

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 536**

51 Int. Cl.:
C07D 233/96 (2006.01)
C07D 241/18 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07862644 .7**
96 Fecha de presentación: **07.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2099769**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.09.2009**

54 Título: **6-OXO-1,6-DIHDROPIRIMIDÍN-2-ILS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS.**

30 Prioridad:
07.12.2006 US 873436 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.12.2011

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**CHEN, Zhuoliang;
WANG, Run-Ming David;
CHEN, Ming;
STRAUB, Christopher Sean y
ZAWEL, Leigh**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 370 536 T3

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

DESCRIPCIÓN

6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-ils en el tratamiento de enfermedades proliferativas

Resumen

5 La presente invención se relaciona en general con nuevos compuestos que inhiben el enlazamiento de la proteína Smac con el Inhibidor de Proteínas que intervienen en la Apoptosis (IAP). La presente invención incluye nuevos compuestos, nuevas composiciones, su uso y métodos para su fabricación, en donde tales compuestos son generalmente farmacológicamente útiles como agentes en terapias cuyo mecanismo de acción confía en la inhibición de la interacción IAP/Caspasa 9 o Smac/IAP, y más particularmente útil en terapias para el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluido cáncer.

10 Antecedentes de la invención

15 La muerte celular programada juega un papel crítico en la regulación del número de células y en la eliminación de las células estresadas o dañadas de los tejidos normales. En realidad, la red de mecanismos de señalización apoptótica inherente a la mayoría de los tipos de células constituye una barrera importante para el desarrollo y avance del cáncer humano. Ya que la radiación y las quimioterapias más comúnmente utilizadas confían en la activación de las rutas apoptóticas para matar las células cancerosas, las células tumorales que son capaces de evadir la muerte celular programada a menudo se hacen resistentes al tratamiento.

20 Las redes de señalización de la apoptosis se clasifican ya sea como extrínsecas cuando son mediadas por interacciones de muerte receptor-ligando o como intrínsecas cuando son mediadas por estrés celular y permeabilización mitocondrial. Ambas rutas finalmente convergen sobre Caspasas individuales. Una vez activadas, las Caspasas escinden una cantidad de sustratos relacionados con la muerte celular, que efectúan la destrucción de la célula.

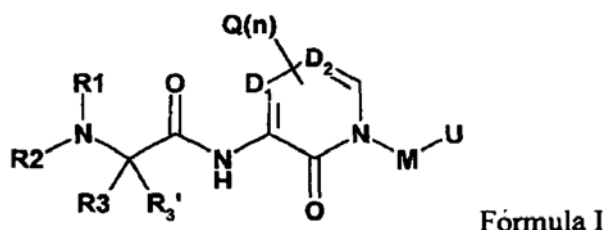
25 Las células tumorales han desarrollado una cantidad de estrategias para evitar la apoptosis. Un mecanismo molecular recientemente reportado involucra la sobreexpresión de miembros de la familia IAP. Los IAP sabotean la apoptosis por medio de la interacción directa y neutralización de las Caspasas. Los prototipos de los IAP, XIAP y cIAP, tienen tres dominios funcionales denominados dominios BIR 1, 2 & 3. El dominio BIR₃ interactúa directamente con la Caspasa 9 e inhibe su habilidad para enlazar y escindir su sustrato natural, la Procaspasa 3.

30 Se ha reportado que una proteína mitocondrial proapoptótica, Smac (también conocida como DIABLO), es capaz de neutralizar XIAP y/o cIAP por medio del enlazamiento con un bolsillo para enlazamiento del péptido (sitio de enlazamiento de Smac) sobre la superficie de BIR₃ excluyendo así la interacción entre XIAP y/o cIAP y la Caspasa 9. También se ha reportado que el enlazamiento de péptidos derivados de Smac activa la poliubiquitinación autocatalítica y la degradación posterior mediada por el proteosoma de CIAP1. La presente invención se relaciona con moléculas terapéuticas que se enlazan con el bolsillo de enlazamiento de Smac promoviendo así la activación de la Caspasa. Tales moléculas terapéuticas son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluido el cáncer.

35 Resumen de la invención

40 La presente invención se relaciona en general con nuevos compuestos que imitan el enlazamiento de la proteína Smac con el Inhibidor de Proteínas que intervienen en la Apoptosis (IAP). La presente invención incluye nuevos compuestos, nuevas composiciones, su uso y métodos para su fabricación, donde tales compuestos son generalmente útiles farmacológicamente como agentes en terapias cuyo mecanismo de acción confía en la inhibición de la interacción IAP/Caspasa 9 o Smac/IAP, y más particularmente útiles en terapias para el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluido cáncer.

La presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I):



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

R₁ es H, alquilo C₁ - C₄, alqueno C₂ - C₄, alquino C₂ - C₄ o cicloalquilo C₃ - C₁₀, en donde R₁ puede estar sustituido o no sustituido;

5 R₂ es H, alquilo C₁ - C₄, alqueno C₂ - C₄, alquino C₂ - C₄, o cicloalquilo C₃ - C₁₀, en donde R₂ puede estar sustituido o no sustituido; y R₁ y R₂ pueden ser tomados juntos para formar un anillo o un het;

R₃ y R₃' son independientemente H, CF₃, C₂F₅, alquilo C₁ - C₄, alqueno C₂ - C₄, alquino C₂ - C₄, CH₂-Z, o R₂ y R₃ forman het, en donde alquilo, alqueno, alquino o het pueden estar sustituidos o no sustituidos; y Z es H, OH, F, Cl, CH₃, CH₂Cl, CH₂F o CH₂OH;

D₁ y D₂ son independientemente C, CH, o N, en donde al menos uno de entre D₁ o D₂ es N;

10 cada Q es independientemente H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁ - C₁₀, alcoxi C₁ - C₁₀, aril alcoxi C₁ - C₁₀, het alcoxi C₁ - C₁₀, OH, O-alquilo C₁ - C₁₀, (CH₂)₀₋₆ - cicloalquilo C₃ - C₇, arilo, het, aril alquilo C₁ - C₁₀, het alquilo C₁ - C₁₀, O-(CH₂)₀₋₆ arilo, O-(CH₂)₀₋₆ het, -OR₁₁, C(O)R₁₁, -C(O)N(R₁₁)(R₁₂), N(R₁₁)(R₁₂), SR₁₁, S(O)R₁₁, S(O)₂R₁₁, S(O)₂-N(R₁₁)(R₁₂), NR₁₁-C(O)-R₁₂, o NR₁₁-S(O)₂-R₁₂, en donde alquilo, cicloalquilo, arilo y het están sustituidos o no sustituidos, n es 0, 1, ó 2, y los Q independientes pueden unirse para formar un anillo de 5 - 10 miembros;

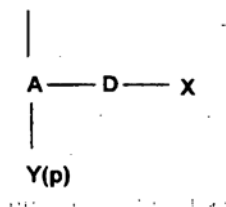
15 M es C(R₄)(R₅), C(O), C(S), S, S(O), S(O)₂, O, N(R₄), o un enlace;

U se selecciona de:

(a) CON(R₆)(R₇), CN(R₆)(R₇), SO_mN(R₆)(R₇), R₄, C(R₄)(R₅)O(R₆), C(R₄)(R₅) S(O)_mR₆, C(R₄)(R₅)N(R₆)(R₇), N(R₆)(R₇), O(R₆), en donde m es 0, 1, ó 2;

20 R₄, R₅, R₆ y R₇ son independientemente H, halo, alquilo C₀ - 10, alquil C₀ - 10 - arilo, alquil C₀ - 10 - het, (CH₂)₀₋₆ - cicloalquilo C₃ - C₇, (CH₂)₀₋₆ - cicloalquil C₃ - C₇ - arilo, (CR₄R₅)₀₋₆-(CH)₀₋₁(arilo)₁₋₂, o (CR₄R₅)₀₋₆-(CH)₀₋₆-(CH)₀₋₁(het)₁₋₂, en donde R₄, R₅, R₆, y R₇ independientes pueden estar sustituidos o no sustituidos y pueden estar unidos para formar un anillo de 4 - 10 miembros; o

(b)



25 en donde A es un anillo aromático, un het de 5 - 7 miembros o un sistema anular fusionado de 8 - 12 miembros que puede incluir un anillo aromático, o un het de 5 - 7 miembros que contiene 1, 2, ó 3 átomos en el heteroanillo seleccionados de entre N, O y S, en donde cualquier posición de los anillos está sustituida o no sustituida con uno o más de los Q;

D se selecciona de

30 (a) un enlace, -CO-, -C(O)- alqueno C₁ - 7 o arileno, -CF₂-, -O-, -S(O)_m, 1,3-dioxolano, alquilo C₁ - 7 - OH, en donde alquilo, alqueno o arileno pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más halógenos, OH, -O- alquilo C₁ - C₆, -S-alquilo C₁ - C₆ o -CF₃ en donde m es 0, 1, ó 2; o

35 (b) -N(R₁₅) en donde R₁₅ es H, alquilo C₁ - 7 (sustituido o no sustituido), arilo, het, -O(cicloalquilo C₁ - 7) (sustituido o no sustituido), O(alquilo C₁ - 7) (sustituido o no sustituido), C(O)-alquilo C₁ - C₁₀, C(O)-alquil C₀ - C₁₀ - arilo, C(O)-alquilo C₁ - C₁₀, C-(O)-alquil C₀ - C₁₀ - het, SO₂- alquilo C₁ - C₁₀, SO₂-(alquilarilo C₀ - C₁₀), o SO₂-(alquilhet C₀ - C₁₀);

40 Cada Y es independientemente H, F, alquilo C₁ - C₁₀, alcoxi C₁ - C₁₀, arilalcoxi C₁ - C₁₀, hetalcoxi C₁ - C₁₀, OH, O-alquilo C₁ - C₁₀, (CH₂)₀₋₆-cicloalquilo C₃ - C₇, arilo, het, arilo alquilo C₁ - C₁₀, het alquilo C₁ - C₁₀, O-(CH₂)₀₋₆ arilo, (CH₂)₁₋₆ arilo, (CH₂)₁₋₆-het, O-(CH₂)₀₋₆het, -OR₁₁, C(O)R₁₁, -C(O)N(R₁₁)(R₁₂), N(R₁₁)(R₁₂), SR₁₁, S(O)R₁₁, S(O)₂R₁₁, S(O)₂-N(R₁₁)(R₁₂), o NR₁₁-S(O)₂-(R₁₂), en donde alquilo, cicloalquilarilo, het están sustituidos o no sustituidos; y cada p es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10;

Q junto con R₄, R₆ o Y pueden formar un anillo;

X es H, arilo, cicloalquilo, het, o un sistema anular fusionado de 8 - 12 miembros que puede incluir un anillo aromático, o un het de 5 - 7 miembros que contiene 1, 2, ó 3 átomos en el heteroanillo seleccionados de entre N, O y S, en donde cualquiera puede estar sustituido o no sustituido, en donde los sustituyentes sobre el arilo, cicloalquilo y het son alquilo, halo, alcoxi C₁ - C₆, N(R₅)R₆, CN, NO₂, O, Q junto con R₄, R₆ o Y pueden formar un anillo R₅, S(O)_yR₅, C(O)N(R₅)R₆, S(O)_yN(R₅)R₆; N(R₅)C(O)R₆, o N(R₅)S(O)_yR₆, en donde y es 0, 1, ó 2;

het es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 - 7 miembros (aromático o no aromático) que contiene 1 - 4 átomos en el heteroanillo seleccionados de entre N, O, y S; o un sistema anular fusionado de 8 - 12 miembros que incluye un anillo heterocíclico de 5 - 7 miembros (aromático o no aromático) que contiene 1, 2, ó 3 átomos en el heteroanillo seleccionados de entre N, O y S, en donde het está sustituido o no sustituido;

R₁₁ y R₁₂ son independientemente H, alquilo C₁ - C₁₀, (CH₂)₀₋₆-cicloalquilo C₃ - C₇, (CH₂)₀₋₆-(CH)₀₋₁(arilo)₁₋₂, C(O)-alquilo C₁ - C₁₀, -C(O)-(CH₂)₁₋₆- cicloalquilo C₃ - C₇, -C(O)-O-(CH₂)₀₋₆-arilo, -C(O)-(CH₂)₀₋₆-O-fluorenilo, C(O)-NH-(CH₂)₀₋₆-arilo, C(O)-(CH₂)₀₋₆-arilo, C(O)-(CH₂)₁₋₆-het, -C(S)-alquilo C₁ - C₁₀, -C(S)-(CH₂)₁₋₆- cicloalquilo C₃ - C₇, C(S)-O-(CH₂)₀₋₆-arilo, -C(S)-(CH₂)₀₋₆-O-fluorenilo, C(S)-NH-(C₂)₀₋₆-arilo, -C(S)-(CH₂)₀₋₆-arilo, C(S)-(CH₂)₁₋₆-het, C(O)R₁₁ C(O)NR₁₁R₁₂, O=(O)OR₁₁, S(O)_mR₁₁, S(O)_mNR₁₁R₁₂, C(S)R₁₁, C(S)NR₁₁R₁₂, o C(S)OR₁₁, and m = 0, 1 o 2, en donde alquilo, cicloalquilo y arilo están sustituidos o no sustituidos; o R₁₁ y R₁₂ son un sustituyente que facilita el transporte de la molécula a través de una membrana celular; o R₁₁ y R₁₂ junto con el átomo de nitrógeno forman het; en donde los sustituyentes alquilo de R₁₁ y R₁₂ pueden estar sustituidos o no sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁ - C₁₀, halógeno, OH, O-alquil C₁ - C₆ - S -alquilo C₁ - C₆, CF₃ o NR₁₁R₁₂; y sustituyentes cicloalquilo sustituidos de R₁₁ y R₁₂ están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un alqueno C₂ - C₁₀, alquilo C₁ - C₆, halógeno, OH, O-alquilo C₁ - C₆, S-alquilo C₁ - C₆, CF₃, o NR₁₁R₁₂; y het sustituido o arilo sustituido de R₁₁ y R₁₂ están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, hidroxi, alquilo C₁ - C₄, alcoxi C₁ - C₄; nitro, CN, O-C(O)-alquilo C₁ - C₄, o C(O)-O-alquilo C₁ - C₄;

en donde los sustituyentes sobre grupos R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, Q, A, y X son independientemente halo, hidroxi, alquilo C₁ - C₆, alqueno C₂ - C₆, alquino C₂ - C₆, alcanilo C₁ - C₆; alcoxi C₁ - C₆, arilo, aril alquilo C₁ - C₆, amino, amino alquilo C₁ - C₆, dialquil amino C₁ - C₆, alcanilo C₁ - C₆, amino alcoxi C₁ - C₆, nitro, ciano, ciano alquilo C₁ - C₆, carboxi, carbalcoxi C₁ - C₆, alcanilo C₁ - C₆, ariloilo, arilalcanilo C₁ - C₆, carbamoilo, N-mono- o N,N-di alquil C₁ - C₆ carbamoilo, éster del ácido alquil C₁ - C₆ carbámico, amidino, guanidina, ureido, mercapto, sulfo, alquiltio C₁ - C₆, sulfoamino, sulfonamida, benzosulfonamida, sulfonato, sulfanil alquilo C₁ - C₆, aril sulfonamida, halógeno sustituido, aril sulfonato, alquilsulfino C₁ - C₆, arilsulfino; arilo-alquilsulfino C₁ - C₆, alquilarilosulfino C₁ - C₆, alquilsulfonilo C₁ - C₆, arilsulfonilo, arilo-alquilsulfonilo C₁ - C₆, alquilarilosulfonilo C₁ - C₆, alquilsulfonilo C₁ - C₆, arilsulfonilo, arilo-alquilsulfonilo C₁ - C₆, alquilarilosulfonilo C₁ - C₆, halógeno- alquilmercapto C₁ - C₆, halógeno-alquilsulfonilo C₁ - C₆, fosfono (-P(=O)(OH)₂), hidroxi- alcoxi C₁ - C₆ fosforilo o di-alcoxfosforilo C₁ - C₆, (R₉)NC(O)-N₁₀R₁₀R₁₃, éster del ácido alquil C₁ - C₆ carbámico o carbamatos o -NR₈R₁₄, en donde R₈ y R₁₄ pueden ser iguales o diferentes y son independientemente H o alquilo C₁ - C₆, o R₈ y R₁₄ junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene átomos de nitrógeno en el heteroanillo y puede opcionalmente contener uno o dos átomos adicionales en el heteroanillo seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido o no sustituido con alquilo C₁ - C₆, halo, alqueno C₂ - C₆, alqueno C₂ - C₆, hidroxi, alcoxi C₁ - C₆, nitro, amino, alquilo C₁ - C₆, amino, di alquil C₁ - C₆ amina, ciano, carboxi, carbalcoxi C₁ - C₆, formilo, alcanilo C₁ - C₆, oxo, carbamoilo, N- alquil C₁ - C₆ o N,N-di alquil C₁ - C₆ carbamoilo, mercapto, o alquiltio C₁ - C₆, y R₉, R₁₀, y R₁₃ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁ - C₆, alquilo C₁ - C₆ sustituido con halógeno, arilo, aril alquilo C₁ - C₆, arilo sustituido con halógeno, aril alquilo C₁ - C₆ sustituido con halógeno.

La presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen cantidades terapéuticamente efectivas de compuestos de la Fórmula I, como se definió aquí anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un portador farmacéutico para los mismos. En otra modalidad, la presente invención está dirigida a compuestos de la Fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en el tratamiento de un mamífero, especialmente humano, afectado con una enfermedad proliferativa, especialmente aquellas que dependen del enlazamiento de la proteína Smac con el Inhibidor de Proteínas que intervienen en la Apoptosis (IAP), tal como cáncer. Los compuestos se administran a dicho mamífero que requiera de un tratamiento con una cantidad antiproliferativa efectiva de un compuesto de la Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención está dirigida también a la fabricación de compuestos de la Fórmula I para uso en el tratamiento de dichas enfermedades.

Descripción detallada

En una modalidad, la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula I en donde R₁ es H, o alquilo C₁ - C₄, y dicho R₁ puede estar sustituido o no sustituido; R₂ es H, o alquilo C₁ - C₄, en donde R₂ puede estar sustituido o no sustituido; R₁ y R₂ pueden ser tomados juntos para formar un anillo o un het; R₃ y R₃' son

independientemente H, CF₃, C₂F₅, alquilo C₁ - C₄, alqueno C₂ - C₄, alqueno C₂ - C₄, CH₂-Z, o R₂ y R₃ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman het, en donde alquilo, alqueno, alqueno o het pueden estar sustituidos o no sustituidos; y Z es H, OH, F, Cl, CH₃, CH₂Cl, CH₂F o CH₂OH. Cada Q es independientemente H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁ - C₁₀, (CH₂)₀₋₆- cicloalquilo C₃ - C₇, arilo, het, en donde alquilo, cicloalquilo, arilo y het están sustituidos o no sustituidos, n es 0, 1, ó 2, y los Q independientes pueden estar unidos para formar un anillo de 5 - 10 miembros. M es C(R₄)(R₅), C(O), C(S), o un enlace; y U es CON(R₆)(R₇), CN(R₆)(R₇), SO_mN(R₆)(R₇), R₄, C(R₄)(R₅)O(R₆), C(R₄)(R₅), o C(R₄)(R₅)N(R₆)(R₇).

En una modalidad adicional, la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula I en donde R₁ es H, o alquilo C₁ - C₄, en donde R₁ puede estar sustituido o no sustituido; R₂ es H, o alquilo C₁ - C₄, en donde R₂ puede estar sustituido o no sustituido R₃ y R₃' son independientemente H, o alquilo C₁ - C₄; Q es arilo que está sustituido o no sustituido; M es alquilo C₁ - C₄, C(O), o un enlace; y U es C(O)N(R₆)(R₇), o CN(R₆)(R₇), en donde R₆ y R₇ independientemente son arilo, o cicloalquilhet, y arilo o cicloalquil-het pueden estar sustituidos o no sustituidos.

En una modalidad, la presente invención se relaciona con dos compuestos de acuerdo con la fórmula I en donde R₁ es H, o alquilo C₁ - C₄, en donde R₁ puede estar sustituido o no sustituido; R₂ es H, o alquilo C₁ - C₄, en donde R₂ puede estar sustituido o no sustituido; R₃ y R₃' son independientemente H, o alquilo C₁ - C₄; Q es arilo que puede estar sustituido o no sustituido. M es alquilo C₁ - C₄, C(O), o un enlace; y U es arilo-V-arilo; het-V-arilo, o arilo-V-het, en donde V es C(O), N(R₁₅), het, O, o un enlace. En una modalidad, Q es benceno o fluorobenceno, y el grupo het de U es piridina o tiazol; y el grupo arilo de U es fluorobenceno, benceno, o benceno fusionado con dioxolano. En otra modalidad, el grupo het de U es un anillo de cinco miembros con N como el átomo heterocíclico, y puede ser aromático o no aromático.

En otra modalidad, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I. la composición farmacéutica puede incluir también un portador farmacéuticamente aceptable. En una modalidad adicional, la presente invención también provee un método para tratar un mamífero que sufre de una enfermedad proliferativa. El método incluye la administración al mamífero que requiera del tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I. En una modalidad adicional, la presente invención incluye un método para la inhibición de la proliferación celular. El método incluye la administración de una cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la fórmula I para inhibir la proliferación celular a una célula o mamífero que requiera del mismo.

Como se lo utiliza aquí, el término "Arilo" se define como un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo, y sin heteroátomos en el anillo. El grupo arilo puede ser monocíclico o bicíclico o tricíclico fusionado. Puede estar sustituido o no sustituido por uno o más, preferiblemente uno o dos, sustituyentes, en donde los sustituyentes son como se describe aquí. Según se describe aquí, la unidad estructural arilo puede ser completamente aromática independientemente de si es monocíclica o bicíclica. Sin embargo, si contiene más de un anillo, como se define aquí, el término arilo incluye unidades estructurales en donde al menos un anillo es completamente aromático mientras que el(los) otro(s) anillo(s) puede(n) estar parcialmente saturado(s) o insaturado(s) o completamente aromático(s).

"Het" como se lo utiliza aquí, se refiere a compuestos heteroarilo y heterocíclicos que contienen al menos un heteroátomo en el anillo de S, O o N. Más específicamente, "Het" es un anillo heterocíclico de 5 - 7 miembros que contiene 1 - 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, o un sistema anular fusionado de 8 - 12 miembros que incluye al menos un anillo heterocíclico de 5 - 7 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O, y S. Los ejemplos de het, como se utiliza aquí, incluyen pero sin limitarse a pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotiofurilo, piperidilo, piperazilo, purinilo, tetrahidropirranilo, morfolino, 1,3-diazapanilo, 1,4-diazapanilo, 1,4-oxazapanilo, 1,4-oxatiapanilo, furilo, tienilo, pirrilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolidilo, pirrolidinilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, piridopirazinilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, indolilo, benzofurilo, benzotiofurilo, benzoindolilo, benzotienilo, pirazolilo, piperidilo, piperazinilo, indolinilo, morfolinilo, benzoxaxolilo, pirroloquinolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, benzotriazolilo, oxobenzoxazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, indanilo sustituidos o no sustituidos y similares. Los heteroarilos están dentro del alcance de la definición de het. Los ejemplos de heteroarilos son piridilo, pirimidinilo, quinolilo, tiazolilo y benzotiazolilo. Los het más preferidos son piridilo, pirimidinilo y tiazolilo. Los het pueden estar sustituidos o no sustituidos como se describe aquí. Se prefiere que sea no sustituido o si está sustituido lo está sobre un átomo de carbono por halógeno, especialmente flúor o cloro, hidroxilo, alquilo C₁ - C₄, tales como metilo y etilo, alcoxi C₁ - C₄, especialmente metoxi y etoxi, nitro, -O-C(O)-alquilo C₁-C₄ o -C(O)-O-alquilo C₁ - C₄, SCN o nitro o sobre un átomo de nitrógeno por alquilo C₁ - C₄, especialmente metilo o etilo, -O-C(O)-alquilo C₁ - C₄ o -C(O)-O-alquilo C₁ - C₄, tal como carbometoxi o carboetoxi.

Cuando dos sustituyentes junto con un nitrógeno comúnmente enlazado son het, se entiende que el anillo heterocíclico resultante es un anillo que contiene nitrógeno, tal como aziridina, azetidina, azol, piperidina, piperazina,

morfilina, pirrol, pirazol, tiazol, oxazol, piridina, pirimidina, isoxazol, y similares, en donde tal het puede estar sustituido o no sustituido como se definió aquí anteriormente.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente flúor y cloro.

- 5 A menos que se especifique otra cosa "alquilo", ya sea como se especificó antes o en combinación, incluye alquilo de cadena recta o ramificada, tal como metilo, metilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo y pentilo ramificado, n-hexilo y hexilo ramificado, y similares.

- 10 Un grupo "cicloalquilo" significa cicloalquilo C₃ a C₁₀ que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo y quizás, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, ciclononilo y similares. El grupo cicloalquilo puede ser monocíclico o bicíclico fusionado. Además, el grupo cicloalquilo preferido es ciclopentilo o ciclohexilo. Más preferiblemente, cicloalquilo es ciclohexilo. El grupo cicloalquilo puede estar completamente saturado o parcialmente insaturado, aunque se prefiere que esté completamente saturado. Como se definió aquí, se excluyen los grupos arilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos con cualquiera de los sustituyentes definidos más adelante, preferiblemente halo, hidroxilo o alquilo C₁-C₆ tal como metilo.

- 15 Los sustituyentes que facilitan el transporte de la molécula a través de una membrana celular son conocidos por aquellos capacitados en las técnicas de química médica (ver, por ejemplo, Gangewar S., Pauletti G. M., Wang B., Siahaan T. J., Stella V. J., Borchardt R. T., Drug Discovery Today, vol. 2. P 148 - 155 (1997) y Bundgaard H. y Moss J., Pharmaceutical Research, vol. 7, p 885 (1990)). Generalmente, tales sustituyentes son sustituyentes lipofílicos. Tales sustituyentes lipofílicos incluyen un alquilo C₆ - C₃₀ que sea saturado, monoinsaturado, poliinsaturado, incluyendo polieno interrumpido por metileno, fenol, fenilo que esté sustituido por uno o dos grupos alquilo C₁ - C₈, cicloalquilo C₅ - C₉, cicloalquilo C₅ - C₉ que esté sustituido por uno o dos grupos alquilo C₁ - C₈, -X₁-fenilo, -X₁-fenilo que esté sustituido en el anillo de fenilo por uno o dos grupos alquilo C₁ - C₈, X₁-cicloalquilo C₅ - C₉ o X₁-cicloalquilo C₅ - C₉ que esté sustituido por uno o dos grupos alquilo C₁ - C₈; donde X₁ es alquilo C₁ - C₂₄ que esté saturado, monoinsaturado o poliinsaturado y de cadena recta o ramificada.

No sustituido significa que hidrógeno es el único sustituyente.

- 25 Excepto por lo descrito aquí, cualquiera de los anteriormente definidos arilo, het, alquilo, alqueno, alquino, o cicloalquilo, pueden estar no sustituidos o independientemente sustituidos hasta por cuatro, preferiblemente uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados de entre el grupo que consiste de: halo (tal como Cl o Br); hidroxilo; alquilo C₁ - C₆ (tal como alquilo C₁ - C₃); alquilo C₁ - C₆ que puede estar sustituido con cualquiera de los sustituyentes definidos aquí; alqueno C₁ - C₆; alquino C₂ - C₆; alcanilo C₁ - C₆; alcoxi C₁ - C₆ (tal como metoxi); arilo (tal como fenilo o naftilo); arilo sustituido (tal como fluoro fenilo o metoxi fenilo); aril alquilo C₁ - C₆ tal como bencilo, amino, mono o dialquilo C₁ - C₆ (tal como dimetilamino); alcanilo C₁ - C₆ amino acetilamino; amino alcoxi C₁ - C₆ (tal como etoxiamina); nitro; ciano; ciano alquilo C₁ - C₆; carboxi; carbalcoxi C₁ - C₆ (tal como metoxi carbonilo; n-propoxi carbonilo o iso-propoxi carbanilo), arilo, tal como benzoilo; carbamoilo; N-mono- o N,N dialquilo C₁ - C₆ carbamoilo; éster del ácido alquil C₁ - C₆ carbámico; amidino; guanidina; ureido; mercapto; sulfo; alquiltio C₁ - C₆; sulfoamino; sulfonamida; benzosulfonamida; sulfonato; sulfanil alquilo C₁ - C₆ (tal como metil sulfanilo); sulfoamino; aril sulfonamida; aril sulfonato sustituido o no sustituido con halógeno (tal como cloro-fenil sulfonato); alquilsulfonilo C₁ - C₆; arilsulfonilo; aril- alquilsulfonilo C₁ - C₆; alquilarilsulfonilo C₁ - C₆; alcanosulfonilo; arilsulfonilo; aril- alquilsulfonilo C₁ - C₆; aril alquilo C₁ - C₆; alquilarilsulfonilo C₁ - C₆; halógeno-alquilomercapto C₁ - C₆; halógeno- alquilsulfonilo C₁ - C₆; tal como trifluorometano sulfonilo; fosfono(-P(=O)(OH)₂); hidroxilo- alcoxi C₁ - C₆ fosforilo o di-alcoxi C₁ - C₆ fosforilo; urea y urea sustituida; éster del ácido alquil carbámico o carbamatos (tal como etil-N-fenilcarbamato); o alquil C₁ - C₆ (por ejemplo metilo, etilo o propilo).

En una modalidad, los grupos alquilo, cicloalquilo, y arilo anteriormente mencionados están independientemente no sustituidos o están sustituidos por alquilo C₁ - C₆, arilo, aril alquilo C₁ - C₆, carboxi, carbalcoxi C₁ - C₆ y especialmente halógeno, -OH, -SH, -OCH₃, -SCH₃, -CN, -SCN o nitro.

- 45 El grupo alquilo C₁ - C₆, puede ser de cadena recta o ramificada, y alquilo es como se definió aquí anteriormente.

- 50 El grupo alqueno C₂ - C₆ es un grupo hidrocarbilo que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Como se definió aquí, puede estar sustituido o no sustituido con los sustituyentes descritos aquí. Los dobles enlaces carbono-carbono pueden estar entre cualquiera de los dos átomos de carbono del grupo alqueno. Se prefiere que si contiene 1 ó 2 dobles enlaces carbono-carbono y más preferiblemente un doble enlace carbono-carbono. El grupo alqueno puede ser de cadena recta o ramificada. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-progenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 2-metil-1-propenilo, 1, 3-butadienilo, y similares.

El grupo alquino C₂ - C₆, es un grupo hidrocarbilo que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. El enlace triple carbono-carbono puede estar dos átomos de carbono cualquiera del grupo alquino. En una modalidad, el grupo alquino contiene 1 ó 2 enlaces triples carbono-carbono y más preferiblemente un enlace triples carbono-

carbono. El grupo alquilo puede ser de cadena recta o ramificada. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y similares.

5 Como se lo utiliza aquí, el término "aril alquilo" se refiere a un grupo arilo conectado a la cadena principal por medio de un grupo alqueno que forma un puente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fenetilo, naftilmetilo, y similares. En forma similar, el grupo ciano alquilo se refiere a un grupo ciano conectado a la cadena principal por medio de un grupo alqueno que forma un puente.

El término "alquil arilo" por otro lado, se refiere a un grupo alquilo unido a través de un puente con la cadena principal a través de un grupo fenileno. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilfenilo, etilfenilo, y similares.

10 Como se lo utiliza aquí, el término alcanoilo $C_1 - C_6$ se refiere a una cadena alquilo $C_1 - C_6$ en la cual uno de los átomos de carbono es reemplazado por un grupo $C=O$. El grupo $C=O$ puede estar presente en uno de los extremos del sustituyente o en el medio de la unidad estructural. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, 2-propanoilo, 1-propanoilo y similares.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo como se define aquí, conectado a la cadena principal por medio de un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, y similares.

15 El término "tioalquilo $C_1 - C_6$ " se refiere a un grupo alquilo, como se definió aquí, conectado a la cadena principal por medio de un átomo de azufre. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, tiometilo (o mercapto metilo), tioetilo (mercapto etilo) y similares.

20 El término "carbalcoxi $C_1 - C_6$ " o un sinónimo del mismo se refiere a un grupo alcoxycarbonilo, donde la unión a la cadena principal se hace a través del grupo arilo ($C(O)$). Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxi carbonilo, etoxi carbonilo, y similares.

Se debe entender que la terminología $C(O)$ se refiere a un grupo $-C=O$, ya sea cetona, aldehído o ácido o un derivado de ácido. En forma similar, $S(O)$ se refiere a un grupo $S=O$.

25 Como se discutió anteriormente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas. Por lo tanto, la presente invención se relaciona además con un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa en un mamífero, preferiblemente un humano, que requiera de tal tratamiento.

30 Una enfermedad proliferativa es principalmente una enfermedad tumoral (o cáncer) (y/o cualquier metástasis). Los compuestos de la invención son particularmente útiles para el tratamiento de un tumor que es un cáncer de mama, un cáncer genitourinario, un cáncer de pulmón, un cáncer gastrointestinal, un cáncer epidermoide, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, neuroblastoma, cáncer de cabeza y/o cuello o cáncer de vejiga, o en un sentido más amplio cáncer renal, de cerebro o gástrico; en particular (i) un tumor de mama; un tumor epidermoide, tal como un tumor epidermoide de cabeza y/o de cuello o un tumor en la boca: un tumor de pulmón, por ejemplo un tumor de pulmón de células pequeñas o de células no pequeñas; un tumor gastrointestinal, por ejemplo, un tumor colorectal; o un tumor genitourinario, por ejemplo, un tumor de próstata (especialmente un tumor de próstata refractario a una hormona); o (ii) una enfermedad proliferativa que sea refractaria al tratamiento con otros quimioterapéuticos; o (iii) un tumor que sea refractario al tratamiento con otros quimioterapéuticos debido a resistencia a múltiples fármacos.

40 En un sentido más amplio de la invención, una enfermedad proliferativa puede ser además una condición hiperproliferativa tal como leucemias, hiperplasias, fibrosis (especialmente pulmonar, pero también otros tipos de fibrosis, tales como fibrosis renal), angiogénesis, psoriasis, aterosclerosis y proliferación de músculo liso en los vasos sanguíneos, tal como estenosis o restenosis después de angioplastia.

Cuando se mencionan un tumor, una enfermedad tumoral, un carcinoma o un cáncer, también están implicadas alternativamente metástasis en el órgano original o tejido y/o en cualquier otra ubicación o además, sea cual sea la localización del tumor y/o de la metástasis.

45 El compuesto de la invención es selectivamente tóxico o más tóxico para las células de rápida proliferación que para las células normales, particularmente en células cancerosas humanas, por ejemplo, tumores cancerosos, el compuesto tiene efectos antiproliferativos significativos y promueve diferenciación, por ejemplo, la detención del ciclo celular y apoptosis.

50 La presente invención puede ser aplicada en un método para promover apoptosis en las células en rápida proliferación, que comprende poner en contacto las células en rápida proliferación con una cantidad que promueve

apoptosis efectiva de un compuesto de origen no natural que se enlaza con el sitio de enlazamiento de Smac de las proteínas XIAP y/o cIAP. Preferiblemente, el compuesto de origen no natural es un compuesto de la presente fórmula I.

5 La invención se relaciona también con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I, con su uso en el tratamiento terapéutico (en un aspecto más amplio de la invención también profiláctico) o con un método de tratamiento de una enfermedad dependiente de la quinasa, especialmente las enfermedades preferidas mencionadas anteriormente, con los compuestos para dicho uso y con preparaciones farmacéuticas y su fabricación, especialmente para dichos usos.

10 La presente invención también se relaciona con profármacos de un compuesto de fórmula I que interactúa *in vivo* con el compuesto de fórmula I como tal. Cualquier preferencia con un compuesto de fórmula I debe entenderse por lo tanto que se refiere también a los correspondientes profármacos del compuesto de fórmula I, según sea apropiado y conveniente.

15 Los compuestos farmacológicamente aceptables de la presente invención pueden estar presentes o ser empleados, por ejemplo, para la preparación de composiciones farmacéuticas que contengan una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo junto con o en mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, sólidos o líquidos, inorgánicos u orgánicos, (materiales de barrera).

20 La invención se relaciona también con una composición farmacéutica que es adecuada para administración a un animal de sangre caliente, especialmente un humano (o a células o líneas de células derivadas de un animal de sangre caliente, especialmente un humano, por ejemplo linfocitos) para el tratamiento (esto, en un aspecto más amplio de la invención, también incluye la prevención de (= profilaxis contra)) de una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la proteína quinasa, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente que sea efectiva para dicha inhibición, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

25 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la inhibición son aquellas para administración enteral, tal como nasal, rectal u oral, o parenteral, tal como intramuscular o intravenosa, a animales de sangre caliente (especialmente un humano), que comprende una dosis efectiva del ingrediente farmacológicamente activo, sola o junto con una cantidad significativa de un portador farmacéuticamente aceptable. La dosis del ingrediente activo depende de la especie del animal de sangre caliente, del peso corporal, la edad y la condición del individuo, los datos farmacocinéticos individuales, la enfermedad que va a ser tratada y la forma de administración.

30 La invención se relaciona también con un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención, o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de una enfermedad que responde a la inhibición de una proteína quinasa y/o una enfermedad proliferativa en un animal de sangre caliente, por ejemplo un humano, que, a causa de una de las enfermedades mencionadas, requiera de tal tratamiento.

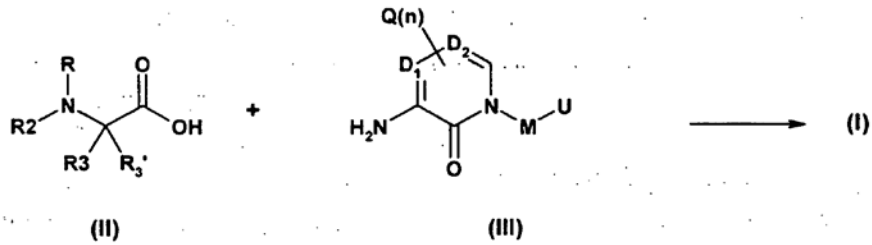
35 La dosis de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es administrada a animales de sangre caliente, por ejemplo humanos de aproximadamente 70 kg de peso corporal, preferiblemente es aproximadamente de 3 mg hasta aproximadamente 10 g, más preferiblemente aproximadamente de 10 mg hasta aproximadamente 1,5 g, lo más preferiblemente aproximadamente desde 100 mg hasta aproximadamente 1000 mg/persona/día, dividido preferiblemente en 1-3 dosis individuales que pueden ser, por ejemplo, del mismo tamaño.

