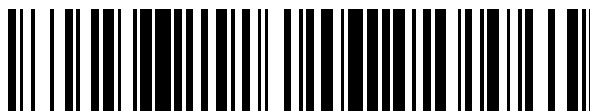


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 464 125**

51 Int. Cl.:

C07D 239/36 (2006.01) **C07D 413/06** (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

C07D 239/47 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2010 E 10742014 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 2448927**

54 Título: **Nuevos derivados de (6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-amida, su preparación y su utilización farmacéutica como inhibidores de fosforilación de AKT**

30 Prioridad:

02.07.2009 FR 0903239
10.09.2009 US 241100 P
09.10.2009 FR 0957070

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.05.2014

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

CARRY, JEAN-CHRISTOPHE;
CERTAL, VICTOR;
HALLEY, FRANK;
KARLSSON, KARL ANDREAS;
SCHIO, LAURENT y
THOMPSON, FABIENNE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 464 125 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).

DESCRIPCION

Nuevos derivados de (6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-amida, su preparación y su utilización farmacéutica como inhibidores de fosforilación de AKT

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

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

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

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

20 La inhibición y la regulación de la vía PI3K/AKT/mTOR constituye principalmente un nuevo y potente mecanismo de acción para el tratamiento de un gran número de enfermedades cancerosas incluyendo los tumores sólidos y líquidos. Dichas afecciones que pueden tratar los productos de la presente solicitud son los tumores humanos sólidos o líquidos.

Papel de la vía PI3K/AKT/mTOR

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

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

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

35 • las mutaciones activadoras de PIK3CA están presentes en 15-30% de los cánceres de colon, de mama, del endometrio, del hígado, de ovario y de la próstata (TL Yuan y LC Cantley, Oncogene, 2008, 27:5497; Y. Samuels et al. Science, 2004, 304:554; KE. Bachman et al. Cancer Biol Ther, 2004, 3:772; DA Levine et al. Clin Canc Res. 2005, 11:2875; C. Hartmann et al. Acta Neuropathol. 2005, 109:639).

• las amplificaciones, mutaciones activadoras y sobreexpresiones de RTK tales como EGFR y HER2 en los cánceres de cerebro, de mama y de pulmón (NSCLC)

40 • la amplificación y la sobreexpresión activadora de AKT en los cánceres de cerebro, de pulmón (NSCLC), de mama, de riñón, de ovario y de páncreas (Testa JR. y Bellacosa A., Proct. Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98:10983; Cheng et al., Proct. Natl. Acad. Sci. USA 1992, 89: 9267; Bellacosa et al., Int. J. Cancer, 1995, 64:280; Cheng et al., Proct. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93:3636; Yuan et al., Oncogene, 2000, 19:2324).

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

- la deleción de PTEN en 50% de los cánceres de pulmón (NSCLC), de hígado, de riñón, de la próstata, de mama, de cerebro, de páncreas, del endometrio y de colon (Maxwell GL et al. Canc. Res. 1998, 58 : 2500 ; Zhou X-P et al. Amer. J. Pathol., 2002, 161 :439 ; Endersby R & Baker SJ, Oncogene, 2008, 27 :5416 ; Li et al. Science, 1997, 275:1943; Steack PA et al., Nat. Genet., 1997, 15 :356)

50 o las mutaciones de TSC1/2 en más de 50% de las esclerosis tuberosas

- las mutaciones o deleciones de LKB1 (o STK11) que predisponen a los cánceres del tracto gastro-intestinal y al cáncer de páncreas y que se encuentran en particular en 10-38% de los adenocarcinomas de pulmón (Shah U. et al. Cancer Res. 2008, 68:3562)

5 - las modificaciones de PML principalmente por translocación en los tumores humanos (Gurrieri C et al, J. Natl Cancer Inst. 2004, 96:269).

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

Papel de AKT

10 AKT (proteína quinasa B ; PKB) es una serina-treonina quinasa que ocupa un lugar central en una de las principales vías de señalización celular, la vía PI3K/AKT. AKT está implicada principalmente en el crecimiento, proliferación y supervivencia de las células tumorales. La activación de AKT se hace en dos etapas (i) por fosforilación de la treonina 308 (P-T308) por PDK1 y (2) por fosforilación de la serina 473 (P-S473) por mTORC2 (o complejo mTOR-Rictor), lo que resulta en una activación total. AKT a su vez regula un gran número de proteínas como mTOR (diana de mamíferos de Rapamicina), BAD, GSK3, p21, p27, FOXO o FKHRL1 (Manning BD & Cantley LC, Cell, 2007 15 129 :1261). La activación de AKT estimula la internalización de los nutrientes, lo que desencadena un proceso de metabolización anabólica que mantiene el crecimiento y la proliferación celular. En particular, AKT controla el inicio de la síntesis proteica a través de una cascada de interacciones que procede mediante TSC1/2 (complejo de esclerosis tuberosa), Rheb, y TOR para desembocar en dos dianas críticas de la vía de señalización, p70S6K y 4EBP. AKT induce igualmente una fosforilación inhibidora del factor de transcripción Forkhead y la inactivación de GSK3β que dan lugar a la inhibición de la apoptosis y a la progresión del ciclo celular (Franke TF, Oncogene, 2008, 27 :6473). AKT es, por lo tanto, una diana para la terapia anticancerosa y la inhibición de la activación de AKT por la inhibición de su fosforilación puede inducir la apoptosis de las células malignas y por lo mismo presentar un tratamiento para el cáncer.

Los receptores con actividad tirosina quinasa como IGF1R

25 Los niveles anormalmente elevados de la actividad proteína quinasa se han implicado en numerosas enfermedades que resultan de funciones celulares anormales. Esto puede provenir bien directa o bien indirectamente, de una disfunción de los mecanismos de control de la actividad quinasa, asociada por ejemplo a una mutación, una sobreexpresión o una activación inapropiada de la enzima, o de una sobre o subproducción de citoquinas o de los factores de crecimiento, igualmente implicados en la transducción de las señales anteriores o posteriores a las 30 quinastas. En todos estos casos, una inhibición selectiva de la acción de las quinastas permite esperar un efecto beneficioso.

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

40 Varios informes clínicos subrayan la importante función de la vía IGF-I en el desarrollo de los cánceres humanos : IGF-I-R se encuentra a menudo sobreexpresado en numerosos tipos de tumores (mama, colon, pulmón, sarcoma, próstata, mieloma múltiple) y su presencia se asocia a menudo a un fenotipo más agresivo.

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

45 Además, se ha documentado extensamente que IGF-I-R es necesario para establecer y mantener el fenotipo transformado tanto in vitro como in vivo [Baserga R., Exp. Cell. Res., 1999, 253, páginas 1-6]. La actividad quinasa de IGF-I-R es esencial para la actividad de transformación de varios oncogenes: EGFR, PDGFR, el antígeno T grande del virus SV40, Ras activado, Raf y v-Src. La expresión de IGF-I-R en los fibroblastos normales induce un fenotipo neoplásico, que puede conllevar a continuación la formación de un tumor in vivo. La expresión de IGF-I-R desempeña una función importante en el crecimiento independiente del sustrato. Se ha mostrado igualmente que IGF-I-R es un protector de la apoptosis inducida por quimioterapia, radiación y apoptosis inducida por citoquinas. 50 Además, la inhibición del IGF-I-R endógena por un dominante negativo, la formación de una triple hélice o la expresión de un antisentido provoca una supresión de la actividad transformadora in vitro y la disminución del crecimiento de tumores en los modelos animales.

PDK1

55 La proteína quinasa-1 dependiente de 3'-fosfoinosítidos (PDK1) es uno de los componentes esenciales de la vía de señalización PI3K-AKT. Es una serina-treonina (Ser/Thr) quinasa cuyo papel es fosforilar y activar otras Ser/Thr quinastas de la familia de las AGC implicadas en el control del crecimiento, proliferación y supervivencia celulares y

en la regulación del metabolismo. Estas quinasas incluyen la proteína quinasa B (PKB o AKT), SGK (o quinasa regulada por suero y glucocorticoides), RSK (o quinasa ribosomal S6 p90), p70S6K (o quinasa ribosomal S6 p70) así como diversas isoformas de la proteína quinasa C (PKC) (Vanhaesebroeck B. & Alessi DR., Biochem J, 2000, 346:561). Uno de los papeles clave de PDK1 es, por lo tanto, la activación de AKT : en presencia de PIP3, el segundo mensajero generado por PI3K, PDK-1 se recluta en la membrana plasmática a través de su dominio PH (homología con plekstrina) y fosforila AKT en la treonina 308 situada en el bucle de activación, una modificación esencial de la activación de AKT. PDK1 se expresa de forma ubicua y es una quinasa constitutivamente activa. PDK1 es un elemento clave en la vía de señalización PI3K/AKT para la regulación de procesos clave en la tumorigenesis como la proliferación y la supervivencia celular. Como esta vía está activada en más de 50% de los cánceres humanos, PDK1 representa una diana para la terapia anticancerosa. La inhibición de PDK1 debería resultar en una inhibición eficaz de la proliferación y de la supervivencia de las células cancerosas y, por lo tanto, aportar un beneficio terapéutico para los cánceres humanos (Bayascas JR, Cell cycle, 2008, 7 :2978 ; Peifer C. & Alessi DR, ChemMedChem, 2008, 3 :1810).

Las fosfoinosítidos-3 quinasas (PI3K)

La lípido quinasa PI3K es una diana importante en esta vía de señalización para la oncología. Las PI3K de la clase I se dividen en clase Ia (PI3K α , β , δ) activada por los receptores con actividad tirosina quinasa (RTK), los receptores acoplados a las proteínas G (GPCR), las GTPasas de la familia Rho, p21-Ras y en clase Ib (PI3K γ) activada por los GPCR y por p21-Ras. Las PI3Ks de la clase Ia son heterodímeros que consisten en una subunidad catalítica p110 α , β o δ y una subunidad reguladora p85 o p55. La clase Ib (p110 γ) es monomérica. Las PI3K de la clase I son lípidos/proteínas quinasas que se activan por los RTK, los GPCR o Ras después de reclutamiento en la membrana. Estas PI3Ks de la clase I fosforilan el fosfatidilinositol-4,5-difosfato (PIP2) en la posición 3 del inositol para dar el fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3), segundo mensajero clave de esta vía de señalización. A su vez, PIP3 recluta AKT y PDK1 a la membrana donde se fijan por su dominio homólogo a la pleckstrine (dominio PH), conduciendo a la activación de AKT por fosforilación de PDK1 sobre la treonina 308. AKT fosforila numerosos sustratos, jugando así un papel clave en numerosos procesos que desembocan en la transformación celular como la proliferación, el crecimiento y la supervivencia celular, así como la angiogénesis.

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

Los derivados morfolinopirimidinonas inhibidores de quinasas son conocidos por el experto en la materia.

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

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

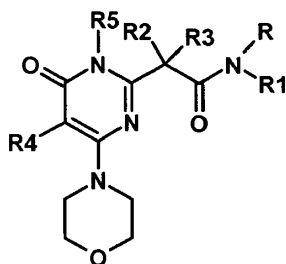
Las solicitudes WO2006/109081, WO2006/109084 y WO2006/126010 describen productos inhibidores de DNA-PK útiles para el tratamiento de los cánceres deficientes en ATM. Estos productos son pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas que se diferencian de los productos de la presente invención por su carácter enteramente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

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

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

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

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



en la que :

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

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

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

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

15 R representa un átomo de hidrógeno o bien forma con R1 un ciclo de 5 o 6 eslabones saturado o parcialmente o totalmente insaturado condensado a un resto arilo o heteroarilo y que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos distintos elegido(s) entre O, S, N, NH y Nalk, estando este radical bicíclico opcionalmente sustituido con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales CO-NH2, hidroxilo, alquilo y alcoxi; estando este último radical alquilo él mismo sustituido opcionalmente con un radical hidroxilo, alcoxi, NH2, NHalk o N(alk)2 ;

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

R4 representa un átomo de hidrógeno;

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

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

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

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

Rz representa los valores de Ry a excepción de hidrógeno ;

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

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

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

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

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

• bien R forma con R1 un ciclo de 5 ó 6 eslabones saturado o parcialmente o totalmente insaturado fusionado a un resto arilo o heteroarilo y que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos más elegido(s) entre O, S, N, NH y Nalk, estando este radical bicíclico sustituido opcionalmente tal como se ha definido anteriormente o se define más adelante,

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

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

15 La presente invención tiene así como objeto los productos de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente en la que:

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

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

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

R representa un átomo de hidrógeno o bien forma con R1

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

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

R4 representa un átomo de hidrógeno;

35 R5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

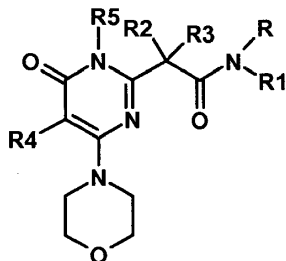
NRxRy es tal que Rx representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y Ry representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo; bien Rx y Ry forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos más elegido(s)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

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

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

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

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



en la que :

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

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

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

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

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

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

R4 representa un átomo de hidrógeno;

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

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

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

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

Rz representa los valores de Ry a excepción de hidrógeno ;

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

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

En los productos de fórmula (I) :

- 5 • el término radical alquilo (o Alk) designa los radicales, lineales y, llegado el caso, ramificados, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo e igualmente heptilo, octilo, nonilo y decilo, así como sus isómeros de posición lineales o ramificados. Se prefieren los radicales alquilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono y más particularmente los radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono de la lista anterior ;
 - el término radical alcoxi designa los radicales lineales y, llegado el caso, ramificados, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi lineal, secundario o terciario, pentoxi o hexoxi, así como sus isómeros de posición lineales o ramificados: se prefieren los radicales alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono de la lista anterior ;
 - 10 • el término radical alquiltio designa los radicales lineales y, llegado el caso, ramificados, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio lineal, secundario o terciario, pentiltio o hexiltio, así como sus isómeros de posición lineales o ramificados: se prefieren los radicales alquiltio que contienen de 1 a 4 átomos de carbono de la lista anterior ;
 - el término átomo de halógeno designa los átomos de cloro, bromo, yodo o flúor y preferiblemente el átomo de cloro, bromo o flúor.
 - 15 • el término radical cicloalquilo designa un radical carbocíclico saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono y designa así principalmente los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y muy particularmente los radicales ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo ;
 - en el radical -O-cicloalquilo, cicloalquilo es tal como se ha definido anteriormente ;
 - 20 • el término radical heterocicloalquilo designa así un radical carbocíclico monocíclico o bicíclico, que contiene de 3 a 10 miembros, interrumpido por uno o varios heteroátomos, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre: se pueden citar, por ejemplo, los radicales morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolino, aziridilo, azetidilo, piperacinilo, piperidilo, homopiperacinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, oxodihidropiridacinilo, o también oxetanilo estando todos estos radicales
 - 25 sustituidos opcionalmente ; se pueden citar principalmente los radicales morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo, piperacinilo, piperidilo, homopiperacinilo o también pirrolidinilo,
 - los términos arilo y heteroarