz, 1 H); 10,43 (s, 1 H)

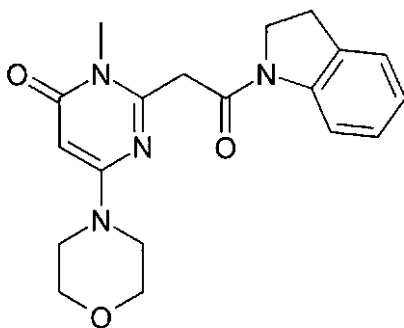
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,69

[M+H]⁺ : m/z 365 ; [M-H]⁻ : m/z 363

Punto de fusión (Kofler) : superior a 260°C

Ejemplo 79 : Síntesis de 2-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



5

El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 200 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 1 del ejemplo 68, de 174 mg 2,3-dihidro-1H-indol, y de 185 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,12 mL de piridina y de 3 mL de N,N-dimetilformamida. Después de purificar en columna de sílice, eluyente: CH₂Cl₂/MeOH, 93/07, el sólido se recoge con 4 mL de metanol y algunas gotas de acetona. La suspensión se calienta a una temperatura de 80°C, se filtra en caliente y se recristaliza a una temperatura de 20°C y de 0°C. El sólido se filtra, se lava con óxido de dietilo y se seca en campana en vacío. Se obtienen 52 mg de 2-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de cristales blancos cuyas características son las siguientes:

15

Espectro RMN ¹H (400MHz):

20

3,17 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 3,32 (s, 3 H); 3,39 (m, 4H); 3,58 (m, 4 H); 4,11 (s, 2 H); 4,17 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,02 (t, J = 7,5 Hz, 1 H); 7,16 (t, J = 7,5 Hz, 1 H); 7,26 (d, J = 7,5 Hz, 1 H); 8,01 (d, J = 7,5 Hz, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

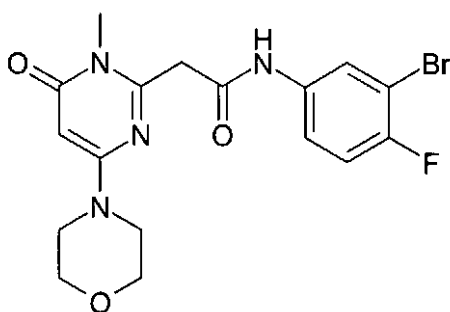
Tiempo de retención Tr (min) = 0,68

25

[M+H]⁺ : m/z 355 ; [M-H]⁻ : m/z 353

Punto de fusión (Kofler) : superior a 250°C

Ejemplo 80 : Síntesis de N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 200 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 1 del ejemplo 68, de 199 mg 3-bromo-4-fluoroanilina, y de 228 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 1,5 mL de piridina y de 1,5 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 185 mg de N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H (400MHz):

3,34 (s, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,91 (s, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,30 a 7,38 (t, $J=8,9$ Hz, 1 H) ; 7,48 (ddd, $J=2,7$ y 4,4 y 8,9 Hz, 1 H); 7,99 (dd, $J=2,7$ y 6,4 Hz, 1 H); 10,40 (s, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,76

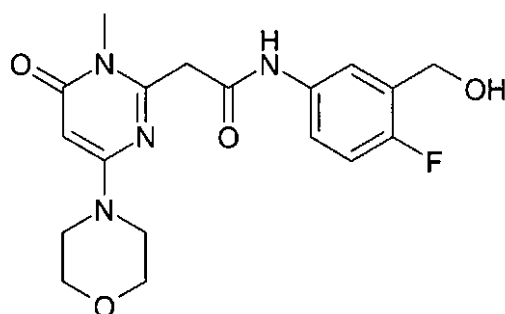
$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 425 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 423

Punto de fusión (Kofler) : superior a 262°C

20

25

Ejemplo 81 : Síntesis de N-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 250 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 1 del ejemplo 68, de 184 mg (5-amino-2-fluorofenil)metanol, y de 285 mg de hidrocloruro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 2 mL de piridina y de 2 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 157 mg de N-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido gris cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H (400MHz):

3,34 (s, 3 H); 3,40 (m, 4 H); 3,59 (m, 4 H); 3,90 (s, 2 H); 4,52 (d, J = 5,6 Hz, 2 H); 5,27 (t, J = 5,6 Hz, 1 H); 5,35 (s, 1 H); 7,08 (t, J = 9,3 Hz, 1 H); 7,43 a 7,53 (m, 1 H); 7,64 (dd, J = 2,7 y 6,6 Hz, 1 H); 10,23 (s, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,49

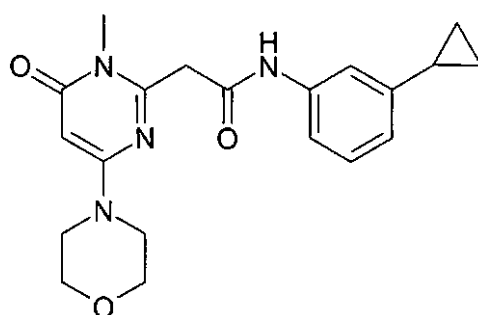
[M+H]⁺ : m/z 377 ; [M-H]⁻ : m/z 375

Punto de fusión (Kofler) : superior a 224°C

20

25

Ejemplo 82 : Síntesis de N-(3-ciclopropilfenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5
 5 a partir de 200 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 1 del ejemplo 68, de 194 mg de 3-ciclopropilaniolina (preparada según Wallace et al. en Tetrahedron Lett. 2002, 43, 6987), y de 185 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,12 mL de piridina y de 4 mL de N,N-dimetilformamida. Después de extracciones con acetato de etilo y de purificar
 10 en columna de sílice el resto obtenido, eluyente: CH₂Cl₂/MeOH, 95/05, se obtienen 129 mg de N-(3-ciclopropilfenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

15 **Espectro RMN ¹H (400MHz):**

0,57 a 0,64 (m, 2 H); 0,90 a 0,98 (m, 2 H); 1,82 a 1,91 (m, 1 H) ; 3,33 (s, 3 H); 3,38 a 3,43 (m, 4 H); 3,57 a 3,62 (m, 4 H); 3,89 (s, 2 H); 5,35 (s, 1 H); 6,79 (d ancho, J=7,8 Hz, 1 H) ; 7,17 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,28 (t, J = 1,5 Hz, 1 H); 7,31 (d ancho, J=7,8 Hz, 1 H) ; 10,11 (s, 1 H)

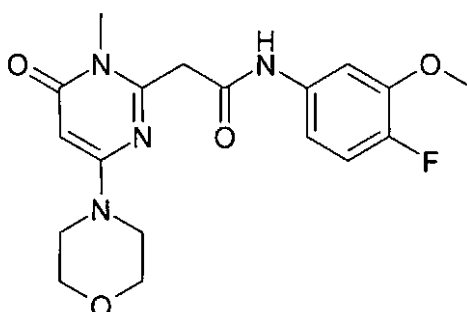
20 **Espectrometría de Masas : método A**

Tiempo de retención Tr (min) = 0,76

[M+H]⁺ : m/z 369 ; [M-H]⁻ : m/z 367

Punto de fusión (Kofler) : 216°C

Ejemplo 83 : Síntesis de N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 200 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 1 del ejemplo 68, de 205 mg 4-fluoro-3-metoxianilina, y de 185 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,12 mL de piridina y de 3 mL de N,N-dimetilformamida. Después de extracciones con acetato de etilo y de purificar en columna de sílice el resto obtenido, eluyente: CH₂Cl₂/MeOH, 95/05 y 90/10, se obtienen 42 mg de N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ¹H (400MHz):
3,34 (s, 3 H); 3,38 a 3,42 (m, 4 H); 3,55 a 3,62 (m, 4 H); 3,79 (s, 3 H); 3,90 (s, 2 H); 5,35 (s, 1 H); 7,05 (ddd, J=2,4 y 4,0 y 8,8 Hz, 1 H); 7,14 (dd, J = 8,8 y 11,2 Hz, 1 H); 7,47 (dd, J = 2,4 y 8,1 Hz, 1 H); 10,26 (s, 1 H)

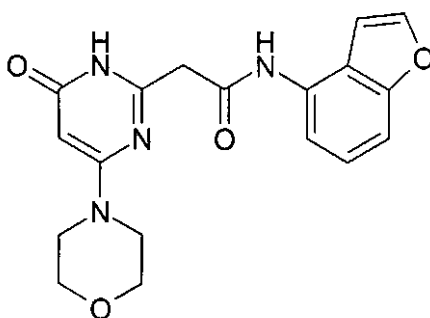
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,64

[M+H]⁺ : m/z 377 ; [M-H]⁻ : m/z 375

Punto de fusión (Kofler) : superior a 260°C

Ejemplo 84 : Síntesis de N-(1-benzofur-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5
 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 178 mg de 1-benzofuran-4-amina y de 300 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 2 mL de piridina y de 3 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 275 mg de 2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-fenilacetamida en
 10 forma de un sólido blanco hueso cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400MHz):

3,43 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,73 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,12 (d ancho, $J=2,2$ Hz, 1 H) ; 7,25 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 7,35 (d ancho, $J=8,1$ Hz, 1 H) ; 7,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 7,94 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H); 10,12 (s, 1 H); 11,70 (m extendido, 1
 15 H)

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 2,96

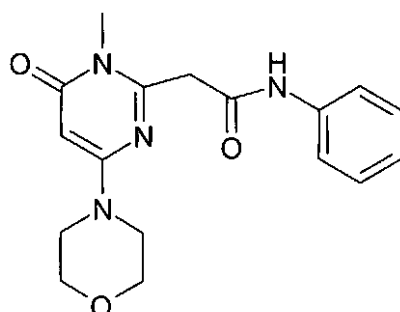
$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 355 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 353

Punto de fusión (Kofler) : superior a 260°C

20

25

Ejemplo 85 : Síntesis de 2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-fenilacetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5
 5 a partir de 200 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 1 del ejemplo 68, de 134 mg de anilina, y de 180 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,12 mL de piridina y de 2,5 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 95 mg de 2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-fenilacetamida en forma de un sólido violeta cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H (400MHz):

3,35 (s, 3 H); 3,41 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,91 (s, 2 H); 5,35 (s, 1 H); 7,06 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,31 (t, J = 7,8 Hz, 2 H); 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 2 H); 10,19 (s, 1 H)
 15 H)

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 2,87

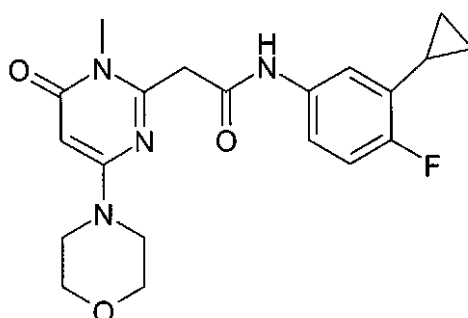
[M+H] $^+$: m/z 329 ; [M-H] $^-$: m/z 327

Punto de fusión (Kofler) : 212°C

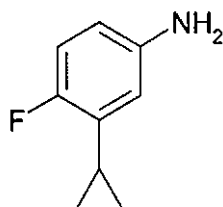
20

25

Ejemplo 86 : Síntesis de N-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



Etapla 1



5

A una disolución de 950 mg de 3-bromo-4-fluoroanilina en 20 mL de tolueno con agitación y bajo argón se añaden 558 mg de ácido ciclopropilborónico, 3,7g de fosfonato de potasio tribásico, 70 mg de triciclohexilfosfano y 56 mg de diacetato de paladio(2+) en 1,5 mL de agua. La mezcla se desgasea y se calienta a una temperatura de 100°C. Después de 15 horas, el medio de reacción se enfría a una temperatura cercana a 20°C, se vierte en 100 mL de agua y se extrae cuatro veces con 60 mL de óxido de dietilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto se purifica en columna de sílice, eluyente: ciclohexano/Acetato de etilo 70/30, se obtienen 494 mg de 3-ciclopropil-4-fluoroanilina en forma de un aceite marrón cuyas características son las siguientes :

10

15

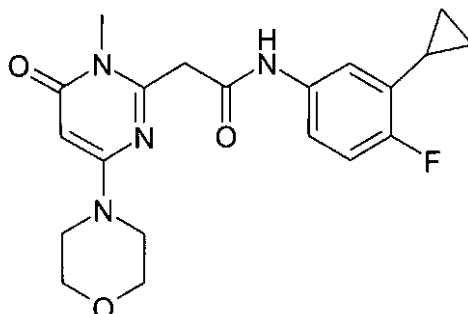
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,40

20

[M+H]⁺ : m/z 152 ;

136

**Etapas 2**

El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 200 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 1 del ejemplo 68, de 220 mg 3-ciclopropil-4-fluoroanilina, y de 180 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,12 mL de piridina y de 2,5 mL de N,N-dimetilformamida. Después de extracciones con acetato de etilo y de purificar en columna de sílice eluyente: CH₂Cl₂/MeOH, 90/10, el resto se recoge con 10 mL de óxido de diisopropilo, el precipitado se filtra con succión y se seca en vacío para obtener 69 mg de N-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ¹H (400MHz):

0,57 a 0,66 (m, 2 H); 0,94 a 1,03 (m, 2 H); 1,93 a 2,08 (m, 1 H); 3,33 (s, 3 H); 3,37 a 3,42 (m, 4 H); 3,55 a 3,62 (m, 4 H); 3,87 (s, 2 H); 5,35 (s, 1 H); 7,07 (dd, J = 8,8 y 10,3 Hz, 1 H); 7,16 (dd, J = 2,6 y 7,0 Hz, 1 H); 7,29 a 7,38 (m, 1 H); 10,16 (s, 1 H)

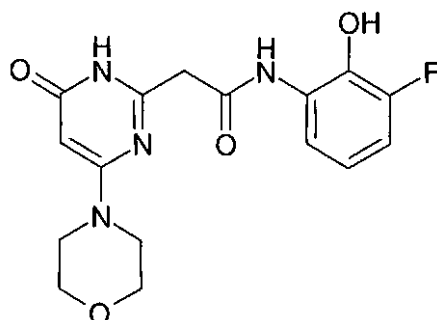
Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,53

[M+H]⁺ : m/z 387 ; [M-H]⁻ : m/z 385

Punto de fusión (Kofler) : 245°C

Ejemplo 87 : Síntesis de N-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5
 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 357 mg de 2-amino-6-fluorofenol, de 600 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 4 mL de piridina y de 4 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 335 mg de N-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ¹H (400MHz):

3,44 (m, 4 H); 3,62 (m, 4 H); 3,71 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,78 (dt, J=6,0 y 8,1 Hz, 1 H); 6,94 (t ancho, J=8,1 Hz, 1 H) ; 7,64 (d ancho, J=8,1 Hz, 1 H) ; 9,55
 15 a 10,10 (m extendido, 2 H) ; 11,69 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 2,66

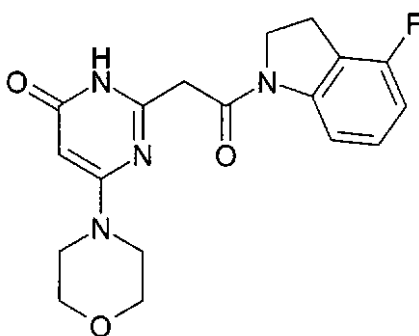
[M+H]⁺ : m/z 349 ; [M-H]⁻ : m/z 347

Punto de fusión (Kofler) : superior a 260°C

20

25

Ejemplo 88 : Síntesis de 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5
 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 274 mg de 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol, de 254 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,16 mL de piridina y de 4 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 249 mg de 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ¹H (400MHz):

3,20 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,76 (s, 2 H); 4,21 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,86 (t, J = 8,6 Hz, 1 H); 7,12 a 7,31 (m, 1 H);
 15 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 11,61 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,20

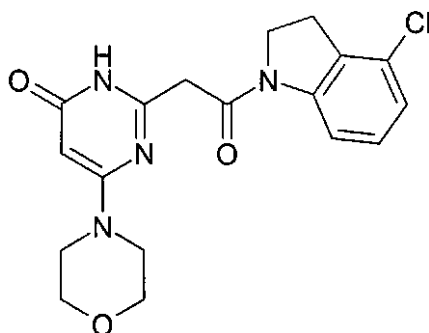
[M+H]⁺ : m/z 359 ; [M-H]⁻ : m/z 357

Punto de fusión (Kofler) : superior a 260°C

20

25

Ejemplo 89 : Síntesis de 2-[2-(4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



- 5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 307 mg de 4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol, de 254 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,16 mL de piridina y de 4 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 247
- 10 mg de 2-[2-(4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ¹H (400MHz):

- 3,18 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,76 (s, 2 H); 4,20 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,22 (t, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 11,62 (s ancho, 1 H)
- 15

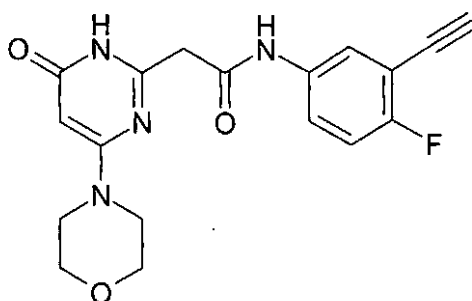
Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,46 ;

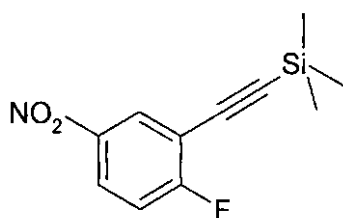
[M+H]⁺ : m/z 375 ; [M-H]⁻ : m/z 373

- 20 Punto de fusión (Kofler) : superior a 260°C

Ejemplo 90 : Síntesis de N-(3-etinil-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



Etapas 1 :



5

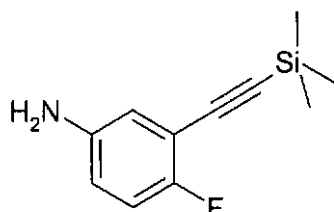
A una disolución de 1,169 g de 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenceno en 13 mL de trietilamina con agitación y bajo argón, se añaden 1,126 mL de etinil(trimetil)silano, 55 mg de trifetilfosfina y 24 mg de acetato de paladio (2+). Después de 4 horas y treinta minutos a una temperatura de 100°C, el medio de reacción se enfría y el insoluble se filtra sobre vidrio fritado. El filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida. Después de dos purificaciones en columna de sílice eluyente: Heptano/AcOEt, 90/10 y Heptano/AcOEt, 95/5, se obtienen 460 mg de [(2-fluoro-5-nitrofenil)etinil](trimetil)silano en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes :

15

Espectrometría de Masas : Los espectros se han realizado por introducción directa en un aparato WATERS GCTof (introducción directa sin LC) :

El : [M]⁺. m/z 237 ; pico base : m/z 222

20

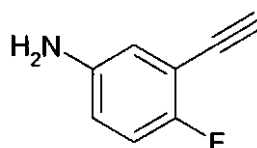
Etapas 2

- A una disolución de 460 mg de [(2-fluoro-5-nitrofenil)etinil](trimetil)silano en 10 mL de metanol se añaden 460 mg de hierro y el medio se ajusta a pH 4-5 mediante ácido clorhídrico concentrado. Después de tres horas treinta de reflujo, el medio se enfría, se filtra sobre sílice y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se recoge con óxido de dietilo, el insoluble se filtra y el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 370 mg de 4-fluoro-3-[(trimetilsilil)etinil]anilina en forma de un aceite anaranjado cuyas características son las siguientes :

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,11

[M+H]⁺ : m/z 208 ; pico base : m/z 249

Etapas 3

- A una disolución de 360 mg de 4-fluoro-3-[(trimetilsilil)etinil]anilina en 5 mL de metanol, se añaden 16 mg de carbonato de potasio. Después de una noche de agitación bajo argón y a una temperatura cercana a 20°C, el medio se concentra a sequedad bajo presión reducida, se recoge en 8 mL de agua, se neutraliza con algunas gotas de ácido clorhídrico (1N) y se extrae tres veces con óxido de dietilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 225 mg de 3-etinil-4-fluoroanilina en forma de un aceite marrón cuyas características son las siguientes :

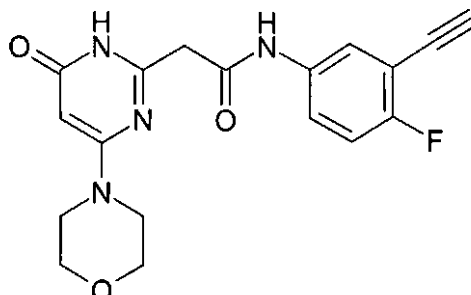
- Espectrometría de Masas : método A

142

Tiempo de retención Tr (min) = 0,49

[M+H]⁺ : m/z 136 ;

Etapas 4



- 5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 204 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 211 mg de 3-etinil-4-fluoroanilina, de 195 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,126 mL de piridina y de 3 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 200 mg de N-(3-etinil-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ¹H (400MHz):

- 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 6 H); 4,48 (s, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,27 (t, J = 9,0 Hz, 1 H); 7,56 (m, 1 H); 7,78 (dd, J = 1,5 y 5,9 Hz, 1 H); 10,31 (m extendido, 1 H) ;
15 11,66 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,75

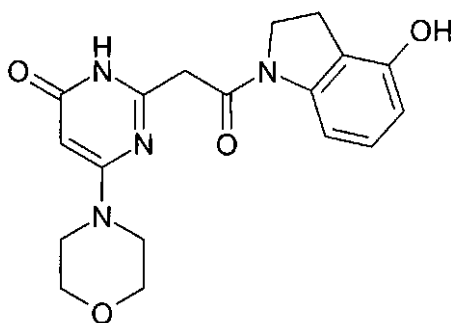
[M+H]⁺ : m/z 357 ; [M-H]⁻ : m/z 355

Punto de fusión (Kofler) : superior a 260°C

20

25

Ejemplo 91 : Síntesis de 2-[2-(4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5
 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 270 mg de 2,3-dihidro-indol-4-ol, de 254 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,16 mL de piridina y de 4 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 205 mg de 2-[2-(4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
 10 en forma de un sólido rosa cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ¹H (400MHz):

3,01 (t, J = 8,1 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,71 (s, 2 H); 4,12 (t, J = 8,1 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 6,49 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 6,97 (t, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 9,44 (s ancho, 1 H); 11,60 (s ancho, 1 H)

15 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,57

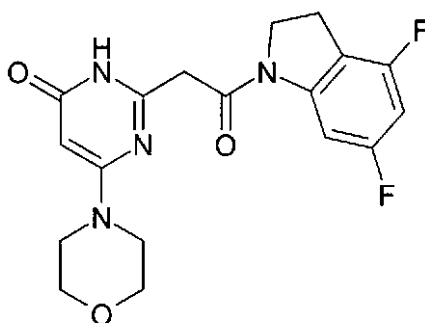
[M+H]⁺ : m/z 357 ; [M-H]⁻ : m/z 355

Punto de fusión (Kofler) : superior a 260°C

20

25

Ejemplo 92 : Síntesis de 2-[2-(4,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5
 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato
 de sodio, de 310 mg de 4,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol, de 254 mg de
 hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla
 de 0,16 mL de piridina y de 4 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 225
 mg de 2-[2-(4,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-
 10 il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son
 las siguientes :

Espectro RMN ¹H (400MHz):

3,17 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,78 (s, 2 H); 4,24 (t, J
 = 8,4 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,89 (t ancho, J=8,9 Hz, 1 H) ; 7,64 (d ancho,
 15 J=8,9 Hz, 1 H) ; 11,62 (m extendido, 1 H)

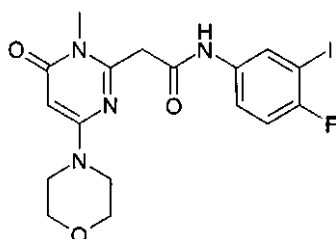
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,73

[M+H]⁺ : m/z 377 ; [M-H]⁻ : m/z 375

Punto de fusión (Kofler) : superior a 260°C

Ejemplo 93 : Síntesis de N-(3-yodo-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 68 a partir de 200 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y de 210 mg de 3-yodo-4-fluoro-anilina. Se obtienen 186 mg de N-(3-yodo-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

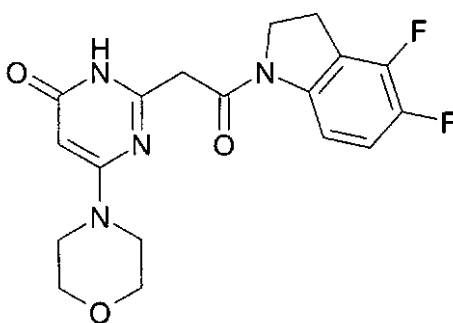
Espectro RMN ^1H (400MHz): 3,33 (s, 3 H); 3,40 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,90 (s, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,22 (t, J = 8,4 Hz, 1 H); 7,49 (m, 1 H); 8,11 (dd, J = 2,4 y 5,6 Hz, 1 H); 10,33 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,50 ;

[M+H]⁺ : m/z 473 ; [M-H]⁻ : m/z 471

Ejemplo 94 : Síntesis de 2-[2-(4,5-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 pero a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1, de 383 mg de

hidrocloruro de 4,5-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol, y de 254 mg de hidrocloruro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,32 mL de piridina y de 4 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 210 mg de 2-[2-(4,5-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-

- 5 4(3H)-ona en forma de un sólido en polvo rosa claro cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ¹H (400MHz):

- 3,25 (t, J = 8,3 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,76 (s, 2 H); 4,23 (t, J = 8,3 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,05 a 7,34 (m, 1 H); 7,79 (dd, J = 3,4 y 8,8 Hz, 1 H); 11,60 (m extendido, 1 H)

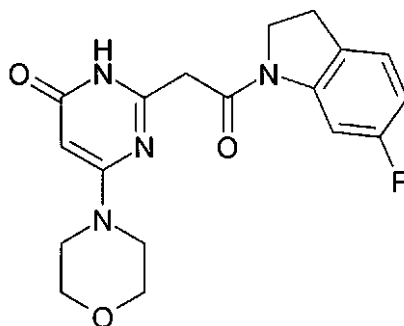
Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,30 ;

[M+H]⁺ : m/z 377 ; [M-H]⁻ : m/z 375

Punto de fusión (Kofler) : superior a 260°C

- 15 **Ejemplo 95 : Síntesis de 2-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**



- El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 pero a partir de 200 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1, de 210 mg de 6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol, y de 194 mg de hidrocloruro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,12 mL de piridina y de 3 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 184 mg de 2-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en
- 20
- 25 forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ¹H (400MHz):

3,14 (t, J = 8,3 Hz, 2 H); 3,37 a 3,45 (m, 4 H); 3,54 a 3,64 (m, 4 H); 3,76 (s, 2 H); 4,19 (t, J = 8,3 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,83 (dt, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,19 a 7,31 (m, 1 H); 7,77 (dd, J = 2,6 y 10,8 Hz, 1 H); 11,61 (m extendido, 1 H)

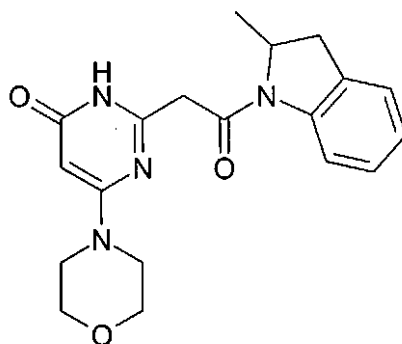
Espectrometría de Masas : método A

5 Tiempo de retención Tr (min) = 0,67 ;

[M+H]⁺ : m/z 359 ; [M-H]⁻ : m/z 357

Punto de fusión (Kofler) : superior a 260°C

Ejemplo 96 : Síntesis de 2-[2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



10

El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 510 mg de 2-metil-2,3-dihidro-1H-indol, de 487 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,308 mL de piridina y de 8 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 400 mg de 2-[2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

15

Espectro RMN ¹H (400MHz):

20

1,26 (d, J = 6,1 Hz, 3 H); 2,65 a 2,72 (m, 1 H); 3,18 a 3,44 (m parcialmente enmascarado, 5 H); 3,54 a 3,63 (m, 4 H); 3,72 (d, J = 15,7 Hz, 1 H); 3,92 (d, J = 15,7 Hz, 1 H); 4,71 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,04 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,18 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 11,69 (m extendido, 1 H)

25

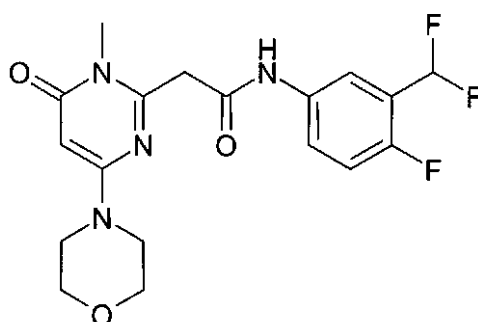
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,70 ;

[M+H]⁺ : m/z 355 ; [M-H]⁻ : m/z 353

Punto de fusión (Kofler) : 172°C

Ejemplo 97 : Síntesis de N-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 pero a partir de 275 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 1 del ejemplo 68, de 322 mg 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina (ejemplo 76 etapa 2), y de 250 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,16 mL de piridina y de 4 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 98 mg de N-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ¹H (400MHz):

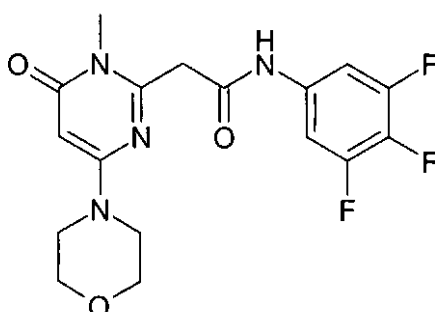
3,34 (s, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,92 (s, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,20 (t, J = 54,3 Hz, 1 H); 7,34 (t, J = 9,5 Hz, 1 H); 7,68 (m, 1 H); 7,89 (m, 1 H); 10,45 (s, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,29 ;

[M+H]⁺ : m/z 397 ; [M-H]⁻ : m/z 395

Ejemplo 98: Síntesis de 2-(1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-acetamida



- 5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 68 a partir de 200 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 214 mg de 3,4,5-trifluoro-anilina, de 180 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,12 mL de piridina y de 2,5 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 72
- 10 mg de 2-(1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-acetamida en forma de un sólido crema cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ¹H (400 MHz) : 3,33 (s, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,93 (s, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,46 (dd, J = 6,4 y 10,3 Hz, 2 H); 10,58 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,47 ;

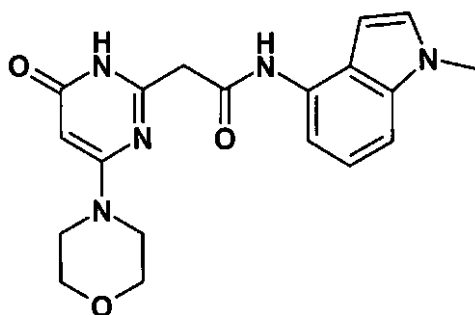
[M+H]⁺ : m/z 383 ; [M-H]⁻ : m/z 381

Punto de fusión (Kofler) : superior a 266°C

20

25

Ejemplo 99 : Síntesis de N-(1-metil-1H-indol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



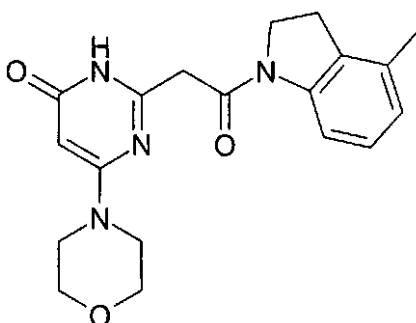
A una disolución de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 en 2 mL de N,N-dimetilformamida se añaden 2 mL de piridina, 300 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 272 mg de 1-metil-1H-indol-4-ilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas y se concentra bajo presión reducida. Se añade agua y acetato de etilo y se agita así durante 30 minutos. El precipitado formado se filtra, se lava con agua, éter etílico y éter de petróleo. El sólido obtenido se seca en vacío. Se obtienen 280 mg de N-(1-metil-1H-indol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido rosado cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H (400MHz) : 3,42 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,73 (s, 2 H); 3,78 (s, 3 H); 5,21 (s, 1 H); 6,67 (d, J = 2,9 Hz, 1 H); 7,08 (t, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,29 (d, J = 2,9 Hz, 1 H); 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 9,85 (s ancho, 1 H); 11,68 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método

[M+H] $^+$: m/z 366 ; [M-H] $^-$: m/z 368

Ejemplo 100 : Síntesis de 2-[2-(4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 339 mg de hidrocloreuro de 4-metil-indolina, de 254 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 241 μ L de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 22
10 mg de 2-[2-(4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo cristalino fucsia cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400 MHz): 2,21 (s, 3 H); 3,08 (t, J = 8,3 Hz, 2 H); 3,42 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,75 (s, 2 H); 4,15 (t, J = 8,3 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 6,85
15 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,07 (t, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 11,62 (m extendido, 1 H)

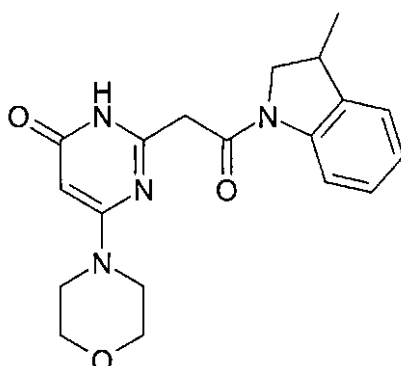
Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,31 ;

[M+H] $^+$: m/z 355 ; [M-H] $^-$: m/z 353

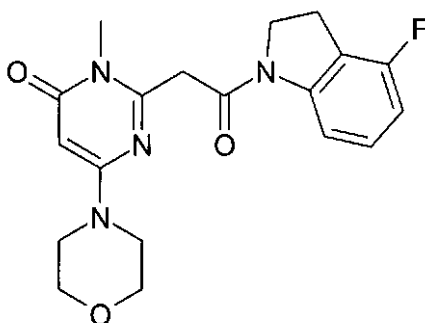
20 Punto de fusión (Kofler) : superior a 260°C

Ejemplo 101 : Síntesis de 2-[2-(3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



- 5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 170 mg de 3-metil-indolina, de 487 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 310 μ L de piridina y de 6,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 367 mg de 2-[2-(3-metil-
- 10 2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo cristalino blanco cuyas características son las siguientes :
Espectro RMN ^1H (400 MHz): 1,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H); 3,42 (m, 4 H); 3,49 (m, 1 H); 3,60 (m, 4 H); 3,68 (dd, $J = 6,8$ y 9,8 Hz, 1 H); 3,75 (s, 2 H); 4,33 (t, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,04 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 7,18 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 7,27 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 8,01 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 11,62 (m extendido, 1 H)
- 15
Espectrometría de Masas : método A
Tiempo de retención Tr (min) = 0,73 ;
[M+H] $^+$: m/z 355 ; [M-H] $^-$: m/z 353
- 20 Punto de fusión (Kofler) : superior a 260°C

Ejemplo 102 : Síntesis de 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 68
 5 a partir de 275 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 274 mg de 4-fluoro-indolina, de 254 mg de hidrocloruro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 161 μ L de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 102 mg de 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-
 10 4(3H)-ona en forma de un polvo rosa claro cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400 MHz): 3,19 (t, $J = 8,4$ Hz, 2 H); 3,31 (s, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,57 (m, 4 H); 4,12 (s, 2 H); 4,25 (t, $J = 8,4$ Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 6,87 (t, $J = 8,7$ Hz, 1 H); 7,22 (m, 1 H); 7,84 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H)

15 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,73 ;

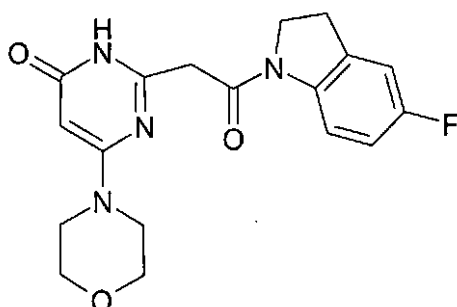
[M+H] $^+$: m/z 373 ; [M-H] $^-$: m/z 371

Punto de fusión (Kofler) : 244°C

20

25

Ejemplo 103 : 2-[2-(5-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



- 5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 274 mg de 5-fluoro-indolina, de 254 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,16 mL de piridina y de 4 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 197 mg de 2-[2-(5-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un polvo rosa muy claro cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400 MHz, $\square$ en ppm, DMSO-d_6) : 3,18 (t, $J = 8,2$ Hz, 2 H); 3,42 (m, 4 H); 3,60 (m, 4H); 3,74 (s, 2 H); 4,16 (t, $J = 8,2$ Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 6,98 (t ancho, $J=8,9$ Hz, 1 H) ; 7,12 (d ancho, $J=8,9$ Hz, 1 H) ; 8,00 (dd, $J=5,3$ y $8,9$ Hz, 1 H) ; 11,61 (m extendido, 1 H).

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,70 ;

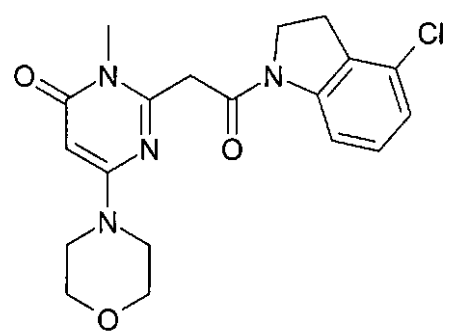
$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 359 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 357

Punto de fusión (Kofler) : 264°C

20

25

Ejemplo 104 : Síntesis de 2-[2-(4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 68 a partir de 275 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 307 mg de 4-cloro-indolina, de 254 mg de hidrocloruro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 161 µL de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 84 mg de 2-[2-(4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo ligeramente rosado cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz):3,18 (t, $J = 8,4$ Hz, 2 H); 3,31 (s ancho, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 4,11 (s, 2 H); 4,23 (t, $J = 8,4$ Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 7,22 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 7,96 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,81 ;

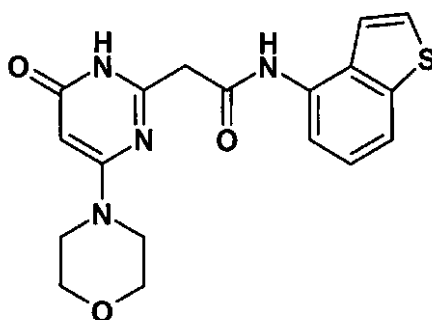
[M+H]⁺ : m/z 389 ; [M-H]⁻ : m/z 387

Punto de fusión (Kofler) : 235°C

20

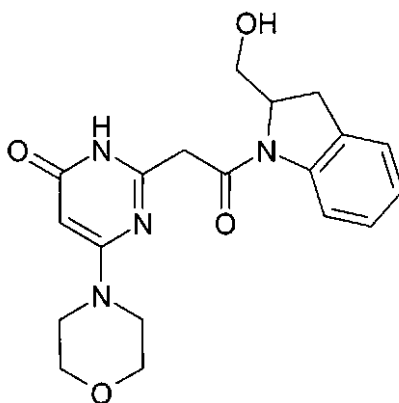
25

Ejemplo 105 : Síntesis de N-(1-benzotiofen-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



- A una disolución de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 en 2 mL de N,N-dimetilformamida se añaden 2 mL de piridina, 257 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 223 mg de benzo[B]tiofen-4-ilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas y se concentra bajo presión reducida. Se añade agua y acetato de etilo y se agita así durante 30 minutos. El precipitado formado se filtra, se lava con agua, éter etílico y éter de petróleo. El sólido obtenido se seca en vacío. Se obtienen 262 mg de N-(1-benzotiofen-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco hueso cuyas características son las siguientes:
- Espectro RMN ^1H (400MHz) : 3,43 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,74 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 1 H); 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1 H); 7,71 a 7,82 (m, 3 H); 10,17 (m extendido, 1 H) ; 11,70 (m extendido, 1 H)
- Espectrometría de Masas : método A
- Tiempo de retención Tr (min) = 0,66;
- [M+H] $^+$: m/z 369 ; [M-H] $^-$: m/z 371

Ejemplo 106 : Síntesis de 2-{2-[2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5
 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 298 mg de 2,3-dihidro-1H-indol-2-ilmetanol, de 249 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 322 µL de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 212 mg de 2-{2-[2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo cristalino rosa claro cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ¹H (400 MHz): 2,86 (d, J = 16,1 Hz, 1 H); 3,25 (dd, J = 8,6 y 16,1 Hz, 1 H); 3,34 a 3,43 (m, 5 H); 3,51 (m, 1 H); 3,60 (m, 4 H); 3,81 (d, J = 15,9 Hz, 1 H); 4,01 (d, J = 15,9 Hz, 1 H); 4,64 (m, 1 H); 5,13 (m ancho, 1 H);
 15 5,20 (s, 1 H); 7,03 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 11,63 (m extendido, 1 H)

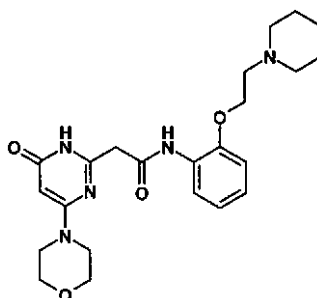
Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 2,80 ;

[M+H]⁺ : m/z 371 ; [M-H]⁻ : m/z 369

20 Punto de fusión (Kofler) : 200°C

Ejemplo 107 : Síntesis de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-{2-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenil}acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5
 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 303 mg de 2-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamina, de 300 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 2 mL de piridina y de 2 mL de dimetilformamida. Se obtienen 255 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-{2-[2-(piperidin-1-
 10 il)etoxi]fenil}acetamida en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

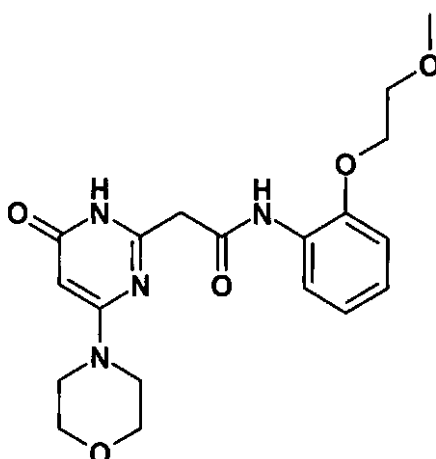
Espectro RMN ¹H (400 MHz): 1,37 (m, 2 H); 1,43 a 1,53 (m, 4 H); 2,40 (m, 4 H); 2,65 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 3,43 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,68 (s, 2 H); 4,13 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 5,22 (s, 1 H); 6,89 (m, 1 H); 7,00 a 7,13 (m, 2 H); 7,93 (d, J =
 15 8,3 Hz, 1 H); 9,30 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 2,20 ;

[M+H]⁺ : m/z 442 ; [M-H]⁻ : m/z 440

Ejemplo 108 : Síntesis de N-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



A una disolución de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 en 2 mL de N,N-dimetilformamida se añaden 2 mL de piridina, 300 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 303 mg de 2-(2-metoxi-etoxi)-fenilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas y se concentra bajo presión reducida. Se añade agua y acetato de etilo y se agita así durante 30 minutos. El precipitado formado se filtra, se lava con agua, éter etílico y éter de petróleo. El sólido obtenido se seca en vacío. Se obtienen 223 mg de N-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido rosado cuyas características son las siguientes:

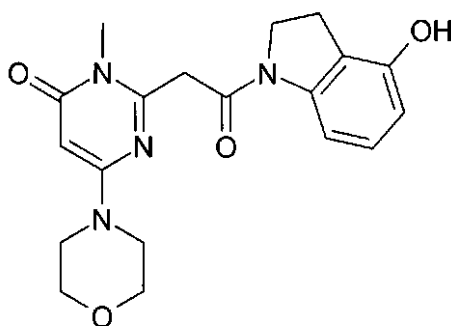
Espectro RMN ^1H (400MHz) : 3,19 a 3,33 (s parcialmente enmascarado, 3 H) ; 3,43 (m, 4H); 3,61 (m, 4 H); 3,67 a 3,72 (m, 4 H); 4,16 (t, J = 4,5 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,94 (m, 1 H); 7,02 a 7,13 (m, 2 H); 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 9,25 (s ancho, 1 H); 11,67 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,00 ;

[M+H] $^+$: m/z 387 ; [M-H] $^-$: m/z 389

Ejemplo 109 : Síntesis de 2-[2-(4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 68
 5 a partir de 275 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 270 mg de indolina-4-ol, de 254 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 161 μ L de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 85 mg de 2-[2-(4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-
 10 4(3H)-ona en forma de un polvo rosa cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400 MHz): 3,01 (t, J = 8,6 Hz, 2 H); 3,31 (s enmascarado, 3 H) ; 3,40 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 4,07 (s, 2 H); 4,16 (t, J = 8,6 Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 6,50 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,97 (t, J = 8,2 Hz, 1 H); 7,49 (d, J = 8,2 Hz,
 15 1 H); 9,47 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,49 ;

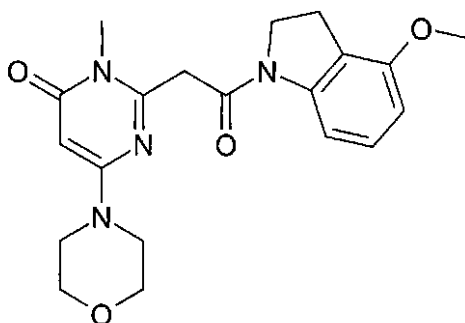
[M+H] $^+$: m/z 371 ; [M-H] $^-$: m/z 369

Punto de fusión (Kofler) : superior a 260°C

20

25

Ejemplo 110 : Síntesis de 2-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



- 5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 68 a partir de 275 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 298 mg de 4-metoxi-indolina, de 254 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 161 μ L de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 107
- 10 mg de 2-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo rosa salmón cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400 MHz): 3,04 (t, J = 8,5 Hz, 2 H); 3,31 (s enmascarado, 3 H) ; 3,40 (m, 4 H); 3,59 (m, 4 H); 3,80 (s, 3 H); 4,09 (s, 2 H); 4,18 (t, J = 8,5 Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 7,15 (t, J = 8,2 Hz, 1 H); 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 1 H)

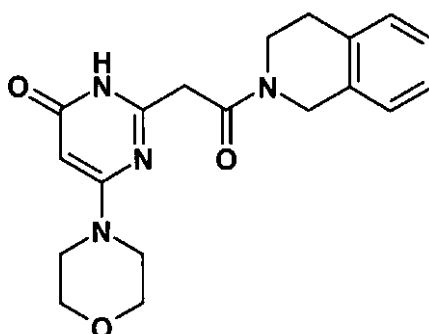
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,69 ;

[M+H] $^+$: m/z 385

- 20 Punto de fusión (Kofler) : 229°C

Ejemplo 111 : Síntesis de 2-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



- 5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 70 a partir de 304 μL de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 y de 1,3 mL de una disolución de trimetilaluminio 2M, en una mezcla de 21 mL de tolueno y de 10 mL de tetrahidrofurano. Se
- 10 obtienen así 130 mg de 2-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un merengue blanquecino cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400 MHz) para este lote, todas las señales son anchas con : 2,86 (m, 2 H); 3,33 (m, 4 H); 3,56 (m, 4 H); 3,72 (m, 4 H); 4,67 (s, 2 H);

15 5,13 (s, 1 H); 7,18 (s, 4 H); 11,23 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,62 ;

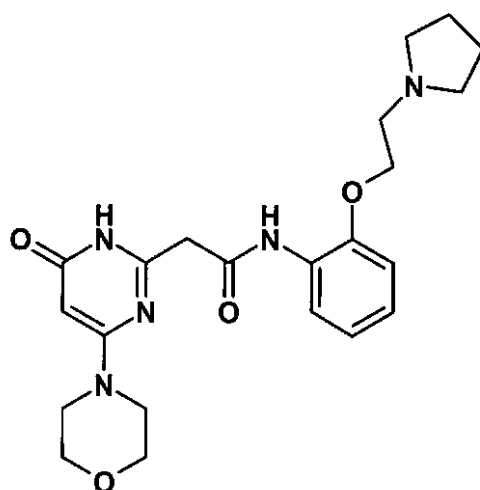
$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 355 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 353

Punto de fusión (Kofler) : 107,5°C

20

25

Ejemplo 112 : Síntesis de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-{2-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]fenil}acetamida.



- 5 A una disolución de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 en 2 mL de N,N-dimetilformamida se añaden 2 mL de piridina, 300 mg de hidrocloruro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 273 mg de 2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente
- 10 durante 2 días y se concentra bajo presión reducida.

Después de purificar en columna de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (95/05 en volúmenes), se obtienen 45 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-{2-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]fenil}acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son

- 15 las siguientes:

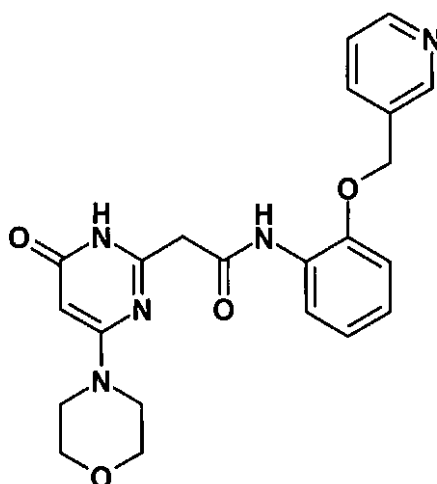
Espectro RMN ¹H (400MHz) : 1,71 (m, 4 H); 2,60 (m ancho, 4 H); 2,84 (m ancho, 2H) ; 3,43 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,67 (s, 2 H); 4,16 (t, J = 5,9 Hz, 2 H); 5,22 (s, 1 H); 6,93 (m, 1 H); 7,03 a 7,13 (m, 2 H); 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 9,46 (s ancho, 1 H); 13,33 (m muy extendido, 1 H)

- 20 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,39 ;

[M+H]⁺ : m/z 426 ; [M-H]⁻ : m/z 428

Ejemplo 113 : Síntesis de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]acetamida



- 5 A una disolución de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 en 2 mL de N,N-dimetilformamida se añaden 2 mL de piridina, 300 mg de hidrocloruro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 366 mg de 2-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante
- 10 20 horas y se concentra bajo presión reducida. Se añade agua y acetato de etilo y se agita así durante 30 minutos. El precipitado formado se filtra, se lava con agua, éter etílico y éter de petróleo. El sólido obtenido se seca en vacío. Se obtienen 150 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]acetamida en forma de sólido marrón cuyas características son las siguientes:
- 15

Espectro RMN ^1H (400MHz) : todas las señales son anchas con : 3,37 (m, 4 H); 3,55 (m, 4 H); 3,70 (s, 2 H); 5,19 (s, 1 H); 5,26 (s, 2 H); 6,93 (t, J = 7,6 Hz, 1 H); 7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1 H); 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1 H); 7,40 (m, 1 H); 7,88 (m, 2 H); 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1 H); 8,70 (s, 1 H); 9,47 (s, 1 H); 11,66 (m extendido, 1 H)

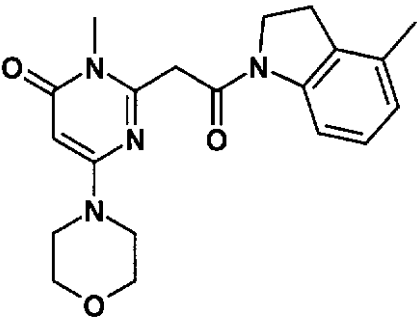
20

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,44 ;

[M+H] $^+$: m/z 420 ; [M-H] $^-$: m/z 422

Ejemplo 114 : Síntesis de 3-metil-2-[2-(4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 68
5 a partir de 275 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 339 mg de hidrocloreto de 4-metil-indolina, de 254 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 240 µL de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 93 mg de 3-metil-2-[2-(4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo rosa cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ¹H (400 MHz): 2,21 (s, 3 H); 3,08 (t, J = 8,3 Hz, 2 H); 3,29 (s, 3 H); 3,41 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 4,10 (s, 2 H); 4,19 (t, J = 8,3 Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 6,86 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,07 (t, J=8,1 Hz, 1 H) ; 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 1 H)
15 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,75 ;

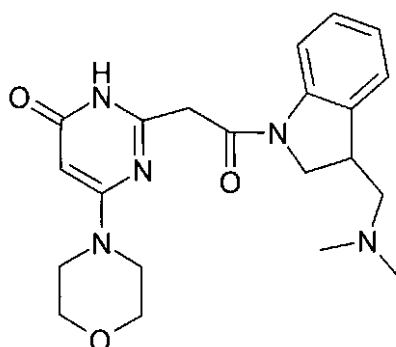
[M+H]⁺ : m/z 369 ; [M-H]⁻ : m/z 367

Punto de fusión (Kofler) : 239°C

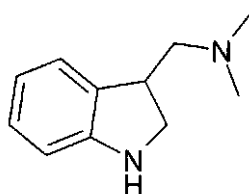
20

25

Ejemplo 115 : Síntesis de 2-[2-(3-dimetilaminometil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



5 Etapa 1



- 10 A una disolución de 1 g de gramina en 20 mL de ácido trifluoroacético bajo argón enfría en un baño de hielo, se añaden progresivamente 1,1 g de cianoborohidruro de sodio, que se agita durante media hora a 0°C y 2 h a temperatura ambiente. El medio de reacción se vierte en 50 g de hielo y se alcaliniza con sosa al 30%, y se extrae cuatro veces con 30 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 20 mL de agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Después de una purificación en columna de sílice, eluyente: Cl₂CH₂/MeOH, 85/15 v/v, se obtienen 660 mg de (2,3-dihidro-1H-indol-3-ilmetil)-dimetilamina en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes:
- 15
- 20

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,16 ; mezcla con lo esperado

[M+H]⁺ : m/z 177

Etapa 2

El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 220 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 300 mg de (2,3-dihidro-1H-indol-3-ilmetil)-dimetil-amina, de 210 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,14 mL de piridina y de 2,5 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 206 mg de 2-[2-(3-dimetilaminometil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido rosa cuyas características son las siguientes :

10 Espectro RMN ¹H (400 MHz): 2,22 (s, 6 H); 2,35 (m, 1 H); 2,45 (m, 1 H); 3,28 (m enmascarado, 1 H) ; 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,76 (m, 2 H); 3,91 (dd, J = 5,7 y 9,9 Hz, 1 H); 4,23 (t, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,02 (t, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,19 (t, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 11,61 (m extendido, 1 H)

15 Espectrometría de Masas : método A

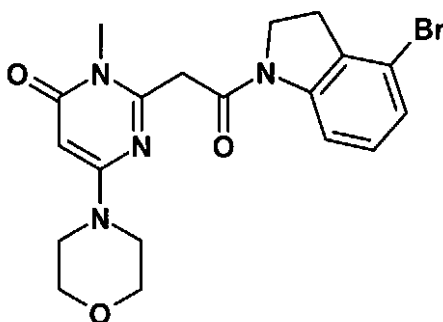
Tiempo de retención Tr (min) = 0,37 ;

[M+H]⁺ : m/z 398; [M+2H]²⁺ : m/z 199,5 (pico base)

[M-H]⁻ : m/z 396 ;

Punto de fusión (Kofler) : 243°C

20 **Ejemplo 116 : Síntesis de 2-[2-(4-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 68 a partir de 275 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 352 mg de hidrocloreuro de 4-bromo-indolina, de 254

mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 201 μ L de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 161 mg de 2-[2-(4-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-

5 características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H (400 MHz): 3,14 (t, J = 8,3 Hz, 2 H); 3,30 (s enmascarado, 3 H) ; 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 4,11 (s, 2 H); 4,22 (t, J = 8,3 Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,14 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1 H)

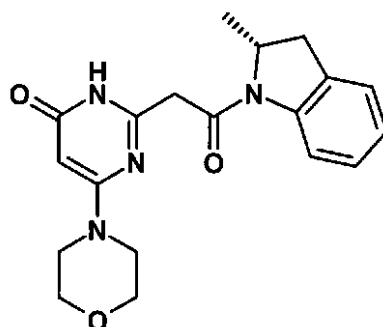
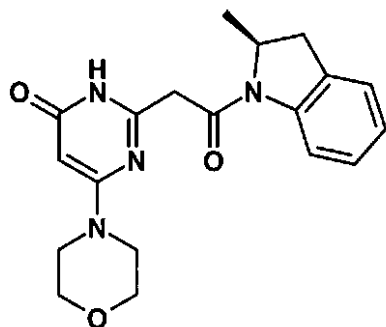
10 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,83 ;

[M+H] $^+$: m/z 431 ; [M-H] $^-$: m/z 433

Punto de fusión (Kofler) : 226°C

Ejemplo 117 y Ejemplo 118 : Separación de 2-{2-[(2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de 2-{2-[(2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



20 Los productos se obtuvieron por separación cromatográfica quiral de 311 mg de 2-{2-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona (ejemplo 96) en columna quiral Chiralpak T304 20 μ m (1.080 g, 20 μ m, 8/35 cm), eluyente : Acetonitrilo/Isopropanol : 90/10 ; caudal :185 mL/min. Después de purificar, se obtienen como primer enantiómero, 160 mg

25 de (+)-2-{2-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-

il)pirimidin-4(3H)-ona, en forma de un sólido amorfo rosa cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H (400MHz): para este lote, las señales son anchas con :
 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H); 2,44 (m parcialmente enmascarado, 1 H) ; 2,69 (d, $J = 15,2$ Hz, 1 H); 3,42 (m, 4 H); 3,60 (m, 4H); 3,72 (d, $J = 15,7$ Hz, 1 H); 3,92
 5 = 15,2 Hz, 1 H); 4,72 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,04 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H) ;
 7,18 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 7,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 7,96 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H);
 11,67 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

10 Tiempo de retención Tr (min) = 0,70 ;

[M+H] $^+$: m/z 355; [M-H] $^-$: m/z 353 ;

Poder rotatorio : $\alpha_D = +65,0^\circ \pm 1,3$ (c=1,736 mg en 0,5 mL de metanol)

Después el segundo enantiómero, es decir : 143 mg de (-)-2-{2-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma
 15 de un sólido amorfo blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H (400MHz): para este lote, las señales son anchas con :
 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H); 2,45 (m parcialmente enmascarado, 1 H) ; 2,69 (m, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,72 (d, $J = 15,7$ Hz, 1 H); 3,92 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H) ; 4,70 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,04 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 7,18 (t, $J = 7,8$
 20 Hz, 1 H); 7,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 7,96 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 11,64 (m extendido, 1 H)

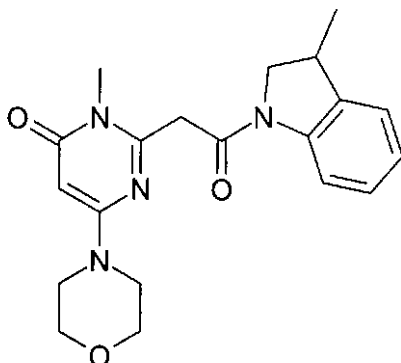
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,70 ;

[M+H] $^+$: m/z 355; [M-H] $^-$: m/z 353 ;

25 Poder rotatorio : $\alpha_D = -72,8^\circ \pm 1,2$ (c=2,338 mg en 0,5 mL de metanol)

Ejemplo 119 : Síntesis de 3-metil-2-[2-(3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



- 5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 68 a partir de 275 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 254 mg de hidrocloreuro de 3-metil-indolina, de 254 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 161 μ L de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se
- 10 obtienen 96 mg de 3-metil-2-[2-(3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo rosa cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400 MHz): 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); 3,32 (s, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,49 (m, 1 H); 3,57 (m, 4 H); 3,71 (dd, J = 6,8 y 10,1 Hz, 1 H); 4,10 (s, 2 H); 4,36 (t, J = 10,1 Hz, 1 H); 5,36 (s, 1 H); 7,05 (t, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1 H)

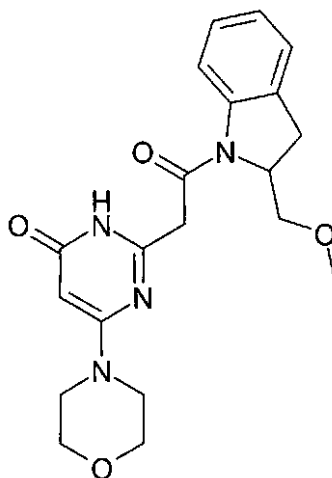
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,77 ;

[M+H] $^+$: m/z 369 ; [M-H] $^-$: m/z 367

- 20 Punto de fusión (Kofler) : 225°C

Ejemplo 120 : Síntesis de 2-{2-[2-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5
 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 326 mg de 2-(metoximetil)-indolina, de 249 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 162 μ L de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 143 mg de 2-{2-[2-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400 MHz): 2,84 (d, J = 16,4 Hz, 1 H); 3,26 (s, 3 H); 3,34 a 3,46 (m, 7 H); 3,60 (m, 4 H); 3,79 (d, J = 15,6 Hz, 1 H); 4,00 (d, J = 15,6 Hz, 1 H); 4,80 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,03 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,17 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)
 15

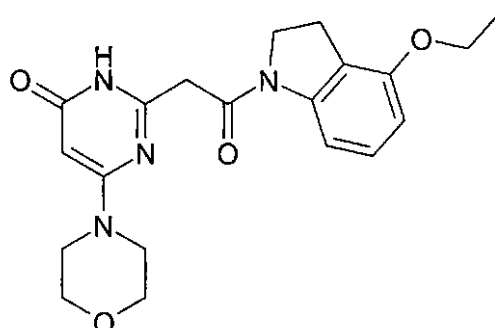
Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,26 ;

[M+H] $^+$: m/z 385 ; [M-H] $^-$: m/z 383

Punto de fusión (Kofler) : 112-115°C

Ejemplo 121 : Síntesis de 2-[2-(4-etoxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



- 5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 163 mg de 4-(etoxi)-indolina, de 249 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 162 μ L de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 260 mg de 2-[2-(4-etoxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en
- 10 forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :
- Espectro RMN ^1H (400 MHz): 1,33 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); 3,03 (t, J = 8,6 Hz, 2 H); 3,42 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,73 (s, 2 H); 4,06 (q, J = 6,8 Hz, 2 H); 4,14 (t, J = 8,6 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 6,68 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,12 (t, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 11,61 (s ancho, 1 H)
- 15

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,48 ;

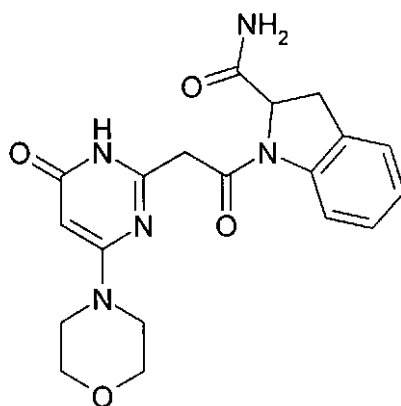
[M+H] $^+$: m/z 385 ; [M-H] $^-$: m/z 383

Punto de fusión (Kofler) : 257°C

20

25

Ejemplo 122 : Síntesis de 1-[[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxamida



- 5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 324 mg de 2-carboxamido-indolina, de 249 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 162 µL de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 93 mg de 1-[[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ¹H (400 MHz): 3,11 (d, J = 16,9 Hz, 1 H); 3,36 a 3,47 (m, 5 H); 3,54 a 3,63 (m, 5 H); 3,77 (d, J = 15,7 Hz, 1 H); 5,07 (dd, J = 3,8 y 9,1 Hz, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,02 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,18 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,36 (s ancho, 1 H); 7,76 (s ancho, 1 H); 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 11,59 (m extendido, 1 H)

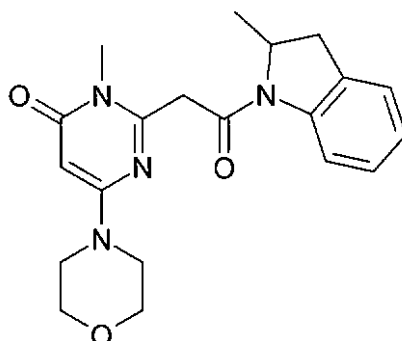
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,50 ;

20 [M+H]⁺ : m/z 384 ; [M-H]⁻ : m/z 382

Punto de fusión (Kofler) : superior a 260°C

Ejemplo 123 : Síntesis de 3-metil-2-[2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



- 5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 68 a partir de 550 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 400 mg de 2-metil-indolina, de 500 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 320 μ L de piridina y de 8,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 37 mg de 3-metil-2-[2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo rosa cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400 MHz): 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); 2,70 (d, J = 15,9 Hz, 1 H); 3,23 a 3,30 (s enmascarado, 3 H) ; 3,40 (m, 5 H); 3,60 (m, 4 H); 4,02 (d, J = 16,9 Hz, 1 H); 4,29 (d, J = 16,9 Hz, 1 H); 4,70 (m, 1 H); 5,36 (s, 1 H); 7,05 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,18 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1 H)

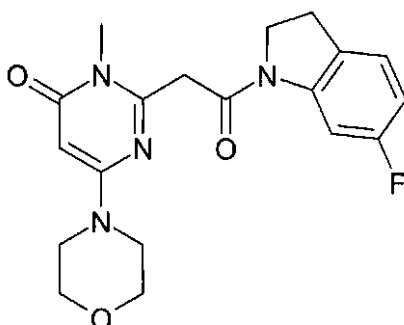
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,75 ;

20 $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 369 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 367

Punto de fusión (Kofler) : 148°C

Ejemplo 124 : Síntesis de 2-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 68 a partir de 275 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 205 mg de 6-fluoro-indolina, de 254 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 161 μ L de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 140 mg de 2-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo rosa muy claro cuyas características son las siguientes :

15 Espectro RMN ^1H (400 MHz): 3,14 (t, J = 8,2 Hz, 2 H); 3,25 a 3,45 (m parcialmente enmascarado, 7 H); 3,58 (m, 4 H); 4,11 (s, 2 H); 4,22 (t, J = 8,2 Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 6,84 (t, J = 8,7 Hz, 1 H); 7,26 (m, 1 H); 7,77 (d ancho, J=10,3 Hz, 1 H)

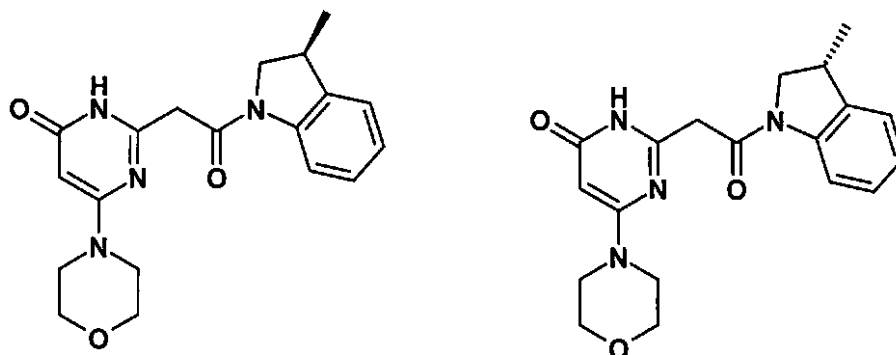
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,73 ;

20 $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 373 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 371

Punto de fusión (Kofler) : 223°C

Ejemplo 125 y Ejemplo 126: Separación de 2-{2-[(3S)-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de 2-{2-[(3R)-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



5

Los productos se obtuvieron por separación cromatográfica quiral de 369 mg de 2-{2-[3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona (ejemplo 101) en columna quiral Chiralpak T304 20 μ m (1.100 g, 20 μ m, 8/35 cm), eluyente : heptano/etanol/metanol : 25/40/35 ; caudal: 200 mL/min. Después de purificar, se obtienen como primer enantiómero, 168 mg de (+)-2-{2-[3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona, en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H (400MHz) : 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); 3,42 (m, 4 H); 3,49 (m, 1H); 3,60 (m, 4 H); 3,68 (dd, J = 6,6 y 10,1 Hz, 1 H); 3,75 (s, 2 H); 4,33 (t, J = 10,1 Hz, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,04 (t, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 11,61 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,72 ;

[M+H] $^+$: m/z 355 ; [M-H] $^-$: m/z 353;

Poder rotatorio : $\alpha_D = +17,1^\circ \pm 0,8$ (c=1,656 mg en 0,5 mL de DMSO)

20

Después el segundo enantiómero, es decir : 164 mg de (-)-2-[2-[3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ¹H (400MHz) : 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); 3,41 (m, 4 H); 3,49 (m, 1H); 3,60 (m, 4 H); 3,68 (dd, J = 6,6 y 10,3 Hz, 1 H); 3,75 (s, 2 H); 4,33 (t, J = 10,3 Hz, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,05 (t, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 11,60 (m extendido, 1 H)

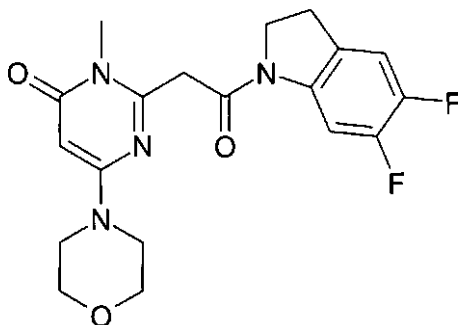
Espectrometría de Masas : método A

10 Tiempo de retención Tr (min) = 0,72 ;

[M+H]⁺ : m/z 355 ; [M-H]⁻ : m/z 353;

Poder rotatorio : α_D = -13,0° (c=1,386 mg en 0,5 mL de DMSO)

Ejemplo 127 : Síntesis de 2-[2-(5,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



15 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 68 a partir de 275 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 232 mg de 5,6-difluoro-indolina, de 254 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 161 µL de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 167 mg de 2-[2-(5,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo blanco hueso cuyas características son las siguientes :

25 Espectro RMN ¹H (400 MHz): 3,16 (t, J = 8,6 Hz, 2 H); 3,31 (s, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 4,11 (s, 2 H); 4,22 (t, J = 8,6 Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,37 (dd, J = 8,9 y 10,3 Hz, 1 H); 7,95 (dd, J=7,5 y 12,1 Hz, 1 H)

178

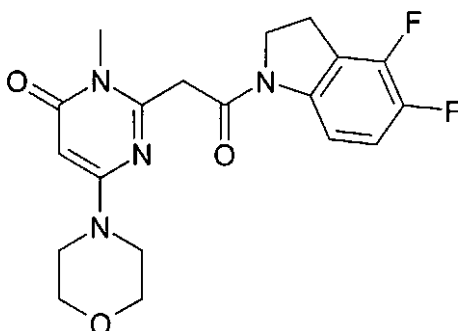
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,76 ;

[M+H]⁺ : m/z 391 ; [M-H]⁻ : m/z 389

Punto de fusión (Kofler) : 250 °C

5 **Ejemplo 128 : Síntesis de 2-[2-(4,5-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 68

- 10 a partir de 275 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 287 mg de hidrocloreto de 4,5-difluoro-indolina, de 254 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 241 µL de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 155 mg de 2-[2-(4,5-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo de color teja cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ¹H (400 MHz): 3,25 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 3,31 (s, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 4,11 (s, 2 H); 4,27 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,23 (m, 1 H); 7,79 (dd, J=4,3 y 8,9 Hz, 1 H)

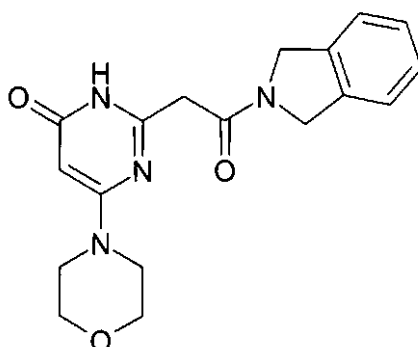
- 20 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,77 ;

[M+H]⁺ : m/z 391 ; [M-H]⁻ : m/z 389

Punto de fusión (Kofler) : superior a 260°C

Ejemplo 129 : Síntesis de 2-[2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 70
 5 a partir de 250 mg de isoindolina, de 267 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 y de 1,15 mL de una disolución de trimetilaluminio 2M, en una mezcla de 20 mL de tolueno y de 10 mL de tetrahidrofurano. Se obtienen así 80 mg de 2-[2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
 10 en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ¹H (400 MHz): 3,39 (m, 4 H); 3,59 (m, 4 H); 3,67 (s, 2 H); 4,67 (s, 2 H); 4,90 (s, 2 H); 5,19 (s, 1 H); 7,26 a 7,42 (m, 4 H); 11,60 (m extendido, 1 H)

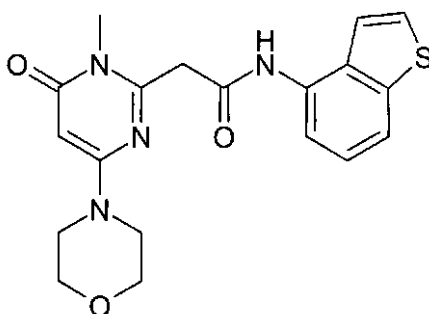
Espectrometría de Masas : método A

15 Tiempo de retención Tr (min) = 0,60 ;

[M+H]⁺ : m/z 341 ; [M-H]⁻ : m/z 339

Punto de fusión (Kofler) : superior a 260°C

Ejemplo 130 : Síntesis de N-(1-benzotiofen-4-il)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 68 a partir de 551 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 328 mg de benzo[b]tiofen-4-ilamina, de 498 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla
 5 de 324 µL de piridina y de 8,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 110 mg de N-(1-benzotiofen-4-il)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ¹H (400 MHz): 3,38 (s, 3 H); 3,41 (m, 4 H); 3,57 (m, 4 H); 4,05
 10 (s, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 1 H); 7,63 (d, J = 5,6 Hz, 1 H); 7,72 a 7,81 (m, 3 H); 10,14 (m extendido, 1 H)

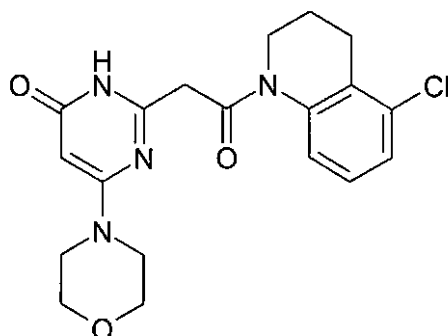
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,71 ;

[M+H]⁺ : m/z 385 ; [M-H]⁻ : m/z 383

15 Punto de fusión (Kofler) : 254°C

Ejemplo 131 : Síntesis de 2-[2-(5-cloro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5
 20 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 184 mg de 5-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-quinoleína (puede prepararse según WO2004/0116388), de 249 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 162 µL de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 141 mg de 2-[2-(5-cloro-
 25 3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400 MHz): 1,96 (m, 2 H); 2,77 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H); 3,41 (m, 4H); 3,61 (m, 4 H); 3,70 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H); 3,79 (s, 2 H); 5,16 (s, 1 H); 7,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H); 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H); 7,55 (d ancho, $J=8,0$ Hz, 1 H); 11,57 (m extendido, 1 H)

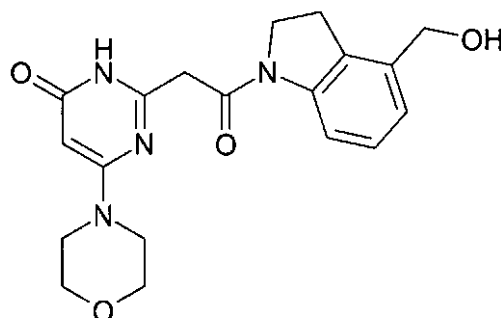
5 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención T_r (min) = 0,78 ;

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 389 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 387

Punto de fusión (Kofler) : 238°C

Ejemplo 132 : Síntesis de 2-{2-[4-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 173 mg de 4-(hidroximetil)-indolina, de 254 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 161 μL de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 288 mg de 2-{2-[4-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo rosa cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H (400 MHz): 3,12 (t, $J = 8,3$ Hz, 2 H); 3,42 (m, 4 H); 3,59 (m, 4H); 3,75 (s, 2 H); 4,15 (t, $J = 8,3$ Hz, 2 H); 4,46 (d, $J = 5,4$ Hz, 2 H); 5,10 (t, $J = 5,4$ Hz, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,04 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 7,15 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 7,92 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 11,62 (s ancho, 1 H)

25 Espectrometría de Masas : método B

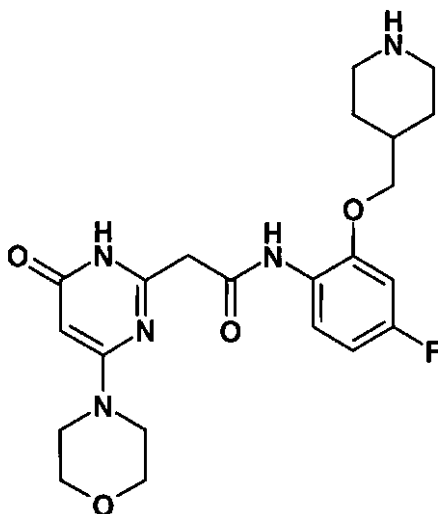
Tiempo de retención T_r (min) = 2,48 ;

182

[M+H]⁺ : m/z 371 ; [M-H]⁻ : m/z 369

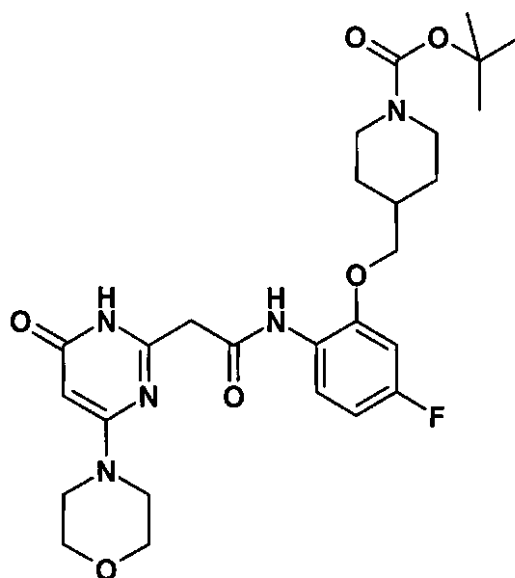
Punto de fusión (Kofler) : 234°C

Ejemplo 133 : Síntesis de N-[4-fluoro-2-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



5

Etapla 1 :



A una disolución de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 en 3 mL de N,N-dimetilformamida se añaden 3 mL de piridina, 500 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 930 mg de éster tec-butílico del

10

ácido 4-(2-amino-5-fluoro-fenoximetil)-piperidina-1-carboxílico. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 días y se concentra bajo presión reducida. Después de purificar en columna de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (95/05 en volúmenes), se

5 obtienen 225 mg de éster terc-butilico del ácido 4-{5-Fluoro-2-[2-(4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetilamino]-fenoximetil}-piperidina-1-carboxílico en forma de un sólido violáceo cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de Masas : método B

- 10 Tiempo de retención Tr (min) = 4,02 ;
[M+H]⁺ : m/z 544 ; [M-H]⁻ : m/z 546

Etapas 2:

A una disolución de 223 mg de éster terc-butilico del ácido 4-{5-Fluoro-2-[2-(4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetilamino]-fenoximetil}-

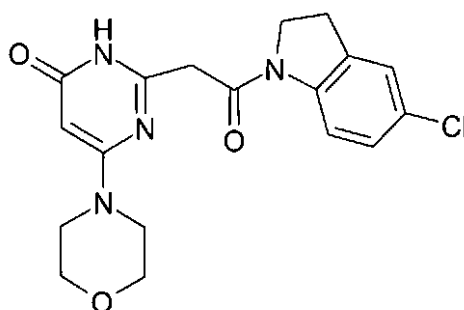
- 15 piperidina-1-carboxílico en 6 mL de etanol se añaden 1,5 mL de ácido clorhídrico 4M en dioxano. Después de 20h de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra bajo presión reducida, se recoge con una disolución de amoníaco en metanol y se concentra de nuevo a sequedad. Después de purificar por cromatografía en columna de sílice,
- 20 eluyente : CH₂Cl₂/MeOH/, 90/10, se obtienen 65 mg de N-[4-fluoro-2-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN ¹H (400MHz) : 1,52 (m, 2 H); 1,89 (m, 2 H); 2,06 (m, 1 H); 2,86 (m, 2 H); 3,25 (m parcialmente enmascarado, 2 H) ; 3,43 (m, 4 H); 3,62
- 25 (m, 4 H); 3,71 (s, 2 H); 3,92 (d, J = 6,4 Hz, 2 H); 5,22 (s, 1 H); 6,74 (dt, J=2,7 y 8,8 Hz, 1 H); 7,00 (dd, J = 2,7 y 11,0 Hz, 1 H); 7,75 (dd, J = 6,6 y 8,8 Hz, 1 H); 7,87 (m muy extendido, 2 H) ; 9,22 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

- Tiempo de retención Tr (min) = 0,48 ;
- 30 [M+H]⁺ : m/z 444 ; [M-H]⁻ : m/z 446

Ejemplo 134 : 2-[2-(5-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 307 mg de 5-cloro-indolina, de 254 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,16 mL de piridina y de 4 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 255 mg de 2-[2-(5-cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400 MHz, $\square$ en ppm, DMSO- d_6) : 3,18 (t, $J = 8,3$ Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4H); 3,75 (s, 2 H); 4,16 (t, $J = 8,3$ Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 7,21 (d ancho, $J=8,6$ Hz, 1 H) ; 7,32 (s ancho, 1 H) ; 7,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H); 11,61 (m extendido, 1H).

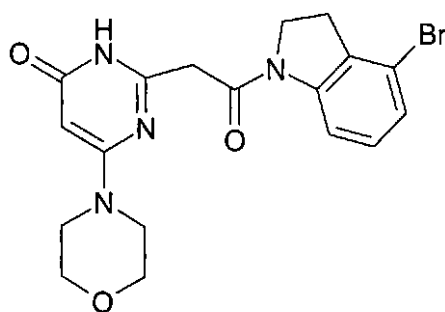
15 Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,42 ;

[M-H] $^-$: m/z 373

Punto de fusión (Kofler) : superior a 260°C

Ejemplo 135 : 2-[2-(4-Bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5
 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 402 mg de 4-bromo-indolina, de 254 mg de hidrocloruro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,16 mL de piridina y de 4 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 303 mg de 2-[2-(4-bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma
 10 de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ¹H (400 MHz, □ en ppm, DMSO-d₆) : 3,14 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,61 (m, 4H); 3,76 (s, 2 H); 4,19 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,14 (t, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,23 (d ancho, J=8,1 Hz, 1 H) ; 8,01 (d ancho, J=8,1 Hz, 1 H) ; 11,62 (m extendido, 1 H).

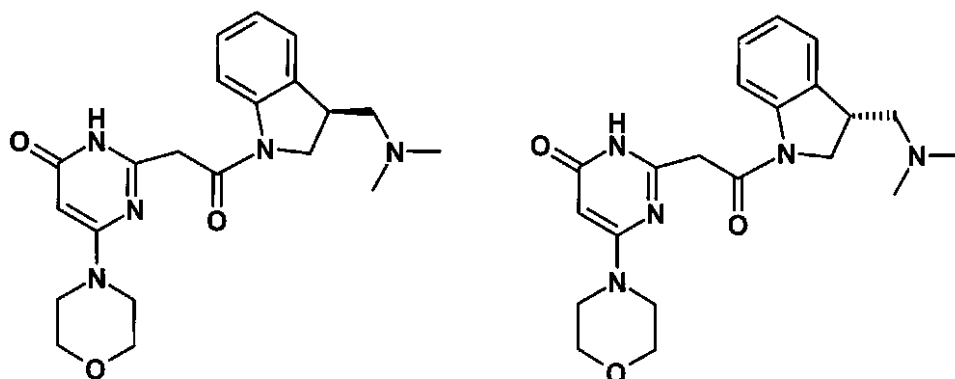
15 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,88 ;

[M+H]⁺ : m/z 419 ; [M-H]⁻ : m/z 417

Punto de fusión (Kofler) : 219 °C

Ejemplo 136 y Ejemplo 137 : Separación de 2-(2-((3S)-3-[(dimetilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de 2-(2-((3R)-3-[(dimetilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



5

Los productos se obtuvieron por separación cromatográfica quiral de 500 mg de 2-[2-(3-dimetilaminometil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona (ejemplo 115) en columna quiral chirapak AD 20 μ m (lote CFB003) (1.200g, 20 μ M, 80/35mm), eluyente : Heptano/Metanol/Etanol :
 10 50/20/30 ; caudal :160ml/min. Después de purificar, se obtienen como primer enantiómero, 226mg de (+)-2-[2-(3-dimetilaminometil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona, en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ¹H (400 MHz): 2,22 (s, 6 H); 2,36 (dd, J = 10,0 y 11,7 Hz, 1 H); 2,46 (dd, J = 5,4 y 11,7 Hz, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 5 H); 3,76 (m, 2 H); 3,91 (dd, J = 5,7 y 10,0 Hz, 1 H); 4,23 (t, J = 10,0 Hz, 1 H); 5,21 (s, 1 H);
 15 7,02 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 11,61 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

20 Tiempo de retención Tr (min) = 0,40 ;

[M+H]⁺ : m/z 398 ; [M-H]⁻ : m/z 396

Punto de fusión (Kofler) : 246°C

Poder rotatorio : 1,830 mg en 1 ml de DMSO signo positivo

Después el segundo enantiómero, es decir : 239 mg de (-)-2-[2-(3-dimetilaminometil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ^1H (400 MHz): 2,22 (s, 6 H); 2,36 (dd, $J = 10,0$ y $11,7$ Hz, 1 H); 2,46 (dd, $J = 5,4$ y $11,7$ Hz, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 5 H); 3,76 (m, 2 H); 3,91 (dd, $J = 5,7$ y $10,0$ Hz, 1 H); 4,23 (t, $J = 10,0$ Hz, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,02 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 7,19 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 7,29 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 8,03 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 11,62 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

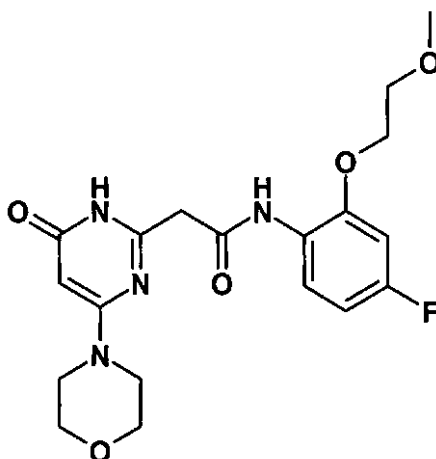
10 Tiempo de retención Tr (min) = 0,40 ;

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 398 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 396

Punto de fusión (Kofler) : 256°C

Poder rotatorio : 1,721 mg en 1 ml de DMSO signo negativo

Ejemplo 138 : Síntesis de N-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



A una disolución de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 en 3 mL de N,N-dimetilformamida se añaden 3 mL de piridina, 500 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 590 mg de 4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)-fenilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas y se concentra bajo presión reducida. Se añade agua y acetato de etilo y se agita así durante 30 minutos. El precipitado formado se

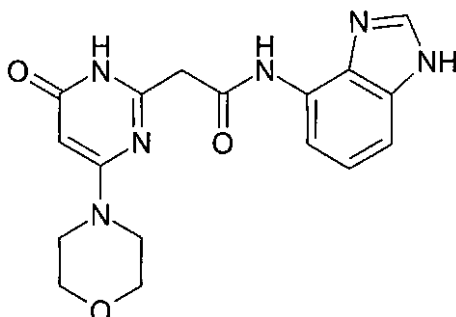
filtra, se lava con agua, éter etílico y éter de petróleo. El sólido obtenido se seca en vacío. Se obtienen 155 mg de N-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido rosado cuyas características son las siguientes:

- 5 Espectro RMN ^1H (400MHz) : 3,17 a 3,33 (m parcialmente enmascarado, 3 H); 3,43 (m, 4 H); 3,62 (m, 4 H); 3,68 (m, 4 H); 4,21 (m, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,75 (dt, $J=2,7$ y 8,8 Hz, 1 H); 7,02 (dd, $J = 2,7$ y 10,8 Hz, 1 H); 7,85 (dd, $J = 6,8$ y 8,8 Hz, 1 H); 9,28 (s ancho, 1 H); 11,65 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

- 10 Tiempo de retención Tr (min) = 3,60 ;
[M+H] $^+$: m/z 405 ; [M-H] $^-$: m/z 407

Ejemplo 139 : Síntesis de N-(1H-bencimidazol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



- 15 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 130 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 113 mg de dihidrocloruro de 4-amino-benzimidazol, de 127 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una
20 mezcla de 80 μL de piridina y de 2,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 112 mg de N-(1H-benzimidazol-4-il)-2-[4-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de un polvo blanco hueso cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN ^1H (400 MHz): 3,48 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,79 (s ancho, 2
25 H); 5,21 (s, 1 H); 7,14 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 7,26 (s ancho, 1 H); 7,94 (s ancho,

1 H) ; 8,21 (s, 1 H) ; 10,20 (s ancho, 1 H); 11,70 (m extendido, 1 H) ; 12,54 (m extendido, 1 H)

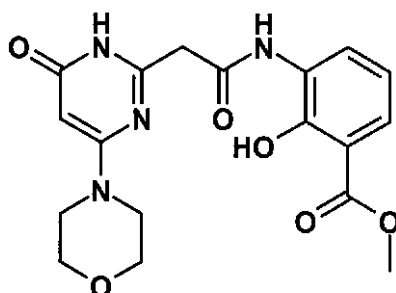
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,32 ;

5 [M+H]⁺ : m/z 355 ; [M-H]⁻ : m/z 353

Punto de fusión (Kofler) : superior a 260°C

Ejemplo 140 : Síntesis de 2-hidroxi-3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)benzoato de metilo



- 10 A una disolución de 1 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 en 6 mL de N,N-dimetilformamida se añaden 6 mL de piridina, 1 g de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 1 g de 3-amino-2-hidroxi-benzoato de metilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15
- 15 horas y se concentra bajo presión reducida. Se añade agua y acetato de etilo y se agita así durante 30 minutos. El precipitado formado se filtra, se lava con agua, éter etílico y éter de petróleo. El sólido obtenido se seca en vacío. Se obtienen 1,27 g de 2-hidroxi-3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)benzoato de metilo en forma de sólido gris cuyas
- 20 características son las siguientes:

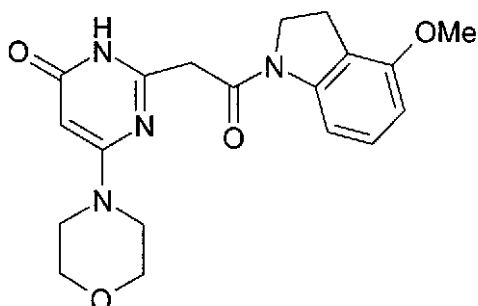
Espectro RMN ¹H (400MHz) : 3,45 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,73 (s, 2 H); 3,94 (s, 3 H); 5,21 (s, 1 H); 6,95 (t, J = 7,9 Hz, 1 H); 7,56 (dd, J = 1,3 y 7,9 Hz, 1 H); 8,21 (d ancho, J=7,9 Hz, 1 H) ; 9,71 (s ancho, 1 H); 11,03 (s ancho, 1 H); 11,70 (m extendido, 1 H)

25 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,66 ;

$[M+H]^+$: m/z 387 ; $[M-H]^-$: m/z 389

Ejemplo 141 2-[2-(4-Metoxi-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



- 5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 308 mg de 4-metoxi-indolina, de 254 mg de hidrocloruro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,16 mL de piridina y de 4 mL de dimetilformamida. Se obtienen 269 mg de 2-[2-(4-metoxi-2,3-
- 10 dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un polvo rosado cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400 MHz, $\square$ en ppm, DMSO- d_6) : 3,04 (t, $J = 8,2$ Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,61 (m, 4H); 3,74 (s, 2 H); 3,79 (s, 3 H); 4,14 (t, $J = 8,2$ Hz, 2 H); 5,20 (s, 1H); 6,70 (d ancho, $J=7,9$ Hz, 1 H) ; 7,15 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H); 7,64

15 (d ancho, $J = 7,9$ Hz, 1H) ; 11,61 (m extendido, 1 H).

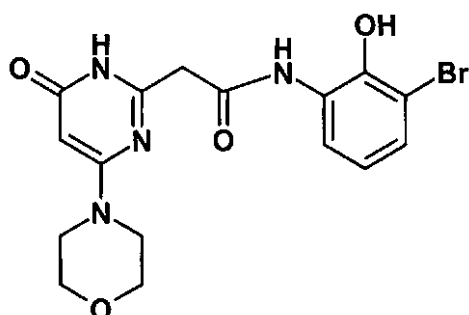
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,75 ;

$[M+H]^+$: m/z 371 ; $[M-H]^-$: m/z 369

Punto de fusión (Kofler) : superior a 260°C

Ejemplo 142: N-(3-bromo-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



A una disolución de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 en 4 mL de piridina, se añaden 600 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 550 mg de 2-amino-6-bromofenol. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas y se concentra bajo presión reducida. Se añade agua y acetato de etilo y se agita así durante 30 minutos. El precipitado formado se filtra, se lava con agua, éter etílico y éter de petróleo. El sólido obtenido se seca en vacío. Se obtienen 543 mg de N-(3-bromo-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes:

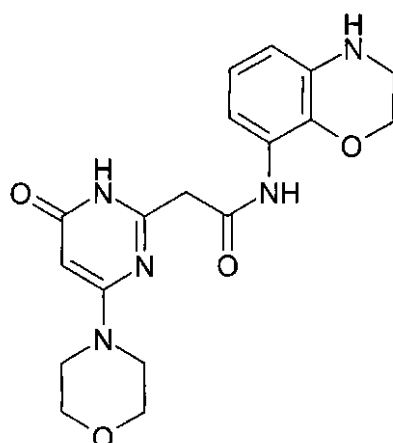
Espectro RMN ^1H (400MHz) : 3,44 (m, 4 H); 3,62 (m, 4 H); 3,70 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,78 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 7,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 7,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 9,82 (m extendido, 2 H) ; 11,62 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,64 ;

[M+H] $^+$: m/z 408 ; [M-H] $^-$: m/z 410

Ejemplo 143 : Síntesis de N-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5
 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 166 mg de 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-ilamina, de 249 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 162 μ L de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 100 mg de N-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400 MHz): 3,32 (m parcialmente enmascarado, 2 H) ;
 3,44 (m, 4 H); 3,62 (m, 6 H); 4,08 (m, 2 H); 5,08 (m, 1 H); 5,19 (s, 1 H); 6,49
 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 6,56 (dd, $J = 1,5$ y $7,8$ Hz, 1 H); 6,80 (dd, $J = 1,5$ y $7,8$ Hz,
 15 1 H); 9,43 (m extendido, 1 H) ; 11,63 (m extendido, 1 H)

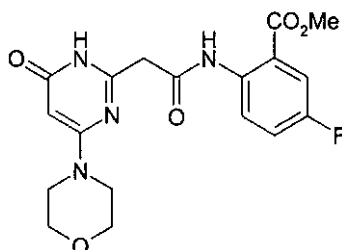
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 2,64 ;

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 372 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 370

Punto de fusión (Kofler) : 243°C

Ejemplo 144 : 5-fluoro-2-([4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil)amino)benzoato de metilo



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5
 5 a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 303 mg de 2-amino-5-fluorobenzoato de metilo, de 308 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 2 mL de piridina y de 2 mL de dimetilformamida. Se obtienen 310 mg de 5-fluoro-2-([4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil)amino)benzoato de metilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

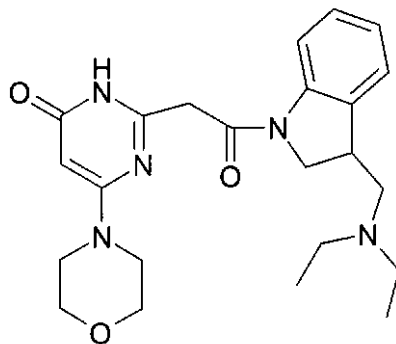
Espectro RMN ¹H (400 MHz) : 3,44 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,67 (s, 2 H);
 3,84 (s, 3 H); 5,21 (s, 1 H); 7,50 (m, 1 H); 7,64 (dd, J = 3,0 y 9,2 Hz, 1 H);
 8,13 (dd, J = 5,3 y 8,9 Hz, 1 H); 10,57 (s ancho, 1 H); 11,70 (m extendido, 1 H)
 15 H)

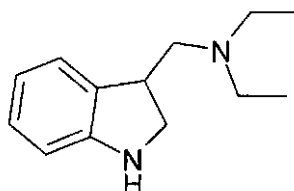
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,71 ;

[M+H]⁺ : m/z 391 ; [M-H]⁻ : m/z 389

Ejemplo 145 : Síntesis de 2-(2-{3-[(dietilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



Etapas 1

- A una disolución de 0,5 g de dietil-(1H-indol-3-ilmetil)-amina (preparada según Synth. Commun. 2006, 1829) en 10 mL de ácido trifluoroacético bajo argón enfriada en un baño de hielo, se añaden progresivamente 0,48 g de cianoborohidruro de sodio y se agita durante media hora a 0°C y 3h a temperatura ambiente. El medio de reacción se vierte en 100 mL de agua y se alcaliniza con sosa al 30%. Después de añadir 100 mL de acetato de etilo, se agita durante 10 min a temperatura ambiente, la mezcla se decanta y la fase acuosa se extrae tres veces con 50 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con 40 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se recoge con 20 mL de sosa 2N, 40 mL de agua y 60 mL de acetato de etilo, se agita durante 5 min, y se decanta. La fase acuosa se extrae dos veces con 40 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida. Después de una purificación en columna de sílice, eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 89/10/1, se obtienen 246 mg de (2,3-dihidro-1H-indol-3-ilmetil)-dietil-amina en forma de un aceite amarillo cuyas características son las siguientes :

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,20 ;

[M+H]⁺ : m/z 205 ;

25 **Etapas 2**

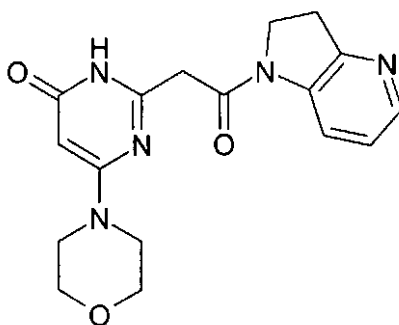
El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 150 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 238 mg de (2,3-dihidro-1H-indol-3-ilmetil)-dietil-amina, de 140 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una

mezcla de 0,1 mL de piridina y de 3 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 108 mg de 2-(2-{3-[(dietilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido crema cuyas características son las siguientes :

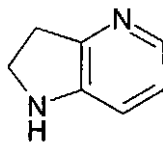
- 5 Espectro RMN ^1H (400 MHz): 0,96 (t, $J = 7,0$ Hz, 6 H); 2,36 a 2,71 (m parcialmente enmascarado, 6 H); 3,41 (m, 4 H); 3,56 (m, 1 H); 3,61 (m, 4 H); 3,75 (s, 2 H); 3,88 (dd, $J = 5,4$ y $10,8$ Hz, 1 H); 4,21 (t, $J = 10,8$ Hz, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,02 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H); 7,18 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H); 7,32 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H); 8,03 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H); 11,62 (m extendido, 1 H)
- 10 Espectrometría de Masas : método A
 Tiempo de retención Tr (min) = 0,43 ;
 $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 426 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 424
 Punto de fusión (Kofler) : 202°C

Ejemplo 146 : Síntesis de 2-[2-(2,3-dihidro-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 15



Etapas 1



- 20 A una disolución de 1,5 g de 4-aza-indol en 45 mL de etanol absoluto, en un autoclave bajo argón se añaden 1,49 g de níquel de Raney al 50% en agua. La mezcla se hidrogena bajo 100 bares de hidrógeno a una temperatura de 95°C durante 41 h. Después de volver a temperatura ambiente, el catalizador se filtra sobre Clarcel y el filtrado se concentra a sequedad bajo presión

reducida. El resto se purifica por cromatografía en un cartucho de 70g sílice 15-40 μm , eluyendo con diclorometano puro y con una mezcla diclorometano/metanol 99/1 v/v con un caudal de 80 mL/ min, y en un cartucho de 30 g sílice 15-40 μm , eluyendo con diclorometano puro con un caudal de 30 mL/ min. Se obtienen así 0,18 g de 4-aza-indolina en forma de un sólido amarillo claro que funde a 63°C (Kofler).

Etapas 2

El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 350 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 177 mg de 4-aza-indolina, de 340 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 216 μL de piridina y de 6,5 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 252 mg de 2-[2-(2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400 MHz): 3,24 al 3,37 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,79 (s, 2 H); 4,19 (t, J = 8,3 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,17 (dd, J = 4,4 y 8,3 Hz, 1 H); 8,13 (d, J = 4,4 Hz, 1 H); 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 11,63 (m extendido, 1 H)

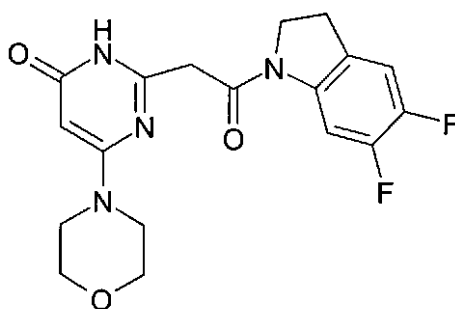
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,37 ;

[M+H]⁺ : m/z 342 ; [M-H]⁻ : m/z 340

Punto de fusión (Kofler) : superior a 260°C

Ejemplo 147 2-[2-(5,6-Difluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 310 mg de 4-metoxi-indolina, de 254 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,16 mL de piridina y de 4 mL de dimetilformamida. Se obtienen 245 mg de 2-[2-(5,6-difluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400 MHz, $\square$ en ppm, DMSO- d_6) : 3,16 (t, $J = 8,4$ Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4H); 3,76 (s, 2 H); 4,19 (t, $J = 8,4$ Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,37 (t, $J = 9,2$ Hz, 1 H); 7,95 (dd, $J=7,6$ y 12,0 Hz, 1 H) ; 11,61 (m extendido, 1 H).

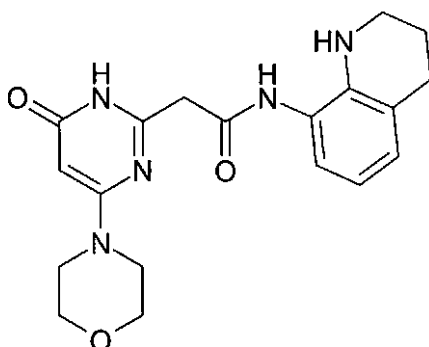
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,70 ;

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 377 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 375

Punto de fusión (Kofler) : superior a 260°C

Ejemplo 148 : Síntesis de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-il)acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 340 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 212 mg de 8-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinoleína, de 330 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 210 μL de piridina y de 5,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 243 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-8-il)acetamida en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ¹H (400 MHz): 1,79 (m, 2 H); 2,70 (t, J = 6,5 Hz, 2 H); 3,23 (t ancho, J=6,5 Hz, 2 H) ; 3,44 (m, 4 H); 3,59 (s, 2 H); 3,63 (m, 4 H); 5,03 (s ancho, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 6,43 (t, J = 7,7 Hz, 1 H); 6,75 (d, J = 7,7 Hz, 1 H); 6,93 (d, J = 7,7 Hz, 1 H); 9,22 (s ancho, 1 H); 11,62 (m extendido, 1 H)

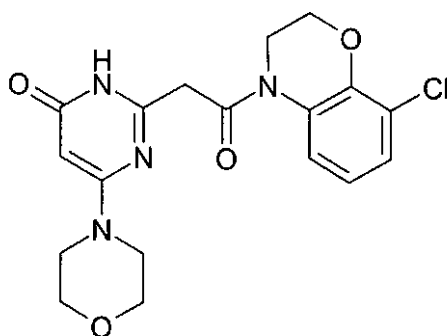
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,57 ;

[M+H]⁺ : m/z 370 ; [M-H]⁻ : m/z 368

10 Punto de fusión (Kofler) : 232°C

Ejemplo 149: Síntesis de 2-[2-(8-cloro-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 220 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 157 mg de 8-cloro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (que puede prepararse según WO 2008/100463), de 214 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 135 µL de piridina y de 3,5 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 140 mg de 2-[2-(8-cloro-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ¹H (400MHz): para este lote, todas las señales son anchas con : 3,41 (m, 4 H); 3,57 (m, 4 H); 3,88 (m, 4 H); 4,42 (m, 2 H); 5,17 (s, 1 H); 6,88 (m, 1 H); 7,24 (m, 1 H); 7,71 (m muy extendido, 1 H) ; 11,57 (m extendido, 1 H)

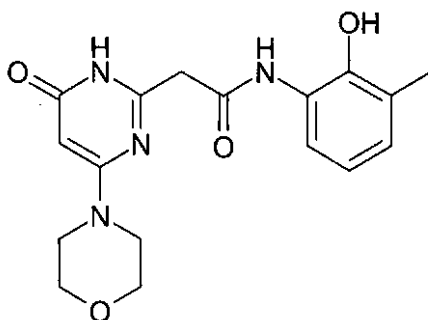
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,71 ;

[M+H]⁺ : m/z 391 ; [M-H]⁻ : m/z 389

Punto de fusión (Kofler) : superior a 260°C

5 **Ejemplo 150 : Síntesis de N-(2-hidroxi-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida**



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 1 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 680 mg de 6-amino-2-metilfenol, de 1,2 g de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 6 mL de piridina y de 8 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 1,1 g de N-(2-hidroxi-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

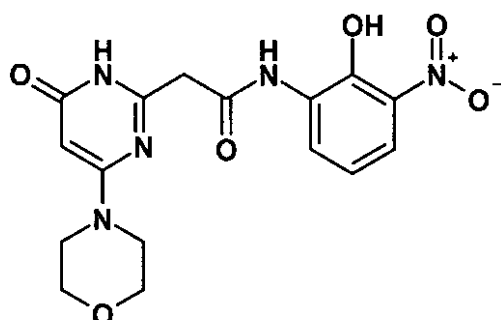
15 **Espectro RMN 1H (400MHz) :** 2,18 (s, 3 H); 3,45 (m, 4 H); 3,62 (m, 4 H); 3,70 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,73 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 6,91 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 8,80 (s, ancho, 1 H) ; 9,77 (s, 1 H); 11,68 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

20 Tiempo de retención Tr (min) = 0,61 ;

[M+H]⁺ : m/z 345 ; [M-H]⁻ : m/z 343

Ejemplo 151 : N-(2-hidroxi-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



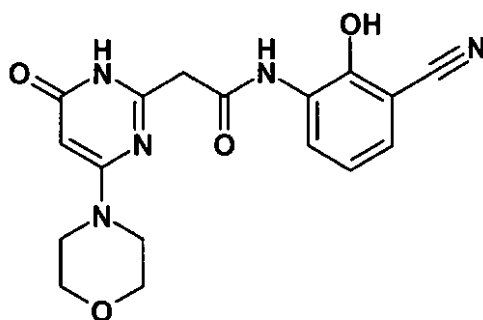
El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5
 5 a partir de 1 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 590 mg de 2-amino-6-nitrofenol, de 734 mg de hidrocloruro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 5 mL de piridina y de 6 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 976 mg de N-(2-hidroxi-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en
 10 forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ¹H (400MHz) : 3,48 (m, 4 H); 3,63 (m, 4 H); 3,65 (s, 2 H); 5,19 (s, 1 H); 5,85 (dd, J = 7,2 y 8,7 Hz, 1 H); 7,37 (dd, J = 1,7 y 8,7 Hz, 1 H); 7,91 (dd, J = 1,7 y 7,2 Hz, 1 H); 9,74 (m extendido, 1 H) ; 11,75 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

15 Tiempo de retención Tr (min) = 0,61 ;
 [M+H]⁺ : m/z 376 ; [M-H]⁻ : m/z 374

Ejemplo 152 : N-(3-ciano-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 1 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 513 mg de 3-amino-2-hidroxibenzonitrilo, de 734 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 5 mL de piridina y de 5 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 257 mg de N-(3-ciano-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400MHz) : 3,44 (m, 4 H); 3,62 (m, 4 H); 3,70 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,91 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 9,95 (m extendido, 1 H) ; 10,71 (m muy extendido, 1 H) ; 11,64 (m extendido, 1 H)

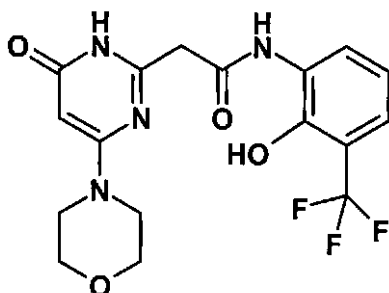
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,57;

[M+H]⁺ : m/z 356 ; [2M+H]⁺ : m/z 711 (pico base)

[M-H]⁻ : m/z 354 (pico base) ; [2M-H]⁻ : m/z 709

Ejemplo 153 : N-[2-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 1 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 978 mg de 2-hidroxi-3-(trifluorometil)anilina, de 1,2 g de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 6 mL de piridina y de 8 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 600 mg de N-[2-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-

dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

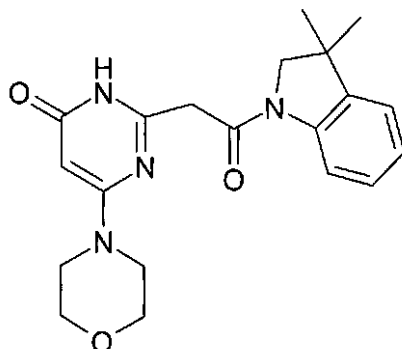
Espectro RMN ^1H (400MHz) : 3,44 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,69 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,95 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 7,38 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 7,57 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 10,44 (m muy extendido, 3 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención T_r (min) = 0,71 ;

$[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 399 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 397

Ejemplo 154 : Síntesis de 2-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 177 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 236 mg de 3,3-dimetilindolina (que puede prepararse según T.W. Ramsay et al. Synth. Commun. 1995, 25, 4029), de 169 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,11 mL de piridina y de 5 mL de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a temperatura ambiente y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se añaden al resto 40 mL de agua que se tritura con espátula a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra, se solubiliza con una mezcla diclorometano / metanol y se seca. Después de concentrar a sequedad bajo presión reducida, el producto bruto se purifica por cromatografía en una columna de 30 g de sílice (0,02—0,045 mm), eluyente: diclorometano/metanol 90/10 v/v. Después de evaporar las diferentes fracciones, el resto sólido rosa se tritura en 10 mL de éter

diisopropílico, se filtra y se seca en campana (1h/40°C/20 mbares). Se obtienen así 134 mg de 2-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido rosa cuyas características son las siguientes :

- 5 Espectro RMN ¹H (400 MHz): 1,31 (s, 6 H); 3,42 (m, 4 H); 3,59 (m, 4 H); 3,75 (s, 2 H); 3,91 (s, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 7,05 (t, J = 7,6 Hz, 1 H); 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1 H); 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H) ; 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1 H); 11,61 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

- 10 Tiempo de retención Tr (min) = 0,77 ;

[M+H]⁺ : m/z 369 ; [M-H]⁻ : m/z 367

Punto de fusión (Kofler) : 248°C

Ejemplo 93: Composición farmacéutica

Se prepararon comprimidos que responden a la fórmula siguiente :

- 15 Producto del ejemplo 1..... 0,2 g
Excipiente para un comprimido c. s. p..... 1 g
(detalle del excipiente : lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

El ejemplo 1 se toma como ejemplo de preparación farmacéutica, pudiendo realizarse esta preparación si se desea con otros productos en ejemplos en

- 20 la presente solicitud.

Parte farmacológica :

Protocolos experimentales

Procedimientos experimentales in vitro

- 25 La actividad inhibidora de las moléculas en la fosforilación de AKT se mide bien por transferencia western por la técnica descrita más adelante o bien por la técnica de detección MSD Multi-spot Biomarker de Meso Scale Discovery descrita igualmente más adelante. Se ha demostrado en un conjunto de moléculas que las 2 técnicas proporcionan resultados compatibles.

Estudio de la expresión de pAKT en células humanas PC3 de carcinoma de próstata medida por transferencia western (Ensayo A):

Este ensayo se basa en la medida de la expresión de la proteína AKT fosforilada en la serina 473. La fosforilación de AKT (pAKT) se mide por
5 transferencia western en la línea de carcinoma de próstata humano PC3 (ATCC CRL-1435), utilizando un anticuerpo que reconoce específicamente pAKT-S473.

El día 1, las células PC3 se siembran en placas de 6 pocillos (TPP, # 92006) a la concentración de $0,8 \times 10^6$ células/pocillo en 1.800 μ l de medio
10 DMEM (DMEM Gibco #11960-044) que contiene 10% de suero de ternera fetal (SVF Gibco, #10500-056) y 1% Glutamina (L-Glu Gibco #25030-024), y se incuban a 37°C, 5% CO₂, durante una noche.

El día 2, las células se incuban en presencia o no de los productos a ensayar durante 1 a 2 horas a 37°C en presencia de 5% CO₂. Las moléculas
15 diluidas en dimetilsulfóxido (DMSO Sigma #D2650), se añaden a partir de una disolución madre concentrada 10 veces, siendo el porcentaje final de DMSO un 0,1%. Las moléculas se ensayan bien a una sola concentración inferior o igual a 10 μ M, o bien a concentraciones crecientes en una gama que puede extenderse al menos de 1 nM a 10 μ M.

Después de esta incubación, las células se lisan para la preparación de las proteínas. Después de aspirar el medio de cultivo, las células se lavan con 1ml de PBS (DPBS Gibco, #14190-094), se recuperan por raspado en 200 μ l de tampón HNTG completo y se transfieren a una placa de 96 pocillos (Greiner #651201), y se lisan durante 1H en hielo. El tampón HNTG está
25 compuesto por la mezcla siguiente :Hepes 50 mM, NaCl 150 mM, Tritón 1%, Glicerol 10%, con la adición extemporánea de una pastilla de Mini Mezcla de Inhibidores de Proteasas (Roche 1836153) y de una pastilla de Mezcla de Inhibidores de Fosfatasas (Roche104906837001) para 10ml de tampón.

El lisado se centrifuga 10min a 6.000RPM. Se recuperan 155 μ l de
30 sobrenadante. Se incuban 150 μ l para la desnaturalización durante 5min a

95°C en presencia de tampón NuPAGE LDS Sample Buffer 4X diluido 4 veces (Ref InVitrogen NP0007) y de NuPAGE Sample Reducing Agent 10X diluido 10 veces (Ref InVitrogen NP0009). Estas muestras se congelan a 20°C. Se dosifican 5 µl por la técnica microBCA según la ficha técnica del Kit de Ensayo de Proteínas MicroBCA (Pierce #23235).

Para la separación de las proteínas, se depositan 20µg de proteínas en un gel NU-PAGE 4-12% Bis Tris Gel de 12 pocillos (Ref InVitrogen NP0322BOX) y la migración se efectúa durante 1h30 en tampón de migración NU-PAGE MOPS SDS Running Buffer 20X diluido 20 veces (Ref InVitrogen NP0001), a 150 Voltios.

El gel se transfiere a una membrana Invitrolon PVDF (Invitrogen #LC2007) previamente permeabilizada algunos segundos en etanol (Ethanol Fischer Scientific #E/0600DF/15).

La transferencia se efectúa en una cubeta Biorad a 30 Voltios durante la noche o a 60 voltios durante 3 horas, en presencia de tampón de transferencia NUPAGE Transfer Buffer 20X diluido 20 veces (Ref InVitrogen NP0006).

La membrana se satura en disolución de saturación compuesta por TBS (Tris Buffer Saline 10x, Sigma #T5912 Sigma, diluido 10 veces), Tween 20 0,1% (#P5927 Sigma) y BSA 3% (Albúmina de Suero Bovino Fracción V, Sigma #A4503) durante 6h después de una transferencia de una duración de una noche o bien durante 1h después de una transferencia de una duración de 3h.

Los anticuerpos primarios se diluyen a 1/1.000 para el anticuerpo anti-fosfo AKT-Ser473 (193H2, monoclonal de conejo, cat#4058 de Cell Signaling Technology) Abcam), en disolución de saturación compuesta por PBS, Tween 20 0,1%, BSA 3%, y se pone con agitación durante la noche a 4°C. Se efectúan dos lavados de 5 min en disolución de lavado compuesta por TBS, Tween 20 0,1% antes de la hibridación de los anticuerpos secundarios.

Los anticuerpos secundarios se diluyen a 1/10.000 para el anticuerpo IgG HRP de Conejo anti-Ratón (W402 Promega) y a 1/10.000 para el anticuerpo IgG HRP de Cabra anti-Conejo (W401 Promega) en disolución de saturación y se pone con agitación durante 1h a temperatura ambiente.

- 5 Se efectúan dos lavados de 30 min en disolución de lavado y un lavado de 5 min en H₂O para eliminar el Tween 20 restante.

La disolución de revelado se prepara volumen a volumen según la ficha técnica del Reactivo Plus de Western Lightning Chemiluminescence (Western Lightning Chemiluminescence Reagent Plus Perkin Elmer #NEL104).

La membrana se pone durante 1 min en la disolución de revelado, se escurre, se inserta entre dos transparentes y se pone en un aparato de medida para la lectura de la luminiscencia y la cuantificación de la señal. La lectura de la luminiscencia se efectúa con el aparato FujiFilm (Ray Test).

- 15 El aparato FUJI mide la señal total de luminiscencia obtenida (AU) para cada banda seleccionada. Después, resta el ruido de fondo (BG) proporcional al tamaño de la banda seleccionada (Área), ruido de fondo que se calcula a partir de una banda de ruido de fondo específica, con el fin de obtener la señal específica (AU-BG) para cada banda. La banda obtenida en
20 ausencia de producto y en presencia de 0,1% DMSO se considera como el 100 % de la señal. El programa informático calcula el % de actividad específica (Relación) obtenido para cada banda seleccionada en función de este 100 % de señal. El cálculo del porcentaje de inhibición se hace para cada concentración según la fórmula (100% - Relación).

- 25 2 experimentos independientes permiten calcular la media de los porcentajes de inhibición obtenidos a una concentración dada para los productos ensayados únicamente a una concentración.

Llegado el caso, la actividad de los productos se traduce en CI₅₀ aproximada, obtenida a partir de una curva dosis-respuesta de diferentes
30 concentraciones ensayadas y que representa la dosis que proporciona 50 %

de inhibición específica (CI50 absoluta). 2 experimentos independientes permiten calcular la media de las CI50.

Estudio de la expresión de pAKT en células humanas PC3 de carcinoma de próstata medida por la técnica de Detección MSD Multi-spot

5 Biomarker de Meso Scale Discovery (Ensayo B):

Este ensayo se basa en la medida de la expresión de la proteína AKT fosforilada en la serina 473 (P-AKT-S473), en la línea de carcinoma de próstata humano PC3, por la técnica basada en un inmuno-ensayo en sandwich utilizando el kit de Detección MSD Multi-spot Biomarker de Meso
10 Scale Discovery : kits fosfo-Akt (Ser473) en lisado de células completas (#K151CAD) o fosfo-Akt (Ser473)/Akt Total en lisado de células completas (#K151OOD). El anticuerpo primario específico de P-AKT-S473 (Kit #K151CAD) se recubre sobre un electrodo en cada pocillo de las placas de
15 96 pocillos del kit MSD : después de añadir un lisado de proteínas en cada pocillo, el revelado de la señal se hace por la adición de un anticuerpo secundario de detección marcado con un compuesto electroquimioluminiscente. El procedimiento que sigue es el descrito en el kit.

El día 1, las células PC3 se siembran en placas de 96 pocillos (TPP, # 92096) a la concentración de 35.000 células/pocillo en 200 µl de medio
20 DMEM (DMEM Gibco #11960-044) que contiene 10% de suero de ternera fetal (SVF Gibco, #10500-056) y 1% Glutamina (L-Glu Gibco #25030-024), y se incuban a 37°C, 5% CO2, durante una noche.

El día 2, las células se incuban en presencia o no de los productos a ensayar durante 1 a 2h a 37°C en presencia de 5% CO2. Las moléculas
25 diluidas en dimetilsulfóxido (DMSO Sigma #D2650), se añaden a partir de una disolución madre concentrada 20 veces, siendo el porcentaje final de DMSO un 0,1%. Las moléculas se ensayan bien a una sola concentración inferior o igual a 10µM, o bien a concentraciones crecientes en una gama que puede extenderse al menos de 1 nM a 10µM.

Después de esta incubación, las células se lisan para la preparación de las proteínas. Para esto, después de aspirar el medio de cultivo, se añaden 50µl de tampón de lisis Tris Lysis Buffer completo del kit MSD que contiene las disoluciones de inhibidores de proteasas y de fosfatasas en los pocillos y las células se lisan durante 1h a 4°C con agitación. En este estadio las placas que contienen los lisados pueden congelarse a -20°C o a -80°C.

Los pocillos de las placas de 96 pocillos del kit MSD se saturan durante 1h a temperatura ambiente con la disolución de bloqueo del kit MSD. Se efectúan cuatro lavados con 150µl de disolución de lavado Tris Wash Buffer del kit MSD. Los lisados preparados anteriormente se transfieren a las placas Multi-spot de 96 pocillos del kit MSD y se incuban durante 1h a temperatura ambiente, con agitación. Se efectúan cuatro lavados con 150µl de disolución de lavado Tris Wash Buffer del kit MSD. Se añaden 25µl de la disolución de anticuerpo de detección sulfo-tag MSD a los pocillos y se incuban durante 1h a temperatura ambiente, con agitación. Se efectúan cuatro lavados con 150µl de disolución de lavado Tris Wash Buffer del kit MSD. Se añaden 150µl de tampón de revelado Read Buffer del kit MSD a los pocillos y las placas se leen inmediatamente en el instrumento S12400 de Meso Scale Discovery.

El aparato mide una señal para cada pocillo. Los pocillos sin células y que contienen el tampón de lisis sirven para determinar el ruido de fondo que se restará de todas las medidas (min). Los pocillos que contienen las células en ausencia de producto y en presencia de 0,1% DMSO se consideran como el 100 % de señal (max). El cálculo del porcentaje de inhibición se hace para cada concentración de producto ensayado según la fórmula siguiente :

$$(1 - ((\text{ensayo} - \text{min}) / (\text{max} - \text{min}))) \times 100.$$

La actividad del producto se traduce en CI_{50} , obtenida a partir de una curva dosis-respuesta de diferentes concentraciones ensayadas y que representa la dosis que proporciona 50 % de inhibición específica (CI_{50} absoluta). 2 experimentos independientes permiten calcular la media de las CI_{50} .

Los resultados obtenidos para los productos de los ejemplos en la parte experimental se proporcionan en la tabla de resultados farmacológicos siguiente:

Tabla de resultados farmacológicos :

ejemplo	Ensayo A	Ensayo B
Ejemplo 1	102	
Ejemplo 2	321	
Ejemplo 3	100	
Ejemplo 4		145
Ejemplo 5		51
Ejemplo 6	23	
Ejemplo 7		23
Ejemplo 8	318	
Ejemplo 9	727	
Ejemplo 10	3.498	
Ejemplo 11	632	
Ejemplo 12	737	
Ejemplo 13		71
Ejemplo 14	570	74
Ejemplo 15	1.420	
Ejemplo 16	850	
Ejemplo 17	1.481	
Ejemplo 18	23	
Ejemplo 19		42
Ejemplo 20	1.314	
Ejemplo 21	10.000	
Ejemplo 22	305	
Ejemplo 23	39	
Ejemplo 24		247
Ejemplo 25		
Ejemplo 26	2.287	
Ejemplo 27		71
Ejemplo 28	171	

Ejemplo 29	116	
Ejemplo 30		1.030
Ejemplo 31		58
Ejemplo 32	3.635	
Ejemplo 33	93	
Ejemplo 34	609	
Ejemplo 35	10.000	
Ejemplo 36	200	
Ejemplo 37	10.000	
Ejemplo 38	480	
Ejemplo 39	1.763	
Ejemplo 40	1.494	
Ejemplo 41	290	60
Ejemplo 42	400	148
Ejemplo 43	549	
Ejemplo 44	308	
Ejemplo 45	261	
Ejemplo 46	2.498	
Ejemplo 47	346	
Ejemplo 48	184	
Ejemplo 49		146
Ejemplo 50	6.721	
Ejemplo 51	133	
Ejemplo 52	227	
Ejemplo 53		66
Ejemplo 54	807	67
Ejemplo 55	10.000	
Ejemplo 56	137	
Ejemplo 57	5.865	
Ejemplo 58	760	71
Ejemplo 59	417	50
Ejemplo 60		290
Ejemplo 61		77
Ejemplo 62	530	

Ejemplo 63	6.155	
Ejemplo 64		10.000
Ejemplo 65	6.460	
Ejemplo 66		131
Ejemplo 67	2.207	
Ejemplo 68	202	79
Ejemplo 69	250	
Ejemplo 70		195
Ejemplo 71	5.375	120
Ejemplo 72		89
Ejemplo 73	650	
Ejemplo 74		10
Ejemplo 75		69
Ejemplo 76		77
Ejemplo 77		698
Ejemplo 78		129
Ejemplo 79		20
Ejemplo 80		94
Ejemplo 81		1.940
Ejemplo 82		133
Ejemplo 83		115
Ejemplo 84		17
Ejemplo 85		340
Ejemplo 86		26
Ejemplo 87		75
Ejemplo 88		5
Ejemplo 89		3
Ejemplo 90		14
Ejemplo 91		71
Ejemplo 92		57
Ejemplo 93		63
Ejemplo 94		11
Ejemplo 95		35
Ejemplo 96		6

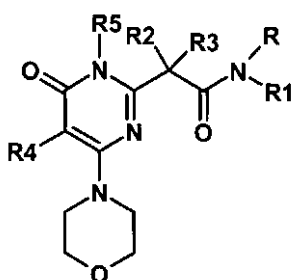
Ejemplo 97		260
Ejemplo 98		219
Ejemplo 99		666
Ejemplo 100		3
Ejemplo 101		13
Ejemplo 102		43
Ejemplo 103		7
Ejemplo 104		42
Ejemplo 105		15
Ejemplo 106		27
Ejemplo 107		24
Ejemplo 108		56
Ejemplo 109		43
Ejemplo 110		278
Ejemplo 111		301
Ejemplo 112		23
Ejemplo 113		664
Ejemplo 114		26
Ejemplo 115		10
Ejemplo 116		51
Ejemplo 117		19
Ejemplo 118		12
Ejemplo 119		194
Ejemplo 120		11
Ejemplo 121		44
Ejemplo 122		503
Ejemplo 123		77
Ejemplo 124		124
Ejemplo 125		16
Ejemplo 126		57
Ejemplo 127		61
Ejemplo 128		69
Ejemplo 129		1.000
Ejemplo 130		70

Ejemplo 131		41
Ejemplo 132		533
Ejemplo 133		174
Ejemplo 134		124
Ejemplo 135		1
Ejemplo 136		26
Ejemplo 137		68
Ejemplo 138		35
Ejemplo 139		3.000
Ejemplo 140		302
Ejemplo 141		60
Ejemplo 142		22
Ejemplo 143		473
Ejemplo 144		432
Ejemplo 145		38
Ejemplo 146		180
Ejemplo 147		4
Ejemplo 148		234
Ejemplo 149		43
Ejemplo 150		189
Ejemplo 151		29
Ejemplo 152		938
Ejemplo 153		49
Ejemplo 154		28

Ensayos A y B : CI₅₀ (nM)

REIVINDICACIONES

1) Productos de fórmula (I):



5 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 ;

20 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
- 5 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 con uno o varios átomos de halógeno ;
- 10 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 y R_y representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un
- 15 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 heteroátomos más elegido(s) entre O, S, NH y N-
- 20 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 diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi y
- 25 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;
- estando los radicales cíclicos que pueden formar R_x y R_y o R_v y R_w
- 30 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, NH_2 ; NHalk y N(alk)_2 ;

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

- 5 eligiéndose R_x , R_y y R_z en los radicales $-\text{NR}_x\text{COR}_y$, $-\text{COR}_y$ y $\text{NR}_x\text{CO}_2\text{R}_z$ entre los significados indicados anteriormente para R_x , R_y , y R_z ;

siendo todos los radicales alquilo (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 isómeras
10 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).

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

- 15 R_1 representa un radical fenilo, piridina, tienilo, benzoxazolilo, benzofurilo, indazolilo, indolilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazinilo, tetrahydroquinolilo, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales CN , nitro, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{NR}_x\text{R}_y$, alcoxi, alquilo, alquinilo y cicloalquilo ;

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

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

R representa un átomo de hidrógeno o bien forma con

un ciclo benzoxazinilo, dihidroindolilo, tetrahydroisoquinolilo, tetrahydroquinolilo, dihidropirrolipiridilo, 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, NHAIk o N(alk)₂ ;

R₂, R₃, idénticos o diferentes representan independientemente un átomo de
5 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;

siendo NR_xR_y tal que R_x representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y R_y representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo; bien R_x y
10 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 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 o un radical alquilo;
15

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

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

3) Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que responden a las fórmulas siguientes :

- 25
- 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-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
- 5 - 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-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
- 10 - 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
- N-(3,5-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 15 - 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-(trifluorometil)fenil]acetamida
- 20 - 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 metilo
- 25 - 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
- 30 - 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
- 5 - 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
- 10 - 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-idroksifenil)-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
- 15 - 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)acetamida
- N-[4-fluoro-3-(hidroksimetil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 20 - N-(3-ciclopropilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2-idroksifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-[3-(difluorometoksi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 25 - N-(4-fluoro-3-metoksifenil)-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
- 30 - 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-hidroxi-etoxi)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
- 2-[2-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5 - 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
- N-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 10 - 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
- 15 - 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
- 2-[1-etil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(4-fluorofenil)acetamida
- 20 - 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
- N-[4-fluoro-3-(metoximetil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 25 - 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
- 30 - 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
- N-(3,4-difluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 5 - 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
- N-[4-fluoro3-(hidroximetil)fenil]-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 10 - N-(3-ciclopropilfenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 15 - 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-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 20 - 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
- 2-[2-(4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 25 - 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-4(3H)-ona
- 30 - 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
- 2-[2-(4,5-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5 - 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)-ona
- N-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-
- 10 dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)acetamida
- N-(1-metil-1H-indol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 15 - 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
- 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-
- 20 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
- 25 - 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
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-{2-[2-(piperidin-1-
- 30 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
- 2-[2-(4-metoksi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5 - 2-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-{2-[2-(pirrolidin-1-il)etoksi]fenil}acetamida
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[2-(piridin-3-ilmetoksi)fenil]acetamida
- 10 - 3-metil-2-[2-(4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-(2-{3-[(dimetilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 15 - 2-[2-(4-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 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
- 20 - 3-metil-2-[2-(3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[2-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 25 - 2-[2-(4-etoksi-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
- 3-metil-2-[2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 30 - 2-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 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
- 5 - 2-[2-(5,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 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)-
- 10 ona
- N-(1-benzotiofen-4-il)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[2-(5-cloro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 15 - 2-{2-[4-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 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-
- 20 ona
- 2-[2-(4-Bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 2-(2-{(3S)-3-[(dimetilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 25 - 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
- N-(1H-bencimidazol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-
- 30 il]acetamida
- 2-hidroxi-3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)benzoato de metilo

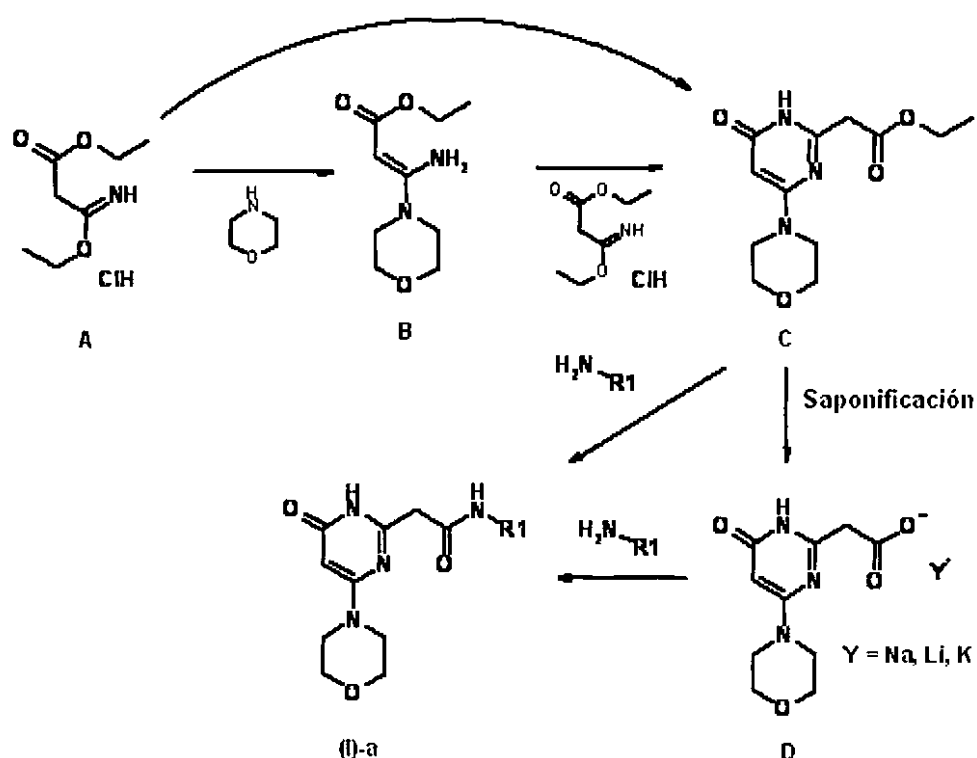
- 2-[2-(4-Metoxi-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- N-(3-bromo-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 5 - N-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 5-fluoro-2-([4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil)amino)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
- 10 - 2-[2-(2,3-dihidro-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(5,6-Difluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 15 - 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-il)acetamida
- 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
- 20 - N-(2-hidroxi-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-ciano-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 25 - N-[2-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 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).

30

4) Procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 según el esquema 1A tal como se define a continuación.

Esquema 1A:



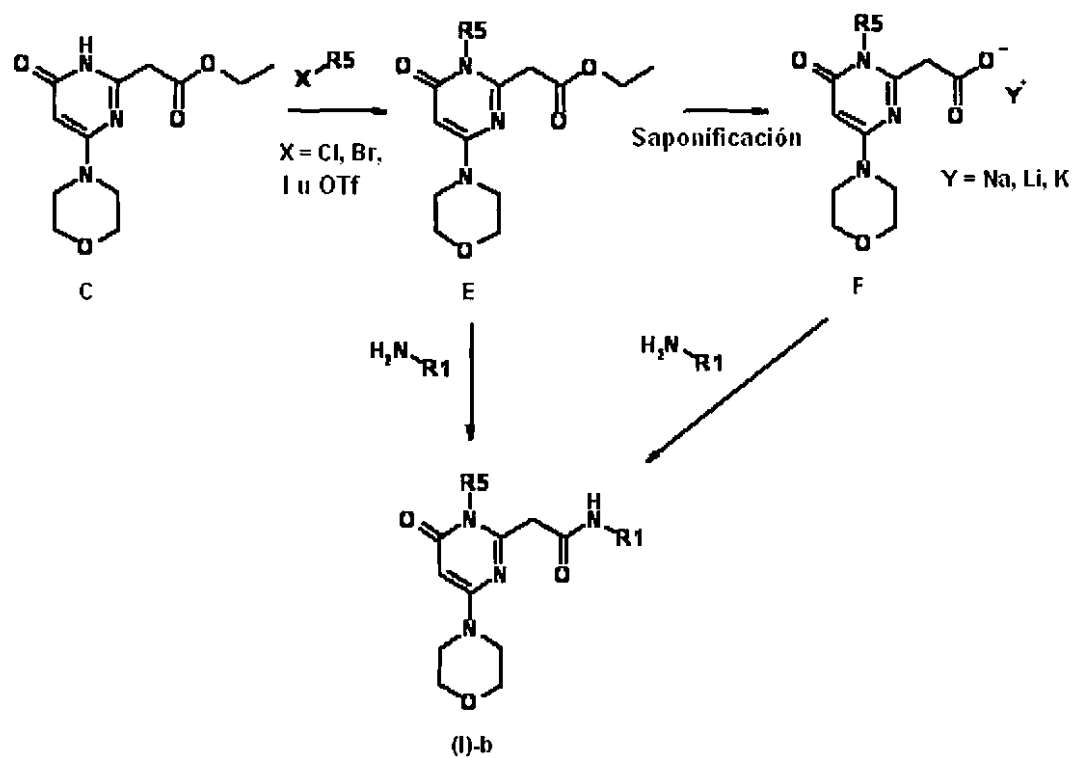
5

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 una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 según el esquema 1B tal como se define a continuación.

10

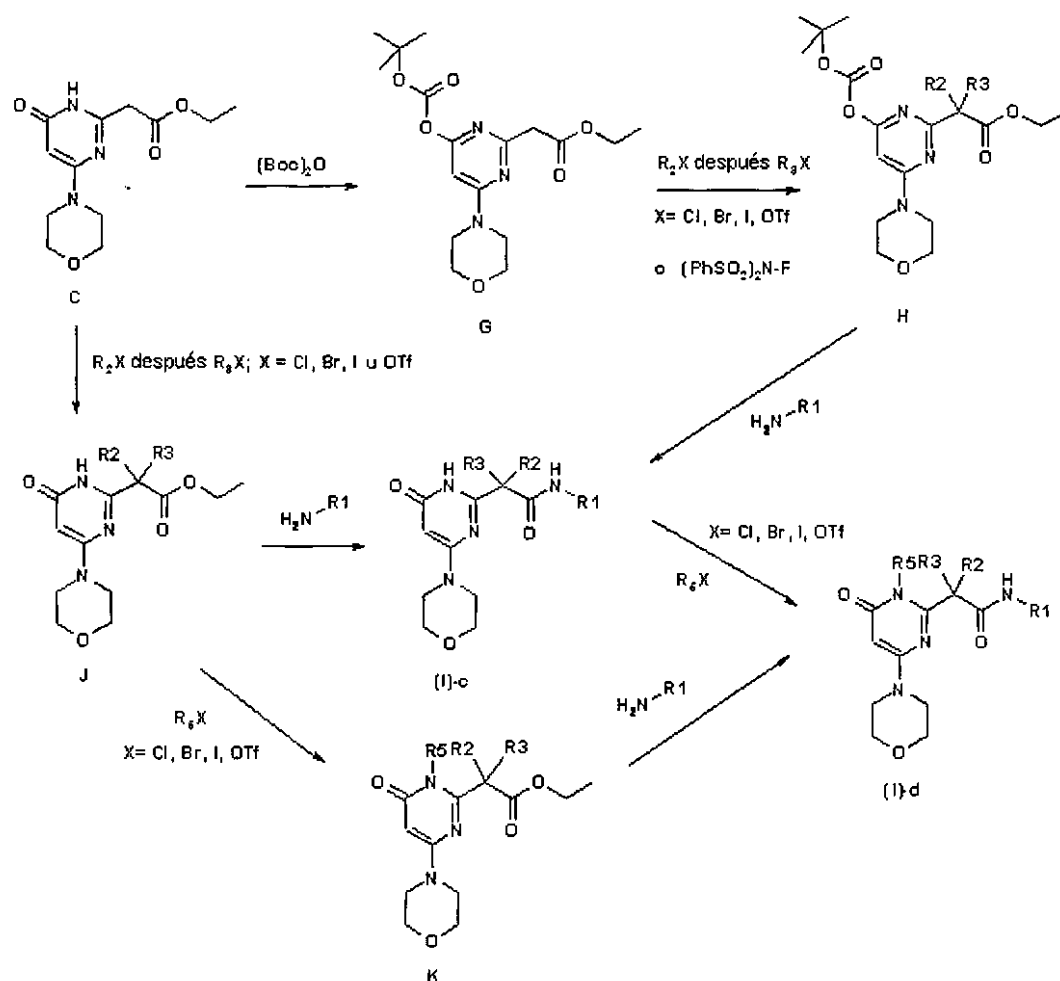
Esquema 1B :



5 en el que los sustituyentes $R1$ y $R5$ 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 una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 según el esquema 1C tal como se define a continuación.

Esquema 1C:



en el que los sustituyentes $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$ y R_5 tienen los significados indicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2.

- 7) Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).
- 8) Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en la reivindicación 3, así como las sales de adición con los ácidos minerales

y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

- 5 9) Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este producto o un profármaco de este producto y un soporte farmacéuticamente aceptable.

10 10) Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización para el tratamiento de cánceres.

- 11) Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización para el tratamiento de tumores sólidos o líquidos.

12) Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización para el tratamiento de cánceres resistentes a los agentes citotóxicos.

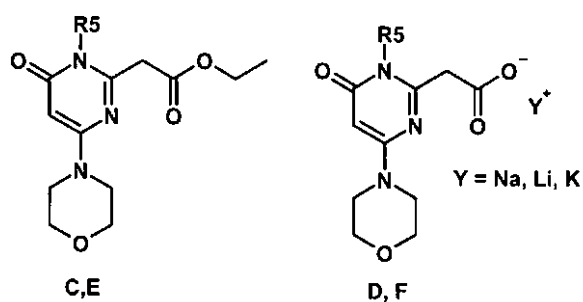
- 13) Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización para el tratamiento de tumores primarios y/o de metástasis en particular en los cánceres gástricos, hepáticos, renales, de ovario, de colon, de la próstata, del endometrio, de pulmón (NSCLC y SCLC), los glioblastomas, los cánceres de tiroides, de la vejiga, de mama, en el melanoma, en los tumores hematopoyéticos linfoides o mieloides, en los sarcomas, en los cánceres de cerebro, de laringe, del sistema linfático, cánceres de huesos y de páncreas, en los hamartomas.

14) Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización para la quimioterapia de cánceres.

15) Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización para la quimioterapia de cánceres, solos o en asociación.

16) Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como inhibidores de la fosforilación de AKT(PKB).

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



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

Resumen:

La invención se refiere a los nuevos productos de fórmula (I): en la que R1
representa arilo o heteroarilo sustituidos opcionalmente ; R representa H o
5 bien forma con R1 un ciclo de 5 ó 6 eslabones fusionado a un resto arilo o
heteroarilo que contiene opcionalmente uno o varios O, S, N, NH y Nalk,
estando sustituido opcionalmente ; R2, R3 representan independientemente
H, Hal o alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios Hal ; R4
representa H; R5 representa un H o alquilo sustituido opcionalmente con uno
10 o varios átomos de halógeno; estando estos productos en todas las formas
isómeras y las sales, como medicamentos principalmente como inhibidores
de fosforilación de AKT(PKB).

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2010/051375

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D239/36 C07D403/12 C07D409/12 C07D413/12 A61K31/513
 A61P35/00 A61K31/5377 C07D239/47 C07D403/06 C07D403/10
 C07D413/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/007749 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; FINLAY MAURICE RAYMOND V) 15 January 2009 (2009-01-15) cited in the application table p.91; page 92, lines 1-12; claims 1,10-17 -----	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 September 2010

Date of mailing of the international search report

13/09/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schuemaker, Anne

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/051375

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D239/36 C07D403/12 C07D409/12 C07D413/12 A61K31/513 A61P35/00 A61K31/5377 C07D239/47 C07D403/06 C07D403/10 C07D413/06		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2009/007749 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; FINLAY MAURICE RAYMOND V) 15 janvier 2009 (2009-01-15) cité dans la demande table p.91; page 92, ligne 1-12; revendications 1,10-17	1-17
☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
7 septembre 2010		13/09/2010
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Schuemaker, Anne

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n° PCT/FR2010/051375
--

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2009007749 A	15-01-2009	CN 101796048 A EP 2178866 A2	04-08-2010 28-04-2010

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS PCT/FR2010/051375

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT

(règle 92bis.1 et instruction administrative 422 du PCT)

Destinataire :

BOURGOUIN-MULLER, Alessandra
c/o sanofi-aventis
Département Brevets
174 avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année)
20 décembre 2011 (20.12.2011)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
FR2009/074

Demande internationale n°
PCT/FR2010/051375

NOTIFICATION IMPORTANTE

Date du dépôt international (jour/mois/année)
01 juillet 2010 (01.07.2010)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne :

☒ le déposant ☐ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse SANOFI-AVENTIS 174 avenue de France F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone +33 1 55 71 40 91	
	n° de télécopieur +33 1 53 77 87 51	
	Address électronique	

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne :

☐ la personne ☒ le nom ☐ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

Nom et adresse SANOFI 174 avenue de France F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone +33 1 55 71 40 91	
	n° de télécopieur +33 1 53 77 87 51	
	Address électronique ☐ Autorisation de recourir au courrier électronique	

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

4. Une copie de cette notification a été envoyée

☒ à l'office récepteur	☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale	☒ aux offices désignés concernés
☐ [à l'] [aux] administration(s) indiquée(s) pour la recherche supplémentaire	☐ aux offices élus concernés
	☐ autre destinataire :

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé Deruaz Chantal
n° de télécopieur +41 22 338 71 30	e-mail pt09.pct@wipo.int n° de téléphone +41 22 338 74 09

Sobre

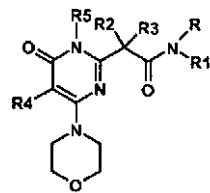
con

Artes

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 239/036	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI	
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0903239	02/07/2009	FR
	61/241,100	10/09/2009	US
	0957070	09/10/2009	FR
		(72) Inventor(es) JEAN-CHRISTOPHE CARRY Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 02/02/2011		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 06/01/2011
	Fecha de presentación de la solicitud: 01/07/2010		N° publicación: WO 2011/001114 A1
	No. de solicitud PCT/FR2010/051375		
(54) Titulo: NUEVOS DERIVADOS DE (6-OXO-1,6-DIHI-DRO-PIRIMIDIN-2-IL)-AMIDA, SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN FARMACÉUTICA COMO INHIBIDORES DE FOSFORILACIÓN DE AKT(PKB)			

Resumen:

La invención se refiere a los nuevos productos de fórmula (I):
en la que R1 representa arilo o heteroarilo sustituidos
opcionalmente ; R representa H o bien forma con R1 un ciclo
de 5 ó 6 eslabones fusionado a un resto arilo o heteroarilo que
contiene opcionalmente uno o varios O, S, N, NH y Nalk,
estando sustituido opcionalmente ; R2, R3 representan
independientemente H, Hal o alquilo sustituido opcionalmente
con uno o varios Hal ; R4 representa H; R5 representa un H o
alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de
halógeno; estando estos productos en todas las formas
isómeras y las sales, como medicamentos principalmente
como inhibidores de fosforilación de AKT(PKB).



(I)

253
254
255

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 125062
		Bogotá D.C., Diciembre 23 de 2011 - 14:04:17

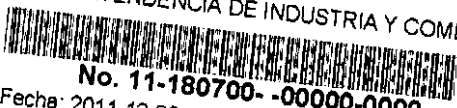
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470901	23/12/2011	12.939.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00 5.000.00
			\$5.000.00
=====			

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-180700- -00000-0000
Fecha: 2011-12-29 11:56:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 255
Act. 411 PRESENTACION Folios: 257

COLO:00751-841-0387

254
256

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 126463
		Bogotá D.C., Diciembre 28 de 2011 - 11:27:04

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470816	28/12/2011	19.709.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1612 TASA ANUAL AÑOS 9 a 12 CUATRENIO PARA MANTENIMIENTO DE	451.000.00 451.000.00
			<u>\$451.000.00</u>
			=====

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-180700- -00000-0000
Fecha: 2011-12-29 11:56:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 255
~~Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI~~
~~Act. 411 PRESENTACION Folios: 257~~

0010:00751-841-038-1

256
257

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 122627
		Bogotá D.C., Diciembre 16 de 2011 - 18:38:37

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470886	16/12/2011	36.506.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES
			304.000.00 304.000.00
			\$304.000.00

SON: **TRESCIENTOS CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-180700-00000-0000
Fecha: 2011-12-29 11:56:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 255
Act. 411 PRESENTACION Folios: 257

COLO:00751-841-038-1



No. 11-180700-00000-0000

Fecha: 2011-12-29 11:56:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 255

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

Act. 411 PRESENTACION Folios: 257

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