40 Usualmente, los niños reciben la mitad de la dosis de un adulto. Las composiciones farmacéuticas incluyen aproximadamente desde 1% hasta aproximadamente 95%, preferiblemente aproximadamente desde 20% hasta aproximadamente 90%, del ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser, por ejemplo, en forma de dosis unitarias, tal como en la forma de ampollas, viales, supositorios, grageas, tabletas o cápsulas.

45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan en una forma ya conocida, por ejemplo por medio de procesos convencionales de disolución, liofilización, mezcla, granulación o confección.

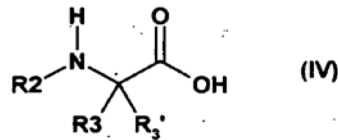
50 Los compuestos de la presente invención se preparan como se describe más abajo en el esquema 1. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se preparan por medio de la reacción de un ácido carboxílico o derivado de acilación del mismo, tal como un haluro de ácido de fórmula (II) con una amina de fórmula (III) bajo las condiciones de formación de una amida:

Esquema 1



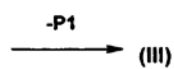
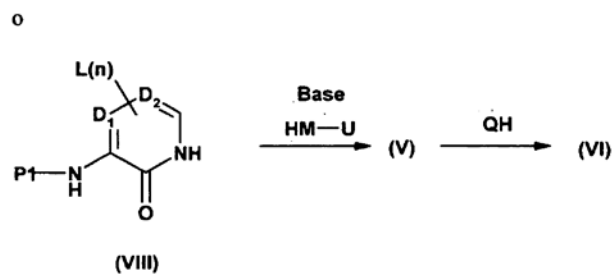
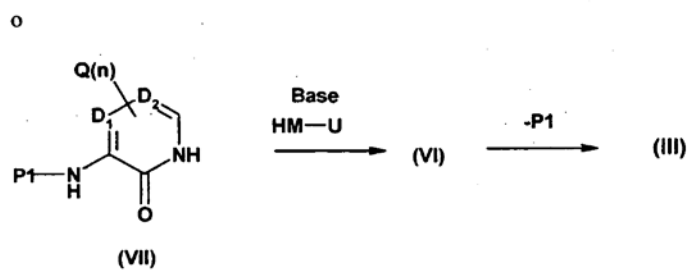
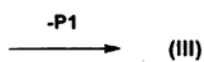
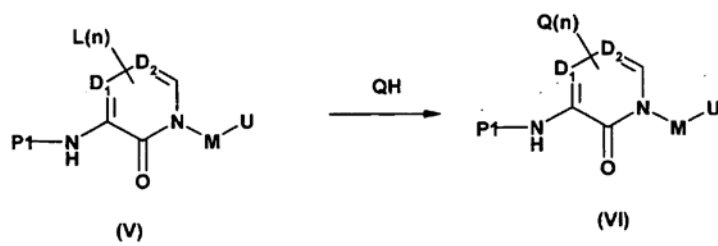
5 en donde R es un grupo de protección o R₁; R₁, R₂, R₃, R₃', Q, n, D₃, D₂, M y U son como se definió aquí anteriormente.

El compuesto de fórmula (II) se encuentra ya sea comercialmente disponible o se prepara a partir de la fórmula (IV):

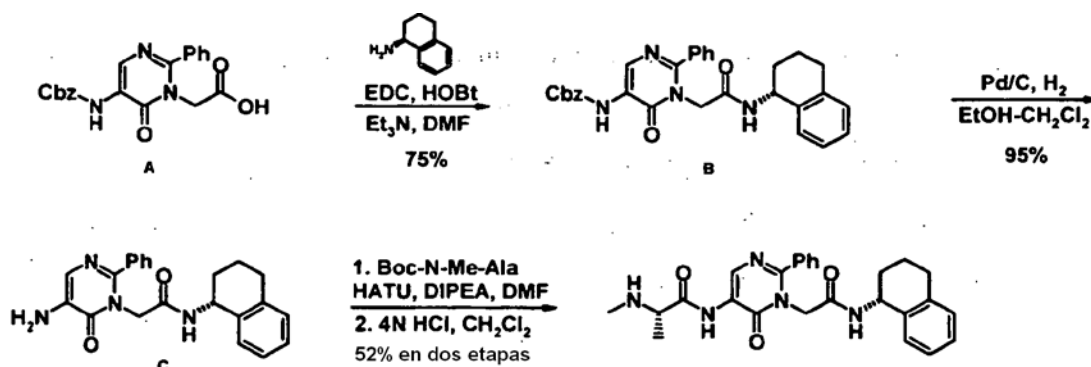


10 en la cual el grupo amino reacciona con un grupo de protección amino bajo condiciones conocidas para alguien ordinariamente capacitado en el arte. El compuesto de fórmula (III) se encuentra ya sea comercialmente disponible o se prepara por medio de técnicas reconocidas en el arte o se pueden preparar como se describe a continuación en el esquema 2.

Esquema 2



Esquema 3



[5-((Benciloxicarbonil)aminol-6-oxo-2-(fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-N-tetrahedro-naftoil)acetamida (B).

5 A una solución del ácido **A** (Veale, C. A. et. al. J. Med. Chem. 1995,38, 98 - 108) (379 mg, 1 mmol), se le añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (203 mg, 1,5 mmol), y trietilamina (202 mg, 2 mmol) en DMF (5 mL) EDC (356 mg, 1,2 mmol), y se agitó la solución durante 0,5 h. Se añadió (R)-(1,2,3,4-Tetrahidro-naftalen-1-il)amina (147 mg, 1 mmol), y se agitó la solución durante 16 h. Luego se diluyó la solución con H₂O y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 x 25 mL). Se secó la solución y se removió el solvente. El aceite resultante cristalizó dejándolo quieto y fue recolectado y secado para producir la amida del título

10 **B** (383 mg, 75%) como un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.75 (1H, s), 7.62 (2H, m), 7.51 (4H, m), 7.37 (5H, m), 7.16 (4H, m), 6.08 (1H, d), 5.22 (2H, s), 5.20 (1H, m), 4.56 (2H, s), 2.74 (2H, t), 1.78 (4H, m); MS: 509 (M + H⁺).

5-aminol-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidro-1-pirimidinil-N-tetrahedron-naftoil)-acetamida (C).

15 Se disolvió el compuesto **B** (383 mg, 0,755 mmol) en etanol (5 mL) y a esta solución se le añadió 10% Pd/C (10 mg). Se agitó la suspensión bajo una atmósfera de hidrógeno (45 psi) durante 4 horas. Se filtró la mezcla libre de catalizador y se removió el solvente, produciendo el producto **11** (268 mg, 95%) como un sólido de color blancuzco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (2H, m), 7.48 (4H, m), 7.23 (1H, m), 7.19 (2H, m), 7.11 (1H, m), 6.08 (1H, d), 5.20 (1H, m), 4.56 (2H, s), 4.03 (2H, s), 2.78 (2H, m), 2.08 (1H, m), 1.82 (3H, m); MS: 375 (M + H⁺).

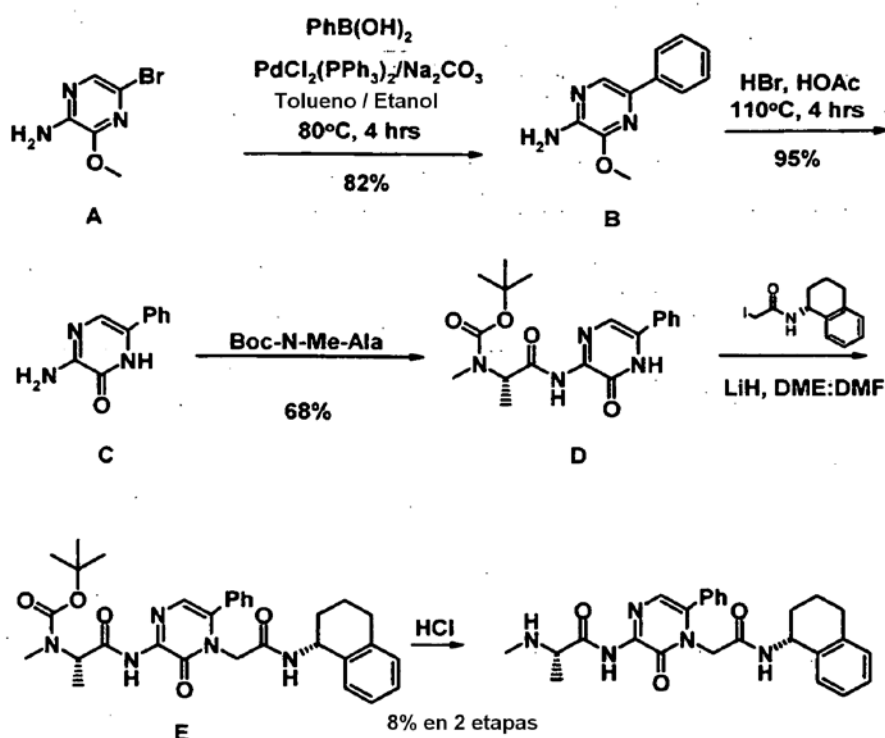
20 **5-(2-metilamino-propionamidil)-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidro-1-pirimidinil-N-tetrahedron-naftoil)-acetamida (ejemplo no. 29)**

25 A una solución de la (S)-Boc-N-Me-Ala (65 mg, 0,32 mmol) en DMF (2,5 mL) se le añadió HATU (150 mg, 0,38 mmol), y DIPEA (82 mg, 0,64 mmol), y se agitó la solución durante 0,5 h. Luego se añadió amina **C** (100 mg, 0,267 mmol), y se agitó la solución durante 16 h. Luego se diluyó la solución con H₂O y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), luego se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 x 20 mL). Se secó la solución y se removió el solvente. El aceite resultante fue llevado a la siguiente etapa. Se disolvió el producto crudo en diclorometano (3 mL). A esta solución se le añadió HCl 4 N en dioxano (2 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 10 h; luego se removió el solvente, y el aceite resultante fue purificado por medio de HPLC preparativa para producir el producto del título, ejemplo no. 29 (96 mg, 52% en dos etapas) como una sal TFA y como un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 8.87 (1H, s), 8.51 (1H, d), 7.48 (5H, m), 7.04 (4H, m), 5.01 (1H, m), 4.57 (2H, m), 4.20 (1H, q), 2.72 (5H, m), 1.85 (4H, m), 1.65 (3H, d); MS: 460 (M + H⁺).

30

(S)-2-Metilamino-N-(5-metil-3-oxo-4-[[R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoil]-metil]-3,4-dihidro-pirazin-2-il)-propionamida (ejemplo no. 30). Se llevó a cabo la síntesis del compuesto del título (ejemplo 30) de acuerdo con los procedimientos expuestos en el esquema 4 a continuación:

Esquema 4



3-Metoxi-5-fenil-pirazin-2-ilamina (B)

5 5-Bromo-3-metoxi-pirazin-2-ilamina (A) (816 mg, 4 mmol) y ácido fenil borónico (732 mg, 6 mmol) en tolueno (5 mL),
 10 etanol (5 mL) y Na_2CO_3 (8 mmol, 1 M acuoso) fue purgado con nitrógeno durante 10 minutos, y se le añadió
 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (140 mg, 0,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 85 °C durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de
 reacción a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (50 mL). Se lavó la solución con salmuera (2 X 5 mL). Se
 secó el extracto orgánico con MgSO_4 , luego se removió el solvente al vacío. Se purificó el residuo con una columna
 instantánea para producir el producto B (660 mg, 82%) como un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):
 δ 8.08 (1H, s), 7.92 (2H, d), 7.46 (3H, m), 4.94 (2H, bs), 4.12 (3H, s); MS: 202 (M + H $^+$).

6-Fenil-3-amino-2-oxo-hidro-pirazina (C).

15 Se disolvió anilina B (100 mg, 0,5 mmol) en ácido acético glacial (1 mL) y HBr (1 mL). Se calentó la mezcla a 110 °C
 durante 4 horas. Se molió el sólido y se lo recolectó por medio de filtración para producir pirazinona C como un
 sólido de color blanco (88 mg, 95%): RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 12.21 (1H, s), 7.82 (2H, d), 7.61 (2H, d), 7.44
 (3H, m), 7.03 (1H, s). MS: 188 (M + H $^+$).

3-(2-Metilamino-propionamidil)-6-fenil-2-oxo-hidro-pirazina (D).

20 A una solución de (S)-Boc-N-Me-Ala (244 mg, 1,2 mmol) en DMF (2,5 mL) se le añadió HATU (547 mg, 1,44 mmol),
 y DIPEA (310 mg, 2,4 mmol), y se agitó la solución durante 0,5 h. Luego se añadió amina C (187 mg, 1 mmol) en
 DMF (5 mL), y se agitó la solución durante 16 h. Luego se diluyó la solución con H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se
 secó la solución y se removió el solvente. Se purificó el producto crudo por medio de cromatografía para producir el
 compuesto del título D como un sólido de color blanco (255 mg, 68%): RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 7.68 (2H, m),
 7.51 (3H, m), 7.37 (1H, s). 4.85 (1H, bs), 2.95 (3H, s), 1.48 (12H, b); MS: 373 (M + H $^+$).

3-(2-Boc-Metilamino-propionamidil)-6-fenil-2-oxo-hidro-pirazin-1-N-tetrahedron-naftoil)-acetamida (E)

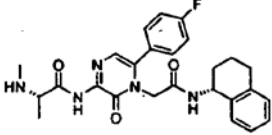
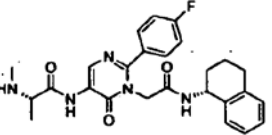
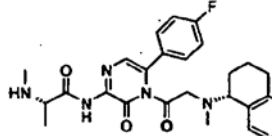
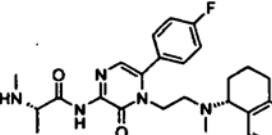
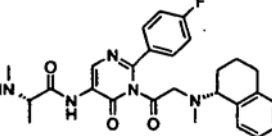
25 A una solución de pirazinona D (250 mg, 0,67 mmol) en DME (10 mL) y DMF (1 mL), se le añadió 2-iodo-N-(R)-
 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il-acetamida (100 mg, 0,67) y LiH (6,4 mg, 0,8 mmol). Se calentó la mezcla a 60 °C
 durante 10 horas. Se diluyó luego la solución con H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó la solución y se removió el
 solvente. Se purificó el residuo por medio de una columna instantánea para producir el producto deseado E (90 mg):
 MS: 560 (M + H $^+$).

3-(2-Metilamino-propionamidil)-6-fenil-2-oxo-hidro-pirazil-1-N-tetrahedron-naftoil]-acetamida (ejemplo no. 30)

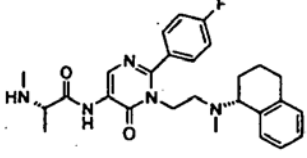
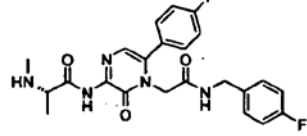
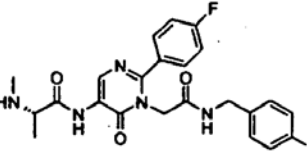
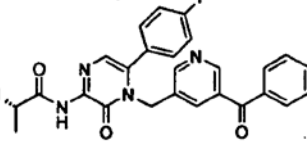
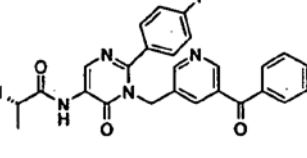
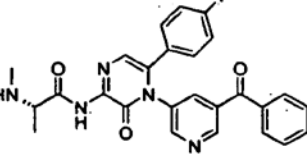
Se disolvió el compuesto E (90 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (2 mL). A éste se le añadió HCl 4 N en dioxano (2 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 10 h; luego se removió el solvente, y se purificó el aceite resultante por medio de HPLC para producir el compuesto del título, ejemplo no. 30 de la tabla 2. (35 mg, 8% en dos etapas) como una sal TFA y como un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 8.47 (1H, d), 7.42 (5H, m), 6.98 (5H, m), 5.01 (1H, m), 4.51 (3H, m), 2.67 (5H, m), 1.81 (4H, m), 1.57 (3H, d); MS: 460 (M + H⁺).

5

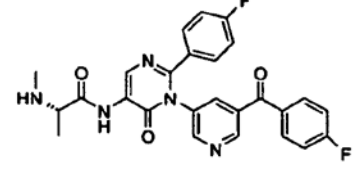
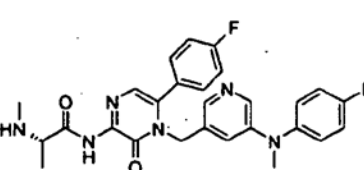
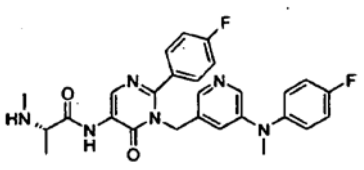
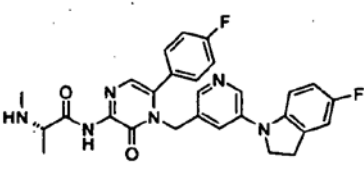
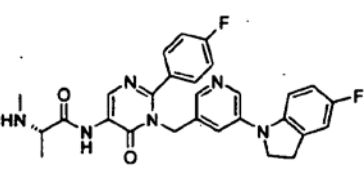
Tabla 1

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	1	(S)-N-(5-(4-Fluoro-fenil)-3-oxo-4-((R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) carbamoil]-metil)-3,4-dihidropirazin-2-il)-2-metilamino-propionamida	478,5
	2	(S)-N-(2-(4-Fluoro-fenil)-6-oxo-1-((R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) carbamoil]-metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)-2-metilaminopropionamida	478,5
	3	(S)-N-(5-(4-Fluoro-fenil)-4-[2-((R)-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-acetil]-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)-2-metilaminopropionamida	492,6
	4	(S)-N-(5-(4-Fluoro-fenil)-4-[2-((R)-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-etil]-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)-2-metilaminopropionamida	478,6
	5	(S)-N-(2-(4-Fluoro-fenil)-1-[2-((R)-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-acetil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)-2-metilaminopropionamida	492,6

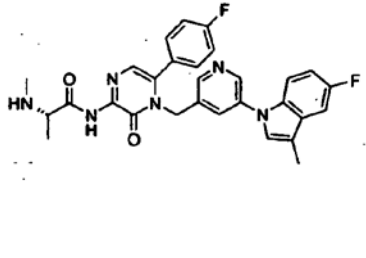
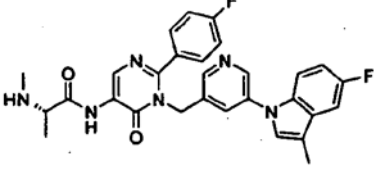
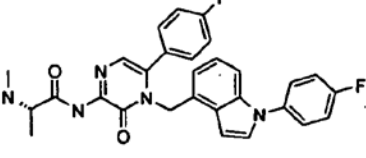
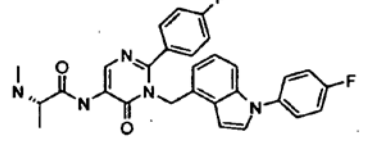
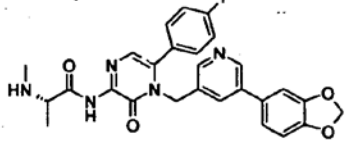
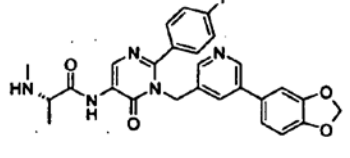
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	6	(S)-N-[2-(4-Fluoro-fenil)-1-[2-((R)-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-etil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]-2-metilaminopropionamida	478,6
	7	(S)-N-[4-[(4-Fluorobenzilcarbamoil)-metil]-5-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il]-2-metilaminopropionamida	456,6
	8	(S)-N-[1-[(4-Fluorobenzilcarbamoil)-metil]-2-(4-fluoro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]-2-metilaminopropionamida	456,5
	9	(S)-N-[4-[5-(4-Fluorobenzoil)-piridin-3-ilmetil]-5-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il]-2-metilaminopropionamida	504,5
	10	(S)-N-[1-[5-(4-Fluorobenzoil)-piridin-3-ilmetil]-2-(4-fluoro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]-2-metilaminopropionamida	504,5
	11	(S)-N-[4-[5-(4-Fluorobenzoil)-piridin-3-il]-5-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il]-2-metilaminopropionamida	490,5

(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	12	(S)-N-[1-[5-(4-Fluorobenzoyl)-piridin-3-il]-2-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]-2-metilaminopropionamida	490,5
	13	(S)-N-(5-(4-Fluoro-fenil)-4-{5-[(4-fluoro-fenil)-metilamino]-piridin-3-ilmetil}-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il)-2-metilamino-propionamida	505,5
	14	(S)-N-(2-(4-Fluoro-fenil)-1-(5-[(4-fluoro-fenil)-metilamino]-piridin-3-ilmetil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)-2-metilamino-propionamida	505,5
	15	(S)-N-[4-[5-(5-Fluoro-2,3-dihidroindol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida	517,6
	16	(S)-N-[1-[5-(5-Fluoro-2,3-dihidro-1ndol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-(4-fluoro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida	517,6

(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	17	(S)-N-[4-[5-(5-Fluoro-3-metilindol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida	529,6
	18	(S)-N-[1-[5-(5-Fluoro-3-metilindol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-(4-fluoro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida	529,6
	19	(S)-N-(5-(4-Fluoro-fenil)-4-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-indol-4-ilmetil]-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)-2-metilamino-propionamida	514,2
	20	(S)-N-(2-(4-Fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-indol-4-ilmetil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)-2-metilamino-propionamida	514,2
	21	(S)-N-[4-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilpiridin-3-ilmetil)-5-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida	502,5
	22	(S)-N-[1-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilpiridin-3-ilmetil)-2-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida	512,5

(continuación)

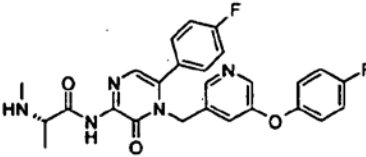
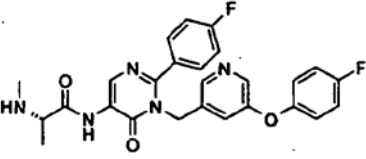
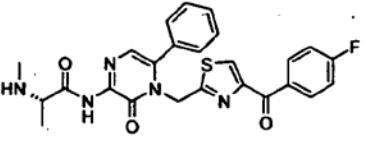
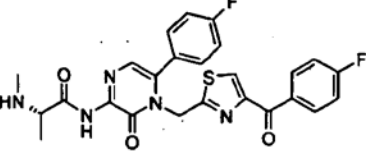
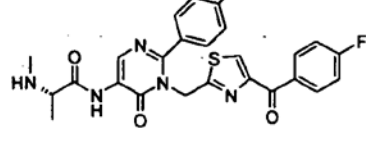
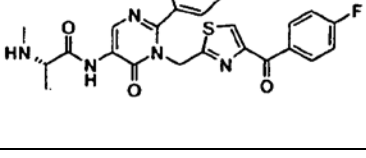
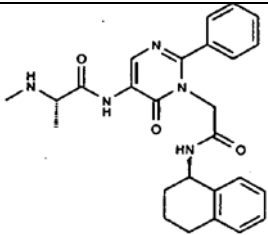
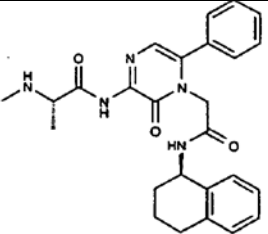
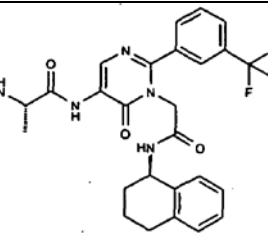
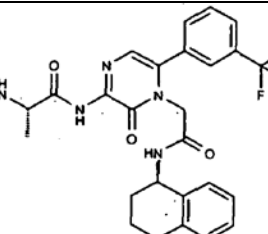
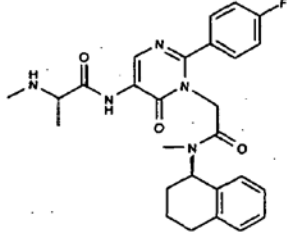
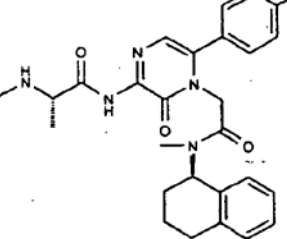
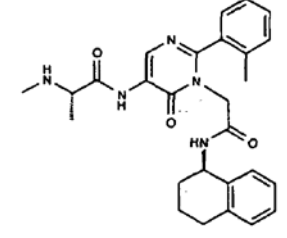
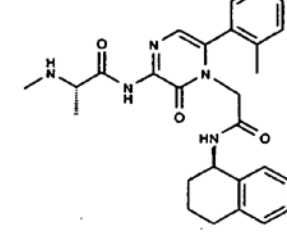
Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	23	(S)-N-[4-[5-(4-Fluorofenoxi)-piridin-3-ilmetil]-5-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida	492,6
	24	(S)-N-[1-[5-(4-Fluorofenoxi)-piridin-3-ilmetil]-2-(4-fluoro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida	492,6
	25	(S)-N-[4-[4-(4-Fluorobenzoil)-tiazol-2-ilmetil]-3-oxo-5-fenil-3,4-dihidropirazin-2-il]-2-metilaminopropionamida	492,5
	26	(S)-N-[4-[4-(4-Fluorobenzoil)-tiazol-2-ilmetil]-5-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida	510,5
	27	(S)-N-[1-[4-(4-Fluorobenzoil)-tiazol-2-ilmetil]-2-(4-fluoro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida	510,5
	28	(S)-N-[1-[4-(4-Fluorobenzoil)-tiazol-2-ilmetil]-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-il]-2-metilaminopropionamida	492,5

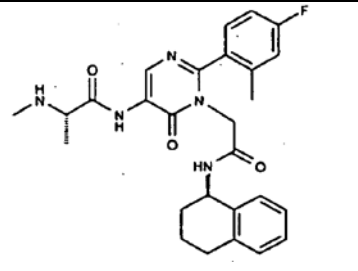
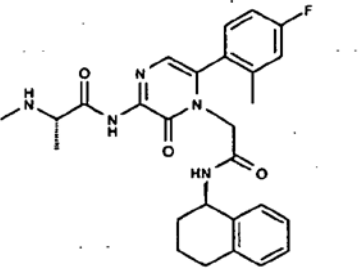
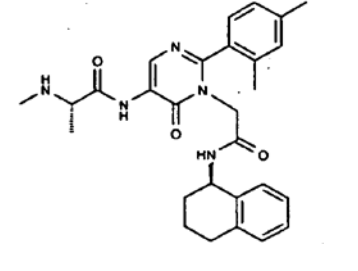
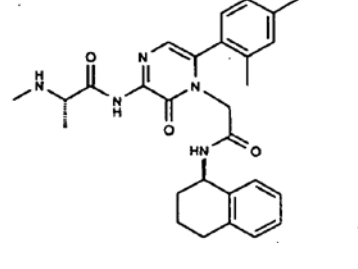
Tabla 2

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	29	(S)-2-Metilamino-N-(6-oxo-2-fenil-1-{{(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil]-metil}-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)-propionamida	460,2
	30	(S)-2-Metilamino-N-(3-oxo-5-fenil-4-{{(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil]-metil}-3,4-dihidro-pirazin-2-il)-propionamida	460,2
	31	(S)-N-(2-(3-Trifluorometil-fenil)-6-oxo-1-{{(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil]-metil}-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)-2-metilamino-propionamida	528,2
	32	(S)-N-(5-(3-Trifluorometil-fenil)-3-oxo-4-{{(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil]-metil}-3,4-dihidro-pirazin-2-il)-2-metilamino-propionamida	528,2

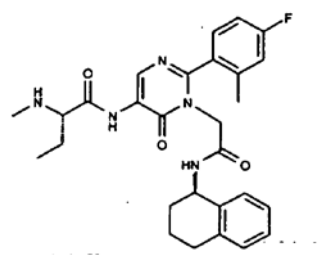
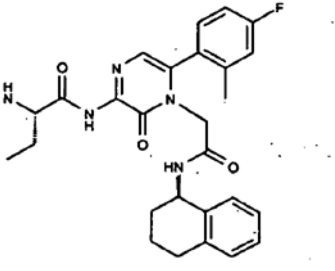
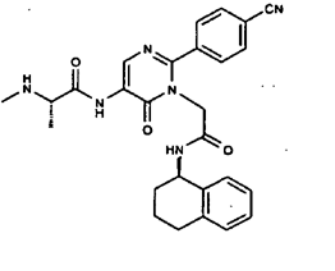
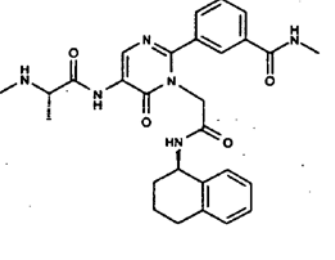
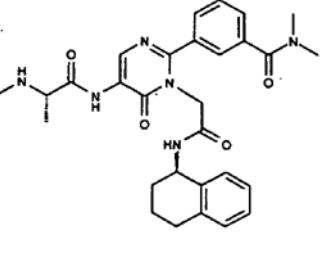
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	33	<p>(S)-N-{2-(4-Fluoro-fenil)-1-[(R)-etil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il-carbamoil]-metil}-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il}-2-metilamino-propionamida</p>	492,2
	34	<p>(S)-N-{5-(4-Fluoro-fenil)-4-[(R)-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il-carbamoil]-metil}-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il}-2-metilamino-propionamida</p>	492,2
	35	<p>(S)-2-Metilamino-N-(6-oxo-1-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoil]-metil)-2-o-tolil-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)-propionamida</p>	474,2
	36	<p>(S)-2-Metilamino-N-(3-oxo-4-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoil]-metil)-5-o-tolil-3,4-dihidro-pirazin-2-il)-propionamida</p>	474,2

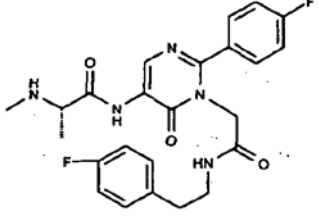
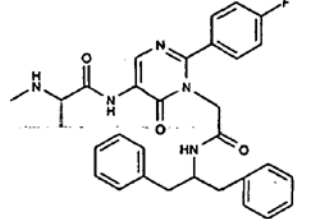
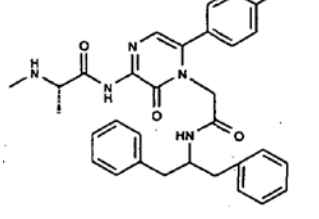
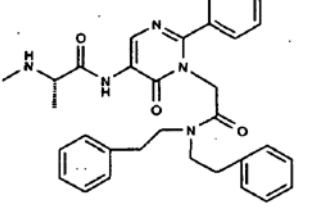
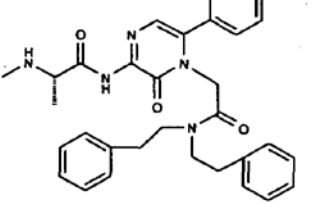
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	37	(S)-N-(2-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-6-oxo-1- {[(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) carbamoi]l)-metil}-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)- 2-metilamino-propionamida	492,2
	38	(S)-N-(5-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-3-oxo-4- {[(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) carbamoi]l)-metil}-3,4-dihidro-pirazin-2-il)-2- metilamino-propionamida	492,2
	39	(S)-N-(2-(2,4-Dimetil-fenil)-6-oxo-1- {[(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) carbamoi]l)-metil}-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)-2- metilamino-propionamida	488,3
	40	(S)-N-(5-(2,4-Dimetil-fenil)-3-oxo-4- {[(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) carbamoi]l)-metil}-3,4-dihidro-pirazin-2-il)-2- metilamino-propionamida	488,3

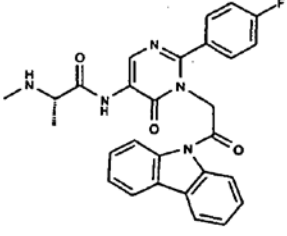
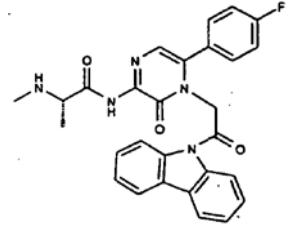
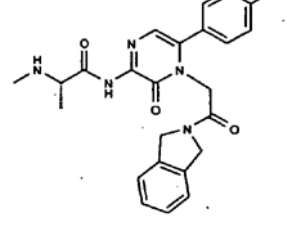
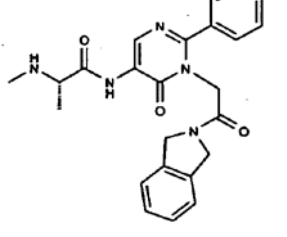
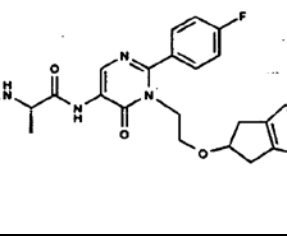
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	41	(S)-N-(2-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-6-oxo-1- {[(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1- il)carbamoil]-metil}-1,6-dihidro-pirimidin-5- il)-2-metilamino-butiramida	506,2
	42	(S)-N-(5-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-3-oxo-4- {[(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1- il)carbamoil]-metil}-3,4-dihidro-pirazin-2-il)- 2-metilamino-butiramida	506,2
	43	(S)-N-(2-(4-Ciano-fenil)-6-oxo-1- {[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoil]- metil}-1,6-dihidropirimidin-5-il)-2-etilamino- propionamida	485,2
	44	N-Metil-3-(5-((S)-2-metilaminopropionil- amino)-6-oxo-1- {[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro- naftalen-1-il)carbamoil]-metil}-1,6- dihidropirimidin-2-il)-benzamida	518,3
	45	N,N-Dimetil-3-(5-((S)-2-metilamino- propionilamino)-6-oxo-1- {[(R)-(1,2,3,4- tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil]-metil}- 1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-benzamida	531,3

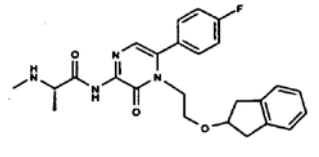
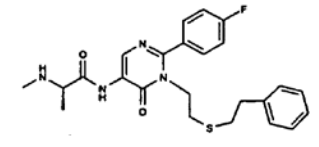
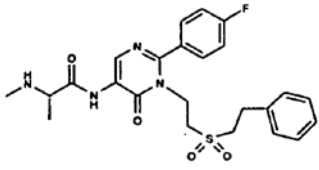
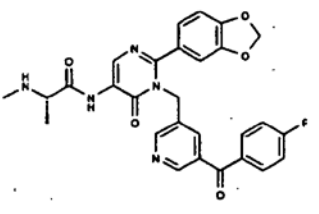
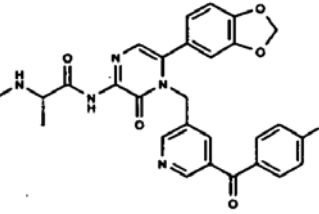
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	46	(S)-N-(2-(4-Fluoro-fenil)-1-[[2-(4-fluorofenil)-etilcarbamoil]-metil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)-2-metilamino-propionamida	470,2
	47	(S)-N-[1-[(1-Bencil-2-fenilettilcarbamoil)-metil]-2-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida	541,2
	48	(S)-N-[4-[(1-Bencil-2-fenilettilcarbamoil)-metil]-5-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida	541,2
	49	(S)-N-[1-[(Difenetilcarbamoil)-metil]-2-(4-fluoro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida	556,3
	50	(S)-N-[4-[(Difenetilcarbamoil)-metil]-5-(4-fluoro-fenil)-556.33-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida	556,3

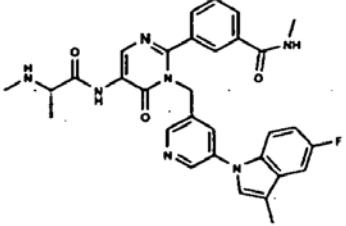
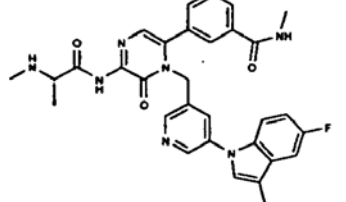
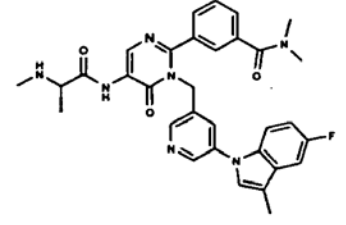
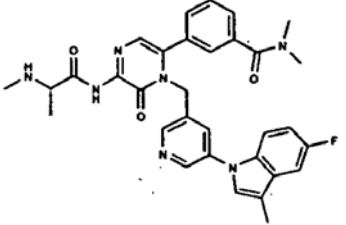
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	51	(S)-N-[1-(2-Carbazol-9-il-2-oxoetil)-2-(4-fluoro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida	498,2
	52	(S)-N-[4-(2-Carbazol-9-il-2-oxoetil)-5-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilaminopropionamida	498,2
	53	(S)-N-[4-[2-(1,3-Dihidro-isoindol-2-il)-2-oxo-etil]-5-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida	450,2
	54	(S)-N-[1-[2-(1,3-Dihidro-isoindol-2-il)-2-oxo-etil]-2-(4-fluoro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida	450,2
	55	(S)-N-{2-(4-Fluoro-fenil)-1-[2-(indan-2-iloxi)-etil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il}-2-metilamino-propionamida	451,2

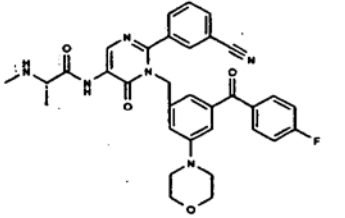
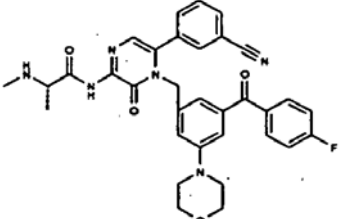
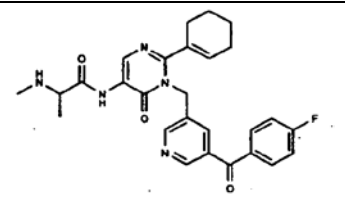
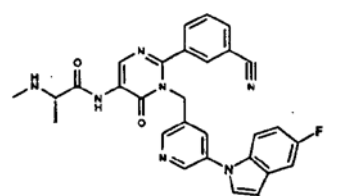
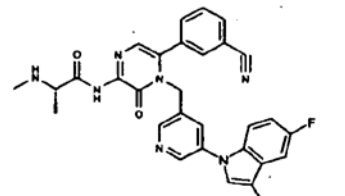
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	56	(S)-N-[5-(4-Fluoro-fenil)-4-[2-(indan-2-iloxi)-etil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilaminopropionamida	451,2
	57	(S)-N-[2-(4-Fluoro-fenil)-6-oxo-1-(2-fenetilsulfanil-etil)-1,6-dihidropirimidin-5-il]-2-metilaminopropionamida	455,2
	58	(S)-N-[2-(4-Fluoro-fenil)-6-oxo-1-[2-(2-feniletanesulfonil)-etil]-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida	487,2
	59	(S)-N-[2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida	530,2
	60	(S)-N-[5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida	530,2

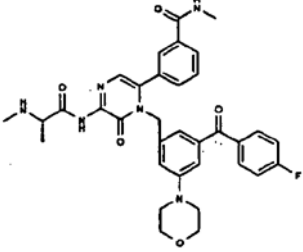
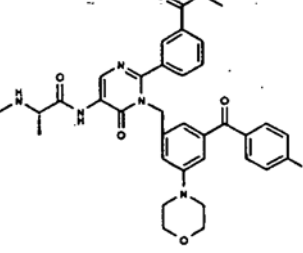
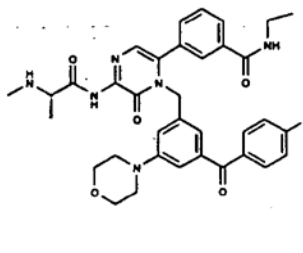
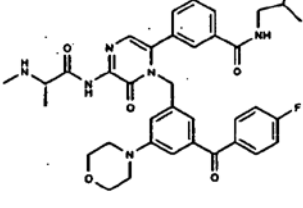
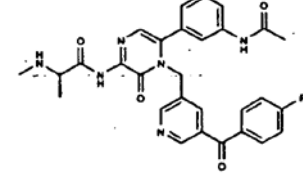
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	61	3-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-metilbenzamida	568,2
	62	3-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N-metilbenzamida	568,2
	63	3-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N,N-dimetil-benzamida	582,3
	64	3-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N,N-dimetil-benzamida	582,3

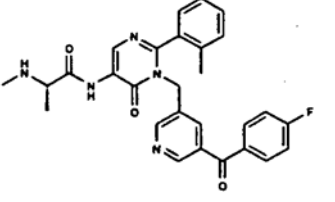
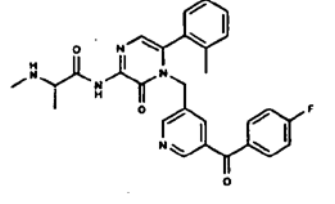
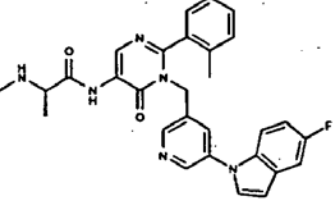
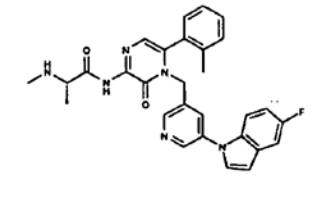
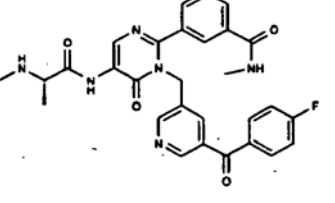
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	65	(S)-N-(2-(3-Ciano-fenil)-1-[3-(4-fluoro-benzoil)-5-morfolin-4-ilbencil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)-2-metilamino-propionamida	595,2
	66	(S)-N-(5-(3-Ciano-fenil)-4-[3-(4-fluoro-benzoil)-5-morfolin-4-ilbencil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il)-2-metilamino-propionamida	595,2
	67	(S)-N-(2-Ciclohex-1-enil-1-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)-2-metilamino-propionamida	490,2
	68	(S)-N-(2-(3-Ciano-fenil)-1-[5-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)-2-metilamino-propionamida	536,2
	69	(S)-N-(5-(3-Ciano-fenil)-4-[5-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il)-2-metilamino-propionamida	536,2

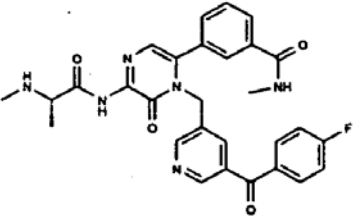
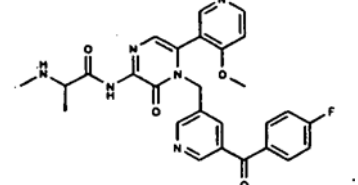
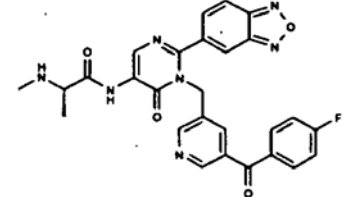
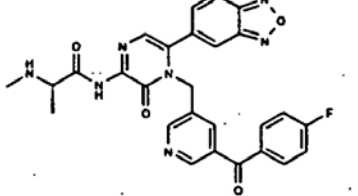
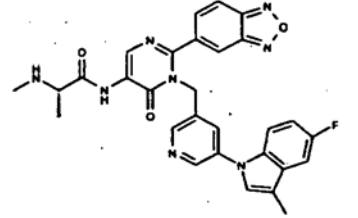
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	70	3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-morfolin-4-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N-metilbenzamida	627,3
	71	3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-morfolin-4-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-metilbenzamida	627,3
	72	N-Etil-3-[1-[3-(4-fluoro-benzoil)-5-morfolin-4-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-benzamida	641,3
	73	3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-morfolin-4-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N-isobutilbenzamida	669,3
	74	(S)-N-{5-(3-Acetilamino-fenil)-4-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il}-2-metilamino-propionamida	543,2

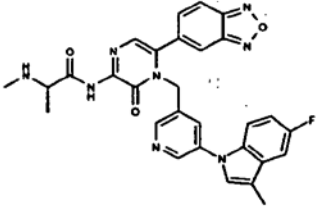
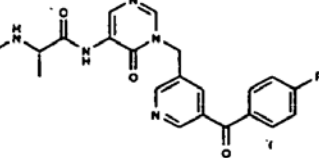
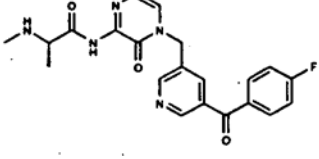
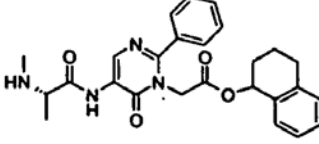
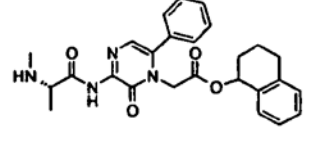
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	75	(S)-N-(1-[5-(4-Fluoro-benzoil)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-2-o-tolil-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)-2-metilamino-propionamida	500,2
	76	(S)-N-(4-[5-(4-Fluoro-benzoil)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-5-o-tolil-3,4-dihidro-pirazin-2-il)-2-metilaminopropionamida	500,2
	77	(S)-N-(1-[5-(5-Fluoro-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-2-o-tolil-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)-2-metilamino-propionamida	511,2
	78	(S)-N-(4-[5-(5-Fluoro-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-5-o-tolil-3,4-dihidro-pirazin-2-il)-2-metilamino-propionamida	511,2
	79	3-[1-[5-(4-Fluoro-benzoil)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilaminopropionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-metilbenzamida	543,2

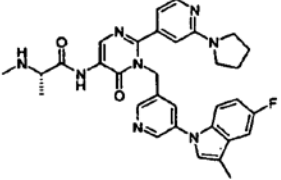
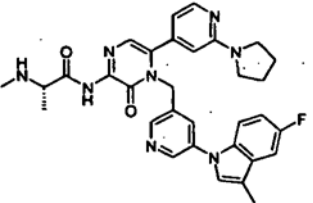
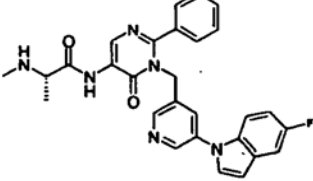
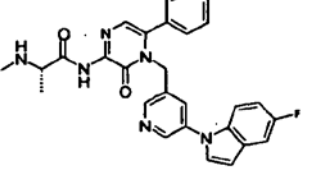
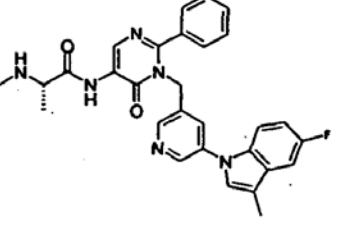
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	80	3-[1-[5-(4-Fluoro-benzoyl)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilaminopropionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-N-metil-benzamida	543,2
	81	(S)-N-[4-[5-(4-Fluoro-benzoyl)-piridin-3-ilmetil]-5-(4-metoxi-piridin-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida	517,2
	82	(S)-N-{2-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-1-[5-(4-fluoro-benzoyl)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il}-2-metilamino-propionamida	528,2
	83	(S)-N-{5-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-4-[5-(4-fluoro-benzoyl)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il}-2-metilamino-propionamida	528,2
	84	(S)-N-{2-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-1-[5-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-6-oxi-1,6-dihidro-pirimidin-5-il}-2-metilamino-propionamida	553,2

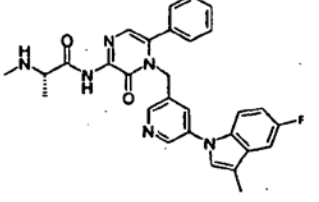
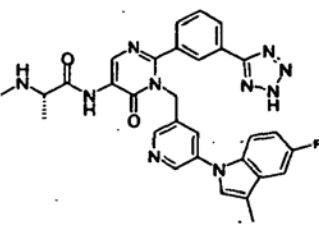
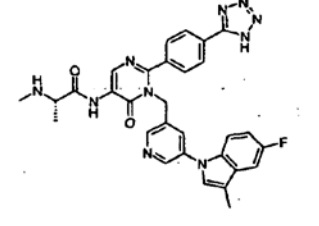
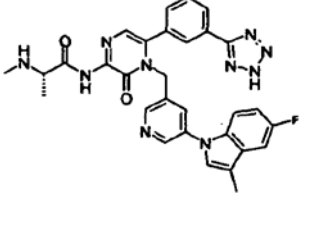
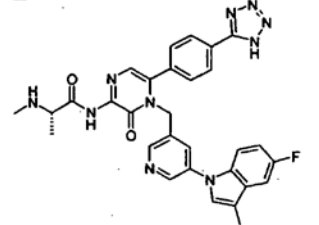
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	85	(S)-N-{5-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-4-[5-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il}-2-metilaminopropionamida	553,2
	86	(S)-N-{1-[5-(4-Fluoro-benzoil)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il}-2-metilaminopropionamida	410,2
	87	(S)-N-{4-[5-(4-Fluoro-benzoil)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il}-2-metilamino-propionamida	410,2
	88	1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-il éster del ácido [5-((S)-2-Metilaminopropionilamino)-6-oxo-2-fenil-6Hpirimidin-1-il]-acético	461,2
	89	1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-il éster del ácido [3-((S)-2-Metilaminopropionilamino)-2-oxo-6-fenil-2Hpirazin-1-il]-acético	461,2

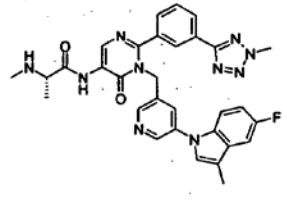
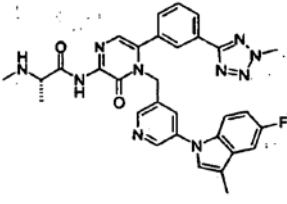
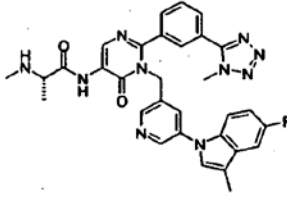
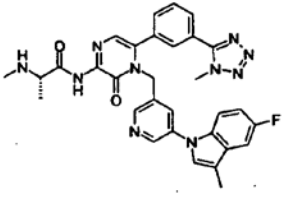
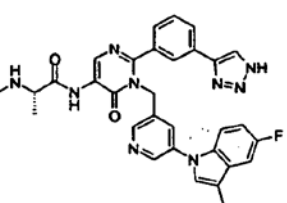
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	90	(S)-N-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-2-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida	581,3
	91	(S)-N-[4-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilaminopropionamida	581,3
	92	(S)-N-[1-[5-(5-Fluoro-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida	497,2
	93	(S)-N-[4-[5-(5-Fluoro-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-oxa-5-fenil-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida	497,2
	94	(S)-N-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida	511,2

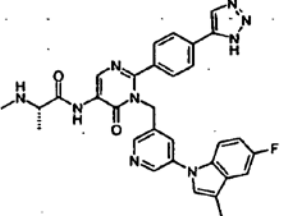
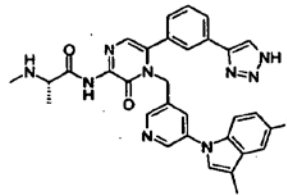
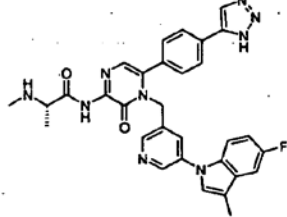
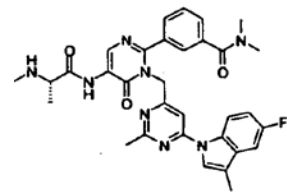
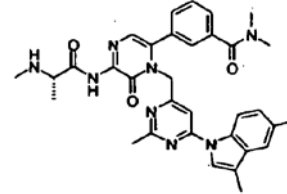
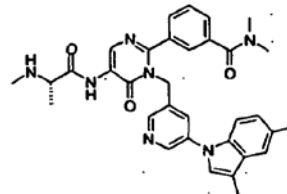
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	95	(S)-N-(4-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-5-fenil-3,4-dihidro-pirazin-2-il)-2-metilamino-propionamida	511,2
	96	(S)-N-(1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-2-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)-2-metilamino-propionamida	579,2
	97	(S)-N-(1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)-2-metilamino-propionamida	579,2
	98	(S)-N-(4-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-5-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-3,4-dihidro-pirazin-2-il)-2-metilamino-propionamida	579,2
	99	(S)-N-(4-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-5-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-3,4-dihidro-pirazin-2-il)-2-metilaminopropionamida	579,2

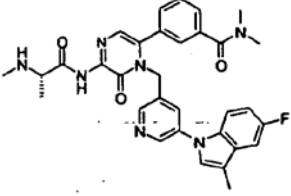
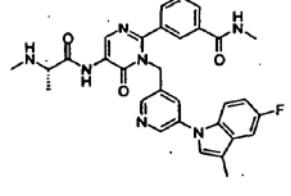
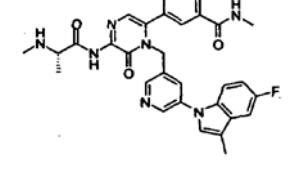
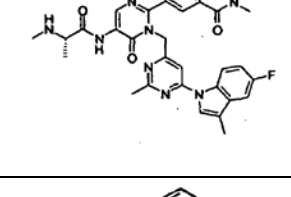
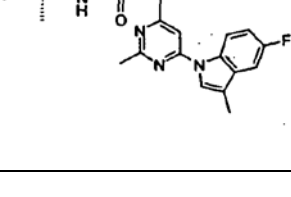
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	100	(S)-N-(1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)-2-metilamino-propionamida	593,3
	101	(S)-N-(4-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il)-2-metilamino-propionamida	593,3
	102	(S)-N-(1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-[3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)-2-metilamino-propionamida	592,3
	103	(S)-N-(4-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-[3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il)-2-metilamino-propionamida	592,3
	104	(S)-N-(1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-2-[3-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)-fenil]-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)-2-metilamino-propionamida	578,2

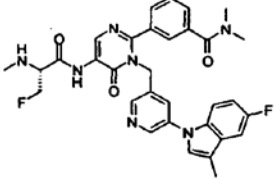
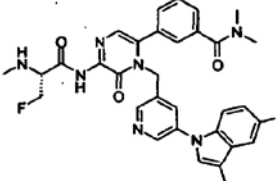
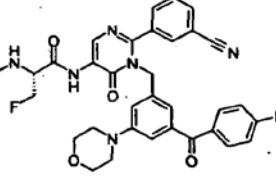
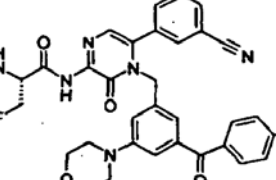
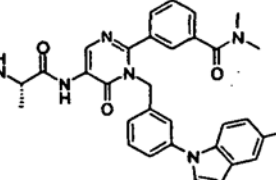
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	105	(S)-N-(1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-2-[4-(3H-[1,2,3] triazol-4-il)-fenil]-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida	578,2
	106	(S)-N-(4-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-5-[3-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)-fenil]-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida	578,2
	107	(S)-N-(4-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-5-[4-(3H-[1,2,3]triazol-4-il)-fenil]-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida	578,2
	108	3-[1-[6-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N,Ndimetil-benzamida	597,3
	109	3-[1-[6-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N,Ndimetil-benzamida	597,3
	110	3-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N,N-dimetil-benzamida	582,3

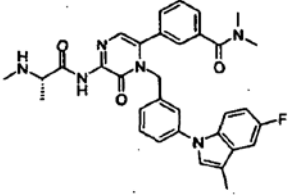
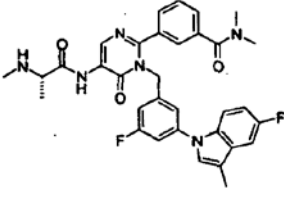
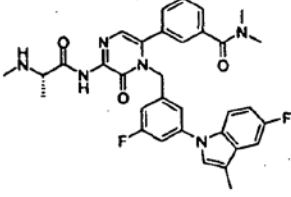
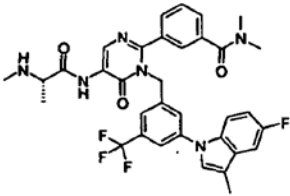
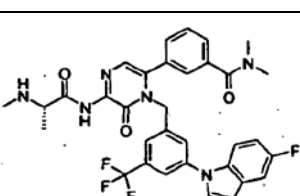
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	111	3-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N,N-dimetil-benzamida	582,3
	112	3-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-metilbenzamida	568,2
	113	3-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N-metilbenzamida	568,2
	114	3-[1-[6-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-metil-benzamida	583,3
	115	3-[1-[6-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N-metil-benzamida	583,3

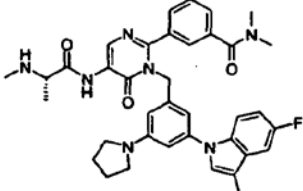
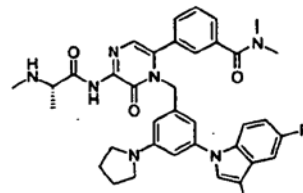
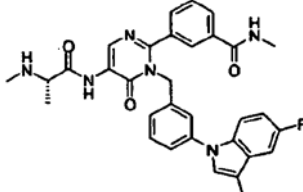
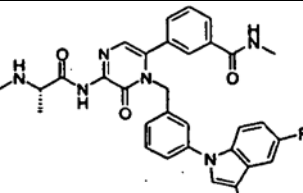
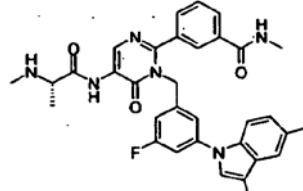
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	116	3-(5-((R)-3-Fluoro-2-metilamino-propionilamino)-1-[5-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-N,N-dimetil-benzamida	600,2
	117	3-(5-((R)-3-Fluoro-2-metilamino-propionilamino)-1-[5-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il)-N,N-dimetil-benzamida	600,2
	118	(R)-N-(2-(3-Ciano-fenil)-1-[3-(4-fluoro-benzoil)-5-morfolin-4-ilbencil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)-3-fluoro-2-metilamino-propionamida	613,2
	119	(R)-N-(5-(3-Ciano-fenil)-4-[3-(4-fluoro-benzoil)-5-morfolin-4-ilbencil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il)-3-fluoro-2-metilaminopropionamida	613,2
	120	3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilaminopropionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N,N-dimetilbenzamida	581,3

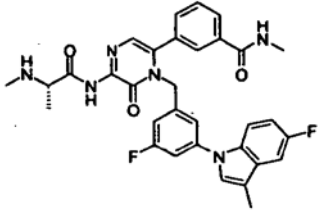
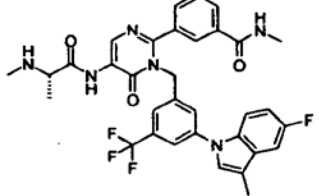
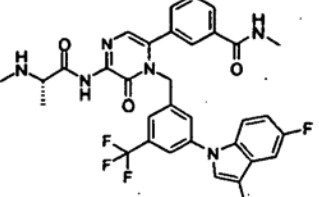
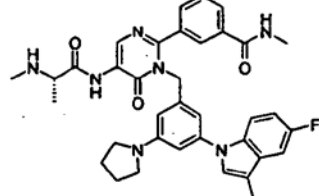
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	121	3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilaminopropionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-N,N-dimetil-benzamida	581,3
	122	3-[1-[3-Fluoro-5-(5-fluoro-3-metilindol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N,Ndimetil-benzamida	599,3
	123	3-[1-[3-Fluoro-5-(5-fluoro-3-metilindol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N,Ndimetil-benzamida	599,3
	124	3-[1-[3-Trifluorometil-5-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N,Ndimetil-benzamida	649,3
	125	3-[1-[3-Trifluorometil-5-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N,Ndimetil-benzamida	649,3

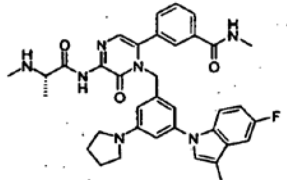
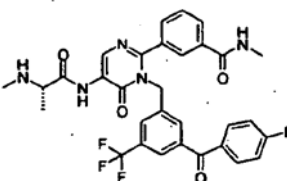
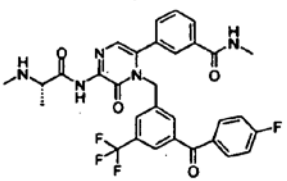
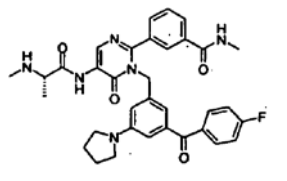
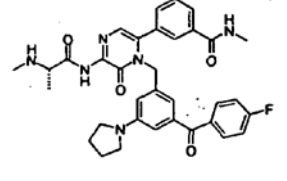
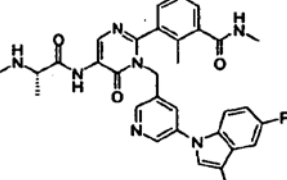
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	126	3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-5-pirrolidin-1-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N,Ndimetil-benzamida	650,3
	127	3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-5-pirrolidin-1-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N,Ndimetil-benzamida	650,3
	128	-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilaminopropionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-metil-benzamida	567,2
	129	3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilaminopropionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-N-metil-benzamida	567,2
	130	3-[1-[3-Fluoro-5-(5-fluoro-3-metilindol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-metilbenzamida	585,2

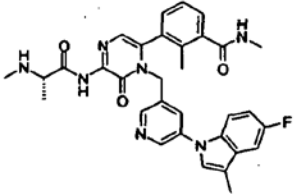
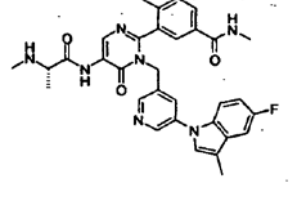
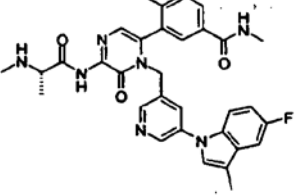
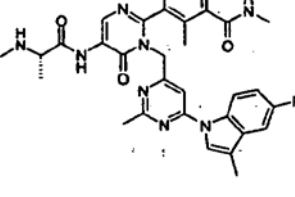
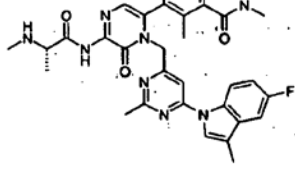
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	131	3-[1-[3-Fluoro-5-(5-fluoro-3-metilindol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N-metilbenzamida	585,2
	132	3-[1-[3-Trifluorometil-5-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-metilbenzamida	635,2
	133	3-[1-[3-Trifluorometil-5-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N-metilbenzamida	635,2
	134	3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-5-pirrolidin-1-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-metilbenzamida	636,3

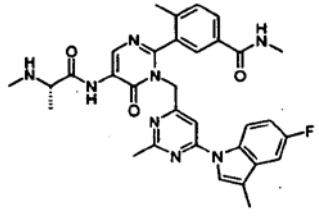
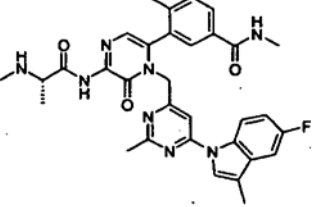
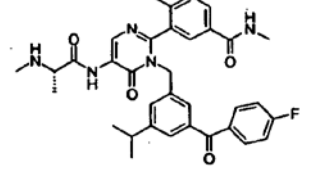
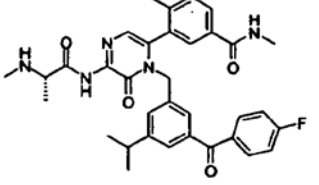
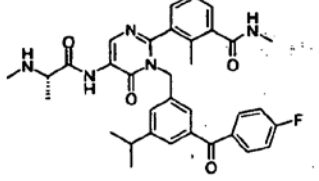
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	135	3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-5-pirrolidin-1-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N-metilbenzamida	636,3
	136	3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-trifluorometil-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-metilbenzamida	610,2
	137	3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-trifluorometil-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N-metilbenzamida	610,2
	138	3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-pirrolidin-1-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-metilbenzamida	611,3
	139	3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-pirrolidin-1-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N-metilbenzamida	611,3
	140	3-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-2,Ndimetil-benzamida	582,3

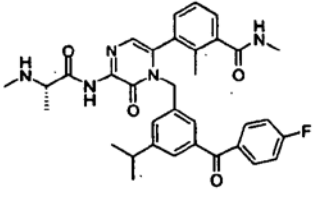
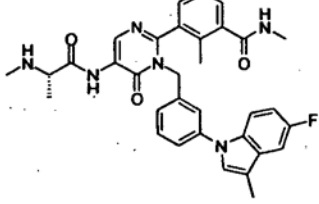
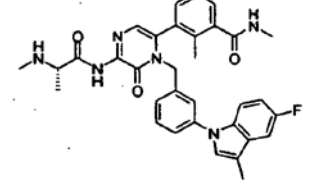
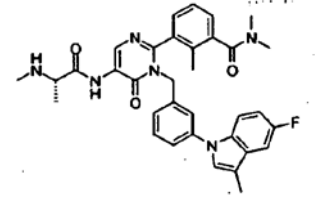
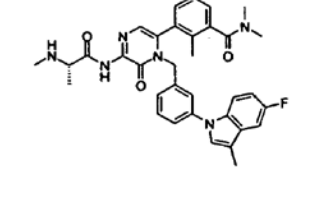
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	141	3-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-2,N-dimetil-benzamida	582,3
	142	3-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-4,Ndimetil-benzamida	582,3
	143	3-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-4,Ndimetil-benzamida	582,3
	144	3-[1-[6-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-2,N-dimetil-benzamida	597,3
	145	3-[1-[6-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-2Ndimetil-benzamida	597,3

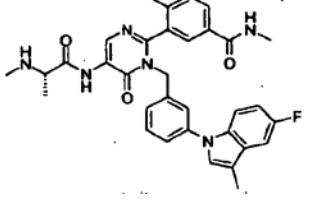
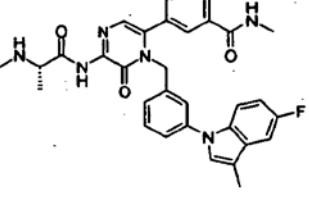
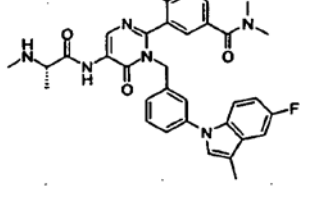
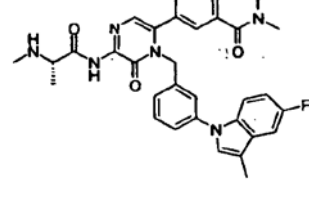
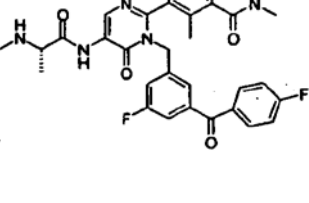
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	146	3-[1-[6-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-ilmetil]-5-((S)-7.2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-4,Ndimetil-benzamida	597,3
	147	3-[1-[6-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-4,Ndimetil-benzamida	597,3
	148	3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-isopropil-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-4,Ndimetil-benzamida	598,3
	149	3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-isopropil-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-4,N-dimetil-benzamida	598,3
	150	3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-isopropil-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-2,Ndimetil-benzamida	597,3

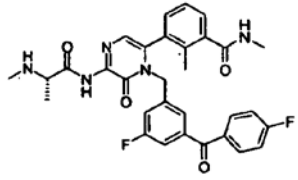
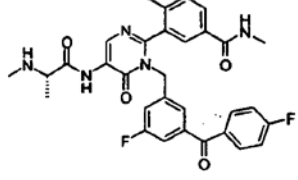
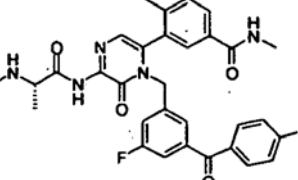
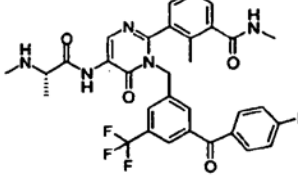
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	151	3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-isopropil-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-2,N-dimetil-benzamida	597,3
	152	3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilaminopropionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-2,N-dimetilbenzamida	581,3
	153	3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilaminopropionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-2,N-dimetil-benzamida	581,3
	154	3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilaminopropionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-2,N,N-trimetilbenzamida	595,3
	155	3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilaminopropionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-2,N,N-trimetilbenzamida	595,3

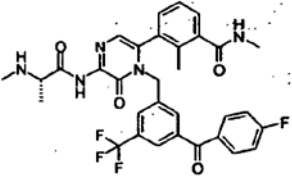
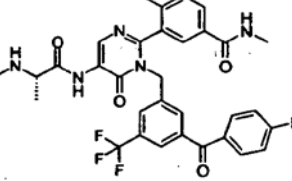
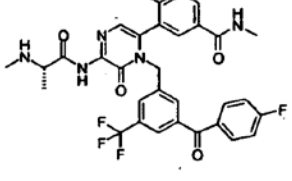
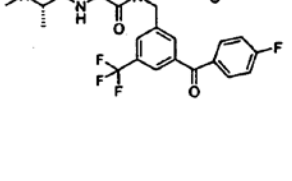
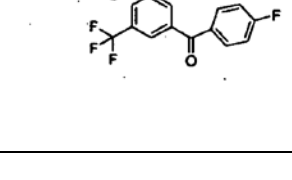
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	156	3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilaminopropionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-4,N-dimetilbenzamida	581,3
	157	3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilaminopropionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-4,N-dimetilbenzamida	581,3
	158	3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilaminopropionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-4,N,N-trimetilbenzamida	595,3
	159	3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilaminopropionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-4,N,N-trimetilbenzamida	595,3
	160	3-[1-[3-Fluoro-5-(4-fluorobenzoil)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-2,N-dimetilbenzamida	574,2

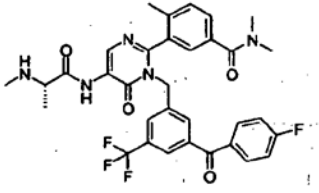
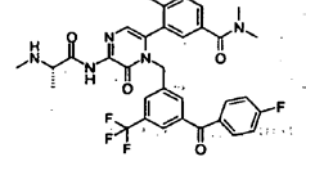
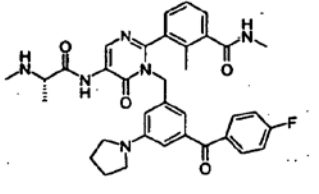
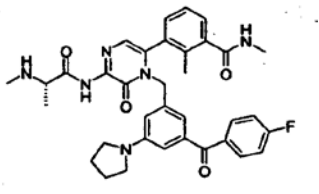
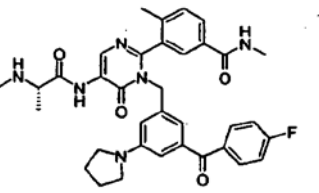
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	161	3-[1-[3-Fluoro-5-(4-fluorobenzoyl)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-2, N-dimetil-benzamida	574,2
	162	3-[1-[3-Fluoro-5-(4-fluorobenzoyl)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-4,N-dimetil-benzamida	574,2
	163	3-[1-[3-Fluoro-5-(4-fluorobenzoyl)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-4,N-dimetil-benzamida	574,2
	164	3-[1-[3-Trifluorometil-5-(4-fluorobenzoyl)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-2,N-dimetil-benzamida	624,2

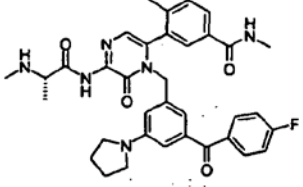
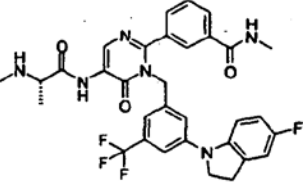
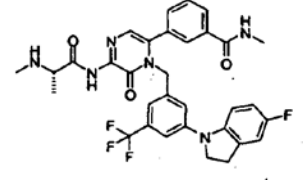
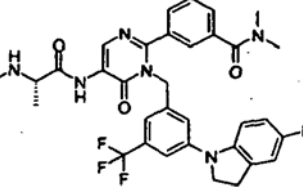
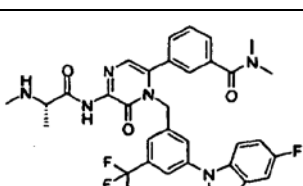
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	165	3-[1-[3-Trifluorometil-5-(4-fluorobenzoil)-benzil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-2,N-dimetil-benzamida	624,2
	166	3-[1-[3-Trifluorometil-5-(4-fluorobenzoil)-benzil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-4,N-dimetil-benzamida	624,2
	167	3-[1-[3-Trifluorometil-5-(4-fluorobenzoil)-benzil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-4,N-dimetil-benzamida	624,2
	168	3-[1-[3-Fluoro-5-(4-fluorobenzoil)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-2,N,N-trimetil-benzamida	638,2
	169	3-[1-[3-Fluoro-5-(4-fluorobenzoil)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-2,N,N-trimetil-benzamida	638,2

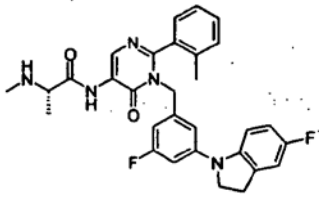
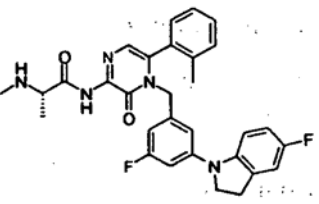
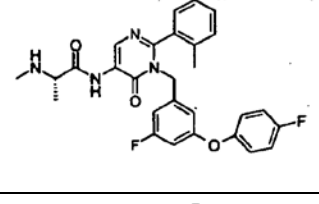
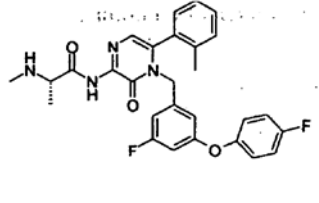
(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	170	3-[1-[3-Trifluorometil-5-(4-fluorobenzoil)benzil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-4,N,N-trimetil-benzamida	638,2
	171	3-[1-[3-Trifluorometil-5-(4-fluorobenzoil)benzil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-4,N,N-trimetil-benzamida	638,2
	172	3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-pirrolidin-1-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-2,N-dimetil-benzamida	625,3
	173	3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-pirrolidin-1-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-2,N-dimetil-benzamida	625,3
	174	3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-pirrolidin-1-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-4,N-dimetil-benzamida	625,3

(continuación)

Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	175	3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-pirrolidin-1-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-4,N-dimetil-benzamida	625,3
	176	3-[1-[3-Trifluorometil-5-(5-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-metilbenzamida	623,6
	177	3-[1-[3-Trifluorometil-5-(5-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N-metilbenzamida	623,6
	178	3-[1-[3-Trifluorometil-5-(5-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N,N-dimetil-benzamida	637,2
	179	3-[1-[3-Trifluorometil-5-(5-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N,N-dimetil-benzamida	637,2

(continuación)

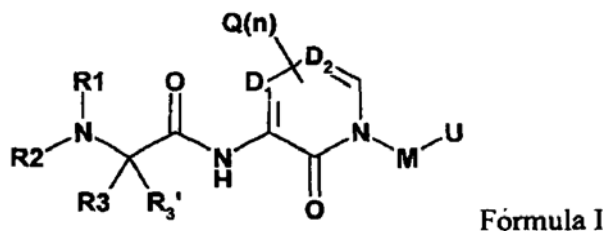
Estructura	Ejemplo No.	Nombre	MS ESI (M+H) ⁺
	180	(S)-N-(1-[3-Fluoro-5-(5-fluoro-2,3-dihydro-indol-1-il)-bencil]-6-oxo-2-otolil-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)-2-metilamino-propionamida	530,2
	181	(S)-N-(4-[3-Fluoro-5-(5-fluoro-2,3-dihydro-indol-1-il)-bencil]-3-oxo-5-otolil-3,4-dihidro-pirazin-2-il)-2-metilamino-propionamida	530,2
	182	(S)-N-(1-[3-Fluoro-5-(4-fluorofenoxi)-bencil]-6-oxo-2-o-tolil-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)-2-metilamino-propionamida	505,2
	183	(S)-N-(4-[3-Fluoro-5-(4-fluorofenoxi)-bencil]-3-oxo-5-o-tolil-3,4-dihidro-pirazin-2-il)-2-metilaminopropionamida	505,2

Actividad biológica

- 5 TR-FRET es un método de detección con base en la proximidad que requiere un marcador donador, Europio (Eu-Estreptavidina) y un marcador aceptor, APC (anti-GST-APC). En ausencia de una molécula pequeña competitiva, la proteína de fusión GST-BIR3 se enlaza específicamente con su ligando natural Smac, o, en el contexto de este ensayo, con B-Smac (Smac biotinilada). La adición posterior de complejos marcados como donador y aceptor da como resultado que Europio (a través de la interacción Estreptavidina : Biotina) y APC (a través de la interacción anti-GST : GST-BIR3) se acerquen permitiendo transferencia de energía de fluorescencia. La excitación del Europio, por medio de una longitud de onda de 615 nm, da como resultado la transferencia de un singlete de oxígeno al complejo aceptor APC. Esto da como resultado la excitación de APC y una liberación de energía detectada a una longitud de onda de 665 nm. Los compuestos con actividad de enlazamiento de Bir3 compiten con Biotina-Smac por la ocupación de la ranura superficial sobre GST-BIR3 lo que resulta en pérdida de señal que depende de la concentración. Se leen las placas del ensayo sobre un lector de placas de múltiples marcadores utilizando filtros de excitación y de emisión de Europio a 615 nm y APC a 665 nm, respectivamente y el módulo óptico Lance Eu/APC Dual 452. La IC₅₀ (concentración del compuesto que inhibe 50% del enlazamiento de Smac) se determina utilizando Xlfit4 (IDBS) o Spotfire. Los compuestos 29-30 tienen un Rango de IC₅₀ de 0,001 - 10 uM.
- 10
- 15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

5 R₁ es H, alquilo C₁ - C₄, alquenilo C₂ - C₄, alquinilo C₂ - C₄ o cicloalquilo C₃ - C₁₀, en donde R₁ puede estar sustituido o no sustituido;

R₂ es H, alquilo C₁ - C₄, alquenilo C₂ - C₄, alquinilo C₂ - C₄, o cicloalquilo C₃ - C₁₀, en donde R₂ puede estar sustituido o no sustituido; y R₁ y R₂ pueden ser tomados juntos para formar un anillo o un het;

10 R₃ y R_{3'} son independientemente H, CF₃, C₂F₅, alquilo C₁ - C₄, alquenilo C₂ - C₄, alquinilo C₂ - C₄, CH₂-Z, o R₂ y R₃ forman het, en donde alquilo, alquenilo, alquinilo o het pueden estar sustituidos o no sustituidos; y Z es H, OH, F, Cl, CH₃, CH₂Cl, CH₂F o CH₂OH;

D₁ y D₂ son independientemente C, CH, o N, en donde al menos uno de entre D₁ o D₂ es N;

15 cada Q es independientemente H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁ - C₁₀, alcoxi C₁ - C₁₀, aril alcoxi C₁ - C₁₀, het alcoxi C₁ - C₁₀, OH, O-alquilo C₁ - C₁₀, (CH₂)₀₋₆ - cicloalquilo C₃ - C₇, arilo, het, aril alquilo C₁ - C₁₀, het alquilo C₁ - C₁₀, O-(CH₂)₀₋₆ arilo, O-(CH₂)₀₋₆ het, -OR₁₁, C(O)R₁₁, -C(O)N(R₁₁)(R₁₂), N(R₁₁)(R₁₂), SR₁₁, S(O)R₁₁, S(O)₂ R₁₁, S(O)₂-N(R₁₁)(R₁₂), NR₁₁-C(O)-R₁₂, o NR₁₁-S(O)₂-R₁₂, en donde alquilo, cicloalquilo, arilo y het están sustituidos o no sustituidos, n es 0, 1, ó 2, y los Q independientes pueden unirse para formar un anillo de 5 - 10 miembros;

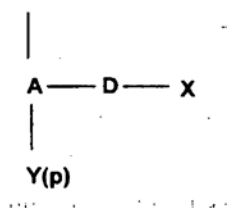
M es C(R₄)(R₅), C(O), C(S), S, S(O), S(O)₂, O, N(R₄), o un enlace;

U se selecciona de:

20 (a) CON(R₆)(R₇), CN(R₆)(R₇), SO_mN(R₆)(R₇), R₄, C(R₄)(R₅)O(R₆), C(R₄)(R₅) S(O)_mR₆, C(R₄)(R₅)N(R₆)(R₇), N(R₆)(R₇), O(R₆), en donde m es 0, 1, ó 2;

25 R₄, R₅, R₆ y R₇ son independientemente H, halo, alquilo C₀ - 10, alquil C₀ - 10 - arilo, alquil C₀ - 10 - het, (CH₂)₀₋₆ - cicloalquilo C₃ - C₇, (CH₂)₀₋₆ - cicloalquil C₃ - C₇ - arilo, (CR₄R₅)₀₋₆-(CH)₀₋₁(arilo)₁₋₂, o (CR₄R₅)₀₋₆-(CH)₀₋₆-(CH)₀₋₁(het)₁₋₂, en donde R₄, R₅, R₆, y R₇ independientes pueden estar sustituidos o no sustituidos y pueden estar unidos para formar un anillo de 4 - 10 miembros; o

(b)



30 en donde A es un anillo aromático, un het de 5 - 7 miembros o un sistema anular fusionado de 8 - 12 miembros que puede incluir un anillo aromático, o un het de 5 - 7 miembros que contiene 1, 2, ó 3 átomos en el heteroanillo seleccionados de entre N, O y S, en donde cualquier posición de los anillos está sustituida o no sustituida con uno o más de los Q;

D se selecciona de

(a) un enlace, -CO-, -C(O)- alquileo C₁₋₇ o arileno, -CF₂-, -O-, -S(O)_m, 1,3-dioxolano, alquilo C₁₋₇ - OH, en donde alquilo, alquileo o arileno pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más halógenos, OH, -O- alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆ o -CF₃ en donde m es 0, 1, ó 2; o

5 (b) -N(R₁₅) en donde R₁₅ es H, alquilo C₁₋₇ (sustituido o no sustituido), arilo, het,-O(cicloalquilo C₁₋₇) (sustituido o no sustituido), O(alquilo C₁₋₇) (sustituido o no sustituido), C(O)-alquilo C_{1-C10}, C(O)-alquil C_{0-C10} - arilo, C(O)-alquilo C_{1-C10}, C(O)-alquil C_{0-C10} - het, SO₂- alquilo C_{1-C10}, SO₂-(alquilarilo C_{0-C10}), o SO₂-(alquilhet C_{0-C10});

10 Cada Y es independientemente H, F, alquilo C_{1-C10}, alcoxi C_{1-C10}, arilalcoxi C_{1-C10}, hetalcoxi C_{1-C10}, OH, O-alquilo C_{1-C10}, (CH₂)₀₋₆-cicloalquilo C_{3-C7}, arilo, het, arilo alquilo C_{1-C10}, het alquilo C_{1-C10}, O-(CH₂)₀₋₆ arilo, (CH₂)₁₋₆ arilo, (CH₂)₁₋₆-het, O-(CH₂)₀₋₆het, -OR₁₁, C(O)R₁₁, -C(O)N(R₁₁)(R₁₂), N(R₁₁)(R₁₂), SR₁₁, S(O)R₁₁, S(O)₂ R₁₁, S(O)₂-N(R₁₁)(R₁₂), o NR₁₁-S(O)₂-(R₁₂), en donde alquilo, cicloalquilarilo, het están sustituidos o no sustituidos; y cada p es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10;

Q junto con R₄, R₆ o Y pueden formar un anillo;

15 X es H, arilo, cicloalquilo, het, o un sistema anular fusionado de 8 - 12 miembros que puede incluir un anillo aromático, o un het de 5 - 7 miembros que contiene 1, 2, ó 3 átomos en el heteroanillo seleccionados de entre N, O y S, en donde cualquiera puede estar sustituido o no sustituido, en donde los sustituyentes sobre el arilo, cicloalquilo y het son alquilo, halo, alcoxi C_{1-C6}, N(R₅)R₆, CN, NO₂, O, Q junto con R₄, R₆ o Y pueden formar un anillo R₅, S(O)_yR₅, C(O)N(R₅)R₆, S(O)_yN(R₅)R₆; N(R₅)C(O)R₆, o N(R₅)S(O)_yR₆, en donde y es 0, 1, ó 2;

20 het es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 - 7 miembros (aromático o no aromático) que contiene 1 - 4 átomos en el heteroanillo seleccionados de entre N, O, y S; o un sistema anular fusionado de 8 - 12 miembros que incluye un anillo heterocíclico de 5 - 7 miembros (aromático o no aromático) que contiene 1, 2, ó 3 átomos en el heteroanillo seleccionados de entre N, O y S, en donde het está sustituido o no sustituido;

25 R₁₁ y R₁₂ son independientemente H, alquilo C_{1-C10}, (CH₂)₀₋₆-cicloalquilo C_{3-C7}, (CH₂)₀₋₆-(CH)₀₋₁(arilo)₁₋₂, C(O)-alquilo C_{1-C10}, -C(O)-(CH₂)₁₋₆- cicloalquilo C_{3-C7}, -C(O)-O-(CH₂)₀₋₆-arilo, -C(O)-(CH₂)₀₋₆-O-fluorenilo, C(O)-NH-(CH₂)₀₋₆-arilo, C(O)-(CH₂)₀₋₆-arilo, C(O)-(CH₂)₁₋₆-het, -C(S)-alquilo C_{1-C10}, -C(S)-(CH₂)₁₋₆- cicloalquilo C_{3-C7}, C(S)-O-(CH₂)₀₋₆-arilo, -C(S)-(CH₂)₀₋₆-O-fluorenilo, C(S)-NH-(C₂)₀₋₆-arilo, -C(S)-(CH₂)₀₋₆-arilo, C(S)-(CH₂)₁₋₆-het, C(O)R₁₁ C(O)NR₁₁R₁₂, O=(O)OR₁₁, S(O)_mR₁₁, S(O)_mNR₁₁R₁₂, C(S)R₁₁, C(S)NR₁₁R₁₂, o C(S)OR₁₁, and m = 0, 1 o 2, en donde alquilo, cicloalquilo y arilo están sustituidos o no sustituidos; o R₁₁ y R₁₂ son un sustituyente que facilita el transporte de la molécula a través de una membrana celular; o R₁₁ y R₁₂ junto con el átomo de nitrógeno forman het; en donde los sustituyentes alquilo de R₁₁ y R₁₂ pueden estar sustituidos o no sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilo C_{1-C10}, halógeno, OH, O-alquil C_{1-C6} - S -alquilo C_{1-C6}, CF₃ o NR₁₁R₁₂; y sustituyentes cicloalquilo sustituidos de R₁₁ y R₁₂ están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un alqueno C_{2-C10}, alquilo C_{1-C6}, halógeno, OH, O-alquilo C_{1-C6}, S-alquilo C_{1-C6}, CF₃, o NR₁₁R₁₂; y het sustituido o arilo sustituido de R₁₁ y R₁₂ están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-C4}, alcoxi C_{1-C4}; nitro, CN, O-C(O)-alquilo C_{1-C4}, o C(O)-O-alquilo C_{1-C4};

35 en donde los sustituyentes sobre grupos R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, Q, A, y X son independientemente halo, hidroxilo, alquilo C_{1-C6}, alqueno C_{2-C6}, alquino C_{2-C6}, alcanilo C_{1-C6}; alcoxi C_{1-C6}, arilo, aril alquilo C_{1-C6}, amino, amino alquilo C_{1-C6}, dialquil amino C_{1-C6}, alcanilo C_{1-C6}, amino alcoxi C_{1-C6}, nitro, ciano, ciano alquilo C_{1-C6}, carboxi, carbalcoxi C_{1-C6}, alcanilo C_{1-C6}, ariloilo, arilalcanilo C_{1-C6}, carbamoilo, N-mono- o N,N-di alquil C_{1-C6} carbamoilo, éster del ácido alquil C_{1-C6} carbámico, amidino, guanidina, ureido, mercapto, sulfo, alquiltio C_{1-C6}, sulfoamino, sulfonamida, benzosulfonamida, sulfonato, sulfanil alquilo C_{1-C6}, aril sulfonamida, halógeno sustituido, aril sulfonato, alquilsulfonilo C_{1-C6}, arilsulfonilo; arilo-alquilsulfonilo C_{1-C6}, alquilarilosulfonilo C_{1-C6}, alquilsulfonilo C_{1-C6}, arilsulfonilo, arilo-alquilsulfonilo C_{1-C6}, alquilarilosulfonilo C_{1-C6}, alquilsulfonilo C_{1-C6}, arilsulfonilo, arilo-alquilsulfonilo C_{1-C6}, arilo alquil C_{1-C6} alquilarilosulfonilo C_{1-C6}, halógeno- alquilmercapto C_{1-C6}, halógeno-alquilsulfonilo C_{1-C6}, fosfona (-P(=O)(OH)₂), hidroxilo- alcoxi C_{1-C6} fosforilo o di-alcoxfosforilo C_{1-C6}, (R₉)NC(O)-N₁₀R₁₀R₁₃, éster del ácido alquil C_{1-C6} carbámico o carbamatos o -NR₈R₁₄, en donde R₈ y R₁₄ pueden ser iguales o diferentes y son independientemente H o alquilo C_{1-C6}, o R₈ y R₁₄ junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene átomos de nitrógeno en el heteroanillo y puede opcionalmente contener uno o dos átomos adicionales en el heteroanillo seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido o no sustituido con alquilo C_{1-C6}, halo, alqueno C_{2-C6}, alqueno C_{2-C6}, hidroxilo, alcoxi C_{1-C6}, nitro, amino, alquilo C_{1-C6}, amino, di alquil C_{1-C6} amina, ciano, carboxi, carbalcoxi C_{1-C6}, formilo, alcanilo C_{1-C6}, oxo, carbamoilo, N- alquil C_{1-C6} o N,N-di alquil C_{1-C6} carbamoilo, mercapto, o alquiltio C_{1-C6}, y R₉, R₁₀, y R₁₃ son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-C6}, alquilo C_{1-C6} sustituido con halógeno, arilo, aril alquilo C_{1-C6}, arilo sustituido con halógeno, aril alquilo C_{1-C6} sustituido con halógeno.

55 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

R₁ es H o alquilo C₁ - C₄, en donde R₁ puede estar sustituido o no sustituido;

R₂ es H o alquilo C₁ - C₄, en donde R₂ puede estar sustituido o no sustituido;

R₁ y R₂ pueden ser tomados juntos para formar un anillo o un het;

5 R₃ y R₃' son independientemente H, CF₃, C₂F₅, alquilo C₁ - C₄, alquenilo C₂ - C₄, alquinilo C₂ - C₄, CH₂-Z, o R₂ y R₃ tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están únicos forman het, en donde alquilo, alquenilo, alquinilo o het pueden estar sustituidos o no sustituidos;

Z es H, OH, F, Cl, CH₃, CH₂Cl, CH₂F o CH₂OH;

10 cada Q es independientemente H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁ - C₁₀, (CH₂)₀₋₆ - cicloalquilo C₃ - C₇, arilo, het, en donde alquilo, cicloalquilo, arilo y het están sustituidos o no sustituidos, n es 0, 1, ó 2, y los Q independientes pueden unirse para formar un anillo de 5 - 10 miembros;

M es C(R₄)(R₅), C(O), C(S), o un enlace;

U es CON(R₆)(R₇), CN(R₆)(R₇), SO_mN(R₆)(R₇), R₄, C(R₄)(R₅)O(R₆), C(R₄)(R₅), o C(R₄)(R₅)N(R₆)(R₇).

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde:

R₁ es H o alquilo C₁ - C₄, en donde R₁ puede estar sustituido o no sustituido;

15 R₂ es H o alquilo C₁ - C₄, en donde R₂ puede estar sustituido o no sustituido;

R₃ y R₃' son independientemente H, o alquilo C₁ - C₄;

Q es arilo que está sustituido o no sustituido;

M es alquilo C₁ - C₄, C(O), o un enlace;

20 U es CON(R₆)(R₇), o CN(R₆)(R₇), en donde R₆ y R₇ son independientemente arilo, o cicloalquilo-het, y arilo o cicloalquilo-het pueden estar sustituidos o no sustituidos.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde M es benceno o fluorobenceno, y U es CON(R₆)(R₇), o CN(R₆)(R₇), en donde R₆ y R₇ son independientemente tetrahidro-naftaleno, o fluorobenceno.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

R₁ es H o alquilo C₁ - C₄, en donde R₁ puede estar sustituido o no sustituido;

25 R₂ es H o alquilo C₁ - C₄, en donde R₂ puede estar sustituido o no sustituido;

R₃ y R₃' son independientemente H, o alquilo C₁ - C₄;

Q es arilo que está sustituido o no sustituido;

M es alquilo C₁ - C₄, C(O), o un enlace;

30 U es aril-V-arilo, aril-V-het, o het-V-arilo, en donde V es C(O)-N(R₁₅), het, O, o un enlace, y arilo, het pueden estar sustituidos o no sustituidos.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en donde Q es benceno o fluorobenceno, el grupo het de U es piridina o tiazol, y el grupo arilo de U es fluorobenceno, o benceno fusionado con dioxolano.

7. Un compuesto seleccionado de entre:

35 (S)-N-(5-(4-Fludro-fenil)-3-oxo-4-(((R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoil)-metil)-3,4-dihidropirazin-2-il)-2-metilamino-propionamida;

- (S)-N-(2-(4-Fluoro-fenil)-6-oxo-1-[[[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoil]-metil]-1,6-dihidropirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N- {5-(4-Fluoro-fenil)-4-[2-((R)-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il-amino)-acetil]1-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il} -2-metilamino-propionamida;
- 5 (S)-N-{5-(4-Fluoro-fenil)-4-[2-((R)-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il-amino)-etil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il}-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-{2-(4-fluoro-fenil)-1-[2-((R)-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il-amino)acetil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il}-2-metilamino-propionamida;
- 10 (S)-N-{2-(4- Fluoro-fenil)-1-[2-((R)-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il-amino)-etil]-6-'oxo-1,6-dihidro-pirimidin-'5-il}-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-[4-[(4-Fluoro-bencilcarbamoil)-metil]-5-(4-Fluoro-fenil)-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-[1-[(4-Fluoro-bencilcarbamoil)-metil]-2-(4-fluoro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida;
- 15 (S)-N-[4-[5-(4-Fluoro-benzoil)-piridin-3-ilmetil]-5-(4-fuoro-fenil)-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-[1-[5-(4-Fluoro-benzoil)-piridin-3-ilmetil]-2-(4-fluoro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimiidin-5-il]-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-[4-[5-(4-Fluoro-benzoil)-piridin-3-il]1-5-(4-fluor-fenil)-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida;
- 20 (S)-N-[1-[5-(4-Fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-2-(4-fluoro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-(5-(4-Fluoro-fenil)-4-[5-[(4-Fluoro-fenil)-metil-amino]-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)-2-metilamino-propionamida;
- 25 (S)-N-(2-(4-Fluoro-fenil)-1-{5-[(4-fluoro-fenil)-metil-amino]-piridin-3-ilmetil}-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-[4-[5-(5-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-[1-[5-(5-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-(4-fluoro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida;
- 30 (S)-N-[4-[5-(5-Fluoro-1-Fluoro-3-metil-iondol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-(4-fl uoro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida;
- 35 (S)-N-{5-(4-Fluoro-fenil)-4-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-indol-4-ilmetil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il}-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-{2-(4-Fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-indol-4-ilmetil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il}-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-[4-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-piridin-3-ilmetil)-5-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida;
- 40 (S)-N-[1-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-piridin-3-ilmetil)-2-(4-fluoro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida;

- (S)-N-[4-[5-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-ilmetil]-5-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-[1-[5-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-ilmetil]-2-(4-fluoro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida;
- 5 (S)-N-[4-[4-(4-Fluoro-benzoil)-tiazol-2-ilmetil]-3-oxo-5-fenil-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilaminopropionamida;
- (S)-N-[4-[4-(4-Fluoro-benzoil)-tiazol-2-ilmetil]-5-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-[1-[4-(4-Fluoro-benzoil)-tiazol-2-ilmetil]-2-(4-fluoro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida;
- 10 (S)-N-[1-[4-(4-Fluorb-benzoil)-tiazol-2-ilmetil]-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilamino-prpionamida;
- (S)-2-Metilamino-N-(6-oxo-2-fenil-1-[[{(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoil]-metil}-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-propionamida;
- (S)-2-Metilamino-N-(3-oxo-5-fenil-4-[[{(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoil]-metil}-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-propionamida;
- 15 (S)-N-(2-(3-Trifluorometil-fenil)-6-oxo-1-[[{(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbomoil]-metil}-1,6-ciclo-pirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-(5-(3-Trifluorometil-fenil)-3-oxo-4-[[{(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoil]-metil}-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida;
- 20 (S)-N-(2-(4-Fluoro-fenil)-1-[[{(R)-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il-carbamoil]-metil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-[5-(4-Fluoro-fenil)-4-[[{(R)-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il-carbamoil]-metil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida;
- (S)-2-Metilamino-N-(6-oxo-1-[[{(R)(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoil]-metil}-2-toli-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-propionamida;
- 25 (S)-2-Metilamino-N-(3-oxo-4-[[{(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoil]-metil}naftalen-3,4-dihidro-pirazin-2-il)-propianamide;
- (S)-N-(2-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-6-oxo-1-[[{(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoil]-metil}-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida;
- 30 (S)-N-(5-(4-Flubro-2-metil-fenil)-3-oxo-4-[[{(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoil]-metil}-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-(2-(2,4-Dimetil-fenil)-6-oxo-1-[[{(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoil]-metil}-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-(5-(2,4-Dimetil-fenil)-3-oxo-4-[[{(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoil]-metil}-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida;
- 35 (S)-N-(2-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-6-oxo-1-[[{(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamol]-metil}-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilamino-butiramida;
- (S)-N-(5-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-3-oxo-4-[[{(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoil]-metil}-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-butiramida;
- 40 (S)-N-(2-(4-Ciano-fenil)-6-oxo-1-[[{(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoil]-metil}-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilamino-propionamida;

- N-Metil-3-(5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoil]-metil)-1,6-ciclohidro-pirimidin-2-il)-benzamida;
- N,N-Dimetil-3-(5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoil]-metil)-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-benzamida;
- 5 (S)-N-(2-(4-Fluoro-fenil)-1-[[2-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-metil]-6-oxo-1,6,7-dihidro-pirimidin-5-il)-2-metilaminopropionamida;
- (S)-N-[1-[(1-bencil-2-fenil-etilcarbamoil)-metil]2-(4-fluoro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilaminopropionamida;
- (S)-N-[4-[(1-bencil-2-fenil-etilcarbamoil)-metil]-5-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-metilamino-propionamida;
- 10 (S)-N-[1-[(Difenetilcarbamoil)-metil]-2-(4-fluoro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilaminopropionamida;
- (S)-N-[4-[(Difenetilcarbamoil)-metil]-5-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilaminopropionamida;
- (S)-N-[1-(2-Carbazol-9-il-2-oxo-etil)-2-(4-fluoro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilaminopropionamida;
- (S)-N-[4-(2-Carbazol-9-il-2-oxo-etil)-5-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilaminopropionamida;
- 15 (S)-N-[4-[2-(1,3-Dihidro-isoindol-2-il)-2-oxo-etil]-5-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilaminopropionamida;
- (S)-N-[1-[2-(1,3-Dihidro-isoindol-2-il)-2-oxo-etil]-2-(4-fluoro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilaminopropionamida;
- (S)-N-[2-(fluoro-fenil)-1-[2-(indan-2-iloxi)-etil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilaminopropionamida;
- (S)-N-[5-(4-Fluoro-fenil)-4-[2-(ondan-2-iloxi)-etil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilaminopropionamida;
- 20 (S)-N-[2-(4-Fluoro-fenil)-6-oxo-1-(2-fenilsulfanil-etil)-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilaminopropionamida;
- (S)-N-[2-(4-Fluoro-fenil)-6-oxo-1-[2-(2-fenil-etanesulfonil)-etil]-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilaminopropionamida;
- (S)-N-[2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilaminopropionamida;
- 25 (S)-N-[5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilaminopropionamida;
- 3-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-metil-benzamida;
- 3-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N-metil-benzamida;
- 30 3-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N,N-dimetil-benzamida;
- 3-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N,N-dimetil-benzamida;
- 35 (S)-N-[2-(3-Ciano-fenil)-1-[3-(4-fluoro-benzoil)-5-morfolin-4-il-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-2-metilaminopropionamida;
- (S)-N-[5-(3-Ciano-fenil)-4-[3-(4-fluoro-benzoil)-5-morfolino-4-il-bencil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilaminopropionamida;

- (S)-N-{2-Ciclohex-1-enil-1-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il}-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-{2-(3-Ciano-fenil)-1-[5-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-1-ilmetil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il}-2-metil-amino-propionamida;
- 5 (8)-N-{5-(3-ciano-fenil)-4-[5-(5-fluoro-il-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-1-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il}-2-metilamino-propionamida;
- 3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-minorfolin-1-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N-metil-benzamida;
- 10 3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-morfolin-4-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin--2-il]-N-metil-benzamida;
- N-Etil-3-[1-[3(4-fluoro-benzoil)-5-morfolin-4-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-benzamida;
- 3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-morfolin-4-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N-isobutil-benzamida;
- 15 (S)-N-{5-(3-Acetilamino-fenil)-4-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il}-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-{1-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-2-o-tolil-1,6-dihidro-pirimidin-5-il}-2-metilaminopropionamida;
- (S)-N-{4-[5-(4-Fluoro-benxoil)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-5-o-toli-3,4-dihidro-pirazin--2-il}-2-metilaminopropionamida;
- (S)-N-{1-[5-(5-Fluoro-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-2-o-tolil-1,6-dihidro-pirimidin-5-il}-2-metilamino-propionamida;
- 20 (S)-N-{4-[5-(5-Fluoro-indol-1-il)-pirimidin-3-ilmetil]-3-oxo-5-o-tolil-3,4-dihidro-pirazin-2-il}-2-metilamino-propionamida;
- 3-[1-[5-(4-Fluoro-benzoil)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-metil-benzamida;
- 3-[1-[5-(4-Fluoro-benzoil)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-N-metil-benzamida;
- 25 (S)-N-[4-[5-(4-Fluoro-benzoil)-piridin-3-ilmetil]-5-(4-metoxi-piridin-3-il)-3-oxa-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-{2-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-1-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il}-2-metilamino-propionamida;
- 30 (S)-N-{5-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-4-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il}-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-{2-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-1-[5-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il}-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-{5-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-4-[5-(5-fluoro-3-metil-indol-1--il)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il}-2-metilamino-propionamida;
- 35 (-S)-N-{1-[5-(4-Fluro-benzoil)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il} -2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-{4-[5-(4-Fluoro-benzoil)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il}-2-metilamino-propionamida;
- 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il éster del ácido [5-((S)-2-Metilamino-propionilamino)-6-oxo-2-fenil-6H-pirimidin-1-il]-acético;
- 40 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il éster del ácido [3((S)-2-Metilamino-propionilamino)-2-oxo-6-fenil-2H-pirazin-1-il]-acético;

- (S)-N-[1-(5-(5-Fluoro)-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-2-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-1,6-dihidro-pirimidin-3-il]-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-[4-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-2-metilamino-propionamida;
- 5 (S)-N-{1-[5-(5-Fluoro-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidro-pirimidin-5-il}-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-{4-[5-(5-Fluoro-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-5-fenil-3,4-dihidro-pirazin-2-il}-2-metilaminopropionamida;
- (S)-N-{1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidro-pirimidin-5-il}-2-metilamino-propionamida;
- 10 (S)-N-{4-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-5-fenil-3,4-dihidro-pirazin-2-il}-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-{1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-2-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]}1,6-dihidro-pirimidin-5-il}-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-{1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]}-1,6-dihidro-pirimidin-5-il}-2-metilamino-propionamida;
- 15 (S)-N-{4-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-pirimidin-3-ilmetil]-3-oxo-5-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]}-3,4-dihidro-pirazin-2-il}-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-{4-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-5-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]}-1,3,4-dihidro-pirazin-2-il}-2-metilamino-propionamida;
- 20 (S)-N-{1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]}-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il}-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-{4-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]}-3-oxo-3-dihidro-pirazin-2-il}-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-{1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-[3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]}-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il}-2-metilamino-propionamida;
- 25 (S)-N-{4-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-[3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]}-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il}-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-{1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-2-[3-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)-fenil]}-1,6-dihidro-pirimidin-5-il}-2-metilamino-propionamida;
- 30 (S)-N-{1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-2-[4-(3H-[1,2,3]triazol-4-il)-fenil]}-1,6-dihidro-pirimidin-5-il}-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-{4-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-oxo-5-[3-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)-fenil]}-3,4-dihidro-pirazin-2-il}-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-{4-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-fluoro-5-[4-(3H-[1,2,3]triazol-4-il)-fenil]}-3,4-dihidro-pirazin-2-il}-2-metilamino-propionamida;
- 35 3-[1-[6-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N,N-dimetil-benzamida;
- 3-[1-[6-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N,N-dimetil-benzamida;
- 40 3-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N,N-dimetil-benzamida;

- 3-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N,N-dimetil-benzamida;
- 3-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-metil-benzamida;
- 5 3-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N-metil-benzamida;
- 3-[1-[6-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-metil-benzamida;
- 10 3-[1-[6-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-2-metil-1-pirimidin-4-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N-metil-benzamida;
- 3-{5-((R)-3-Fluoro-2-metilamino-propionilamino)-1-[5-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il}-N,N-dimetil-benzamida;
- 3- {5-((R)-3-Fluoro-2-metilamino-propionilamino)-1-[5-(5- fluoro-3-metilindol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il}-N,N-dimetil-benzamida;
- 15 (R)-N-{2-(3-Ciano-fenil)-1-[3-(4-fluoro-benzoil)-5-morfolin-4-il-bencil]-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il}-3-fluoro-2-metilamino-propionamida;
- (R)-N-{5-(3-Ciano-fenil)-4-[3-(4-fluoro-benzoil)-5-morfolin-4-il-bencil]-3-oxo-1,4-dihidro-pirazin-2-il}-3-fluoro-2-metilamino-propionamida;
- 20 3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N,N-dimetil-benzamida;
- 3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-N,N-dimetil-benzamida;
- 3-[1-[3-Fluoro-5-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N,N-dimetil-benzamida;
- 25 3-[1-[3-Fluoro-5-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N,N-dimetil-benzamida;
- 3-[1-[3-Trifluorometil-5-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N,N-dimetil-benzamida;
- 30 3-[1-[3-Trifluorometil-5-(5-fluoro-3-metil)-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N,N-dimetil benzamida;
- 3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-5-pirrolidin-1-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propianilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]N,N-dimetil-benzamida;
- 3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-5-pirrolidin-1-ilbenzil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N,N-dimetil-benzamida;
- 35 3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-metil-benzamida;
- 3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilaminopropionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-N-metil-benzamida;
- 40 3-[1-[3-Fluoro-5-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-metil-benzamida;
- 3-[1-[3-Fluoro-5-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-N-metil-benzamida;

- 3-[1-[3-Trifluorometil-5-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-metil-benzamida;
- 3-[1-[3-Trifluorometil-5-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-N-bencil-benzamida;
- 5 3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-5-pirrolidin-1-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-metil-benzamida;
- 3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-5-pirrolidin-1-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-N-metil-benzamida;
- 10 3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-trifluorometil-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-metil-benzamida;
- 3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-trifluorometil-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-N-metil-benzamida;
- 3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-pirrolidin-1-il]-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-metil-benzamida;
- 15 3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-pirrolidin-1-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-N-metil-benzamida;
- 3-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-2,N-dimetil-benzamida;
- 20 3-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-2,N-dimetil-benzamida;
- 3-[1-[5-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-4,N-dimetil-benzamida;
- 3-[1-[5-(S-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-4,N-dimetil-benzamida;
- 25 3-[1-[6-(S-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-2,N-dimetil-benzamida;
- 3-[1-[6-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-2,N-dimetil-benzamida;
- 30 3-[1-[6-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-4,N-dimetil-benzamida;
- 3-[1-[6-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-ilmetil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-4,N-dimetil-benzamida;
- 3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-isopropil-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-4,N-dimetil-benzamida;
- 35 3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-isopropil-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-4,N-dimetil-benzamida;
- 3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-isopropil-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-2,N-dimetil-benzamida;
- 40 3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-isopropil-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-2,N-dimetil-benzamida;
- 3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-2,N-dimetil-benzamida;

- 3-[1-[3-(5- Fluoro- 3- metil-indol-1-il)-bencil]- 5-((S)-2-metilamino-propionilano)- 6- oxo- 1,6- dihidropirazin-2-il]-2,N-dimetil-benzamida;
- 3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-2,N,N-trimetil-benzamida;
- 5 3-[1-[3-(5- Fluoro- 3- metil-indol-1-il)-bencil]- 5-((S)- 2-metilamino-propionilamino)- 6- oxo- 1,6- dihidropirazin-2-il]-2,N,N-trimetil-benzamida;
- 3-[1-[3-(3-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-4,N-dimetil-benzamida;
- 10 3-[1-[3-(5- Fluoro- 3- metil-indol-1-il)-bencil]- 5-((S)- 2-metilamino-propionilamino)- 6- oxo- 1,6- dihidropirazin-2-il]-4,N,4-dimetil-benzamida;
- 3-[1-[3-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-4,N,N-trimetil-benzamida;
- 3-[1-[3-(5- Fluoro- 3- metil-indol-1-il)-bencil]-5-((S)- 2-metilamino-propionilamino)- 6- oxo- 1,6- dihidropirazin-2-il]-4,N,N-trimetil-benzamida;
- 15 3-[1-[3-Fluoro-5-(4-fluoro-benzoil)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-2,N-dimetil-benzamida;
- 3-[1-[3-Fluoro-5-(4-fluoro-benzoil)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-2,N-dimetil-benzamida;
- 20 3-[1-[3-Fluoro-5-(4-fluoro-benzoil)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-4,N-dimetil-benzamida;
- 3-[1-[3-Fluoro-5-(4-fluoro-benzoil)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2-il]-4,N-dimetil-benzamida;
- 3-[1-[3-Trifluorometil-5-(4-fluoro-benzoil)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-2,N-dimetil-benzamida;
- 25 3-[1-[3-Trifluorometil-5-(4-fluoro-benzoil)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-2,N-dimetil-benzamida;
- 3-[1-[3-Trifluorometil-5-(4-fluoro-benzoil)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-4,N-dimetil-benzamida;
- 30 3-[1-[3-Trifluorometil-5-(4-fluoro-benzoil)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-4,N-dimetil-benzamida;
- 3-[1-[3-Fluoro-5-(4-fluoro-benzoil)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-2,N,N-trimetil-benzamida;
- 3-[3-Fluoro-5-(4-fluoro-benzoil)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirazin-2,N,N-trimetil-benzamida;
- 35 3[1-[3-Trifluorometil-5-(4-fluoro-benzoil)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-axo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-4,-N,N-trimetil-benzamida;
- 3-[1-[3-Trifluorometil-5-(4-fluoro-benzoil)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-4,N,N-trimetil-benzamida;
- 40 3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-pirrolidin-1-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-2,N-dimetil-benzamida;
- 3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-pirrolidin-1-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-2,N-dimetil-benzamida;

3-[1-[3-(4-Fluoro-bencil)-5-pirrolidin-1-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-4,N-dimetil-benzamida;

3-[1-[3-(4-Fluoro-benzoil)-5-pirrolidin-1-il-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-4,N-dimetil-benzamida;

5 3-[1-[3-Trifluorometil-5-(5-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-metil-benzamida;

3-[1-[3-Trifluorometil-5-(5-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-N-metil-benzamida;

10 3-[1-[3-Trifluorometil-5-(5-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N,N-dimetil-benzamida;

3-[1-[3-Trifluorometil-5-(5-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-bencil]-5-((S)-2-metilamino-propionilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-il]-N,N-dimetil-benzamida;

(S)-N-{1-[3-Fluoro-5-(5-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-bencil]-6-oxo-2-o-tolil-1,6-dihidro-pirimidin-5-il}-2-metilamino-propionamida;

15 (S)-N-{4-[3-Fluoro-5-(5-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-bencil]-3-oxo-5-o-tolil-3,4-dihidro-pirazin-2-il}-2-metilamino-propionamida;

(S)-N-{1-[3-Fluoro-5-(4-fluoro-fenoxi)-bencil]-6-oxo-2-o-tolil-1,6-dihidro-pirimidin-5-il}-2-metilaminopropionamida;

o

(S)-N-{4-[3-Fluoro-5-(4-fluoro-fenoxi)-bencil]-3-oxo-5-o-tolil-3,4-dihidro-pirazin-2-il}-2-metilamino-propionamida;

20 8. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo opcionalmente junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un compuesto farmacéutico.

25 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

11. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la enfermedad proliferativa es cáncer.

30 12. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la enfermedad proliferativa es cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, neuroblastoma, cáncer de cabeza y/o de cuello o cáncer de vejiga.

35 13. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa en un mamífero.

14. El uso de acuerdo a la reivindicación 13, en donde la enfermedad proliferativa es cáncer.

15. El uso de acuerdo a la reivindicación 13, en donde la enfermedad proliferativa es cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, neuroblastoma, cáncer de cabeza y/o de cuello o cáncer de vejiga.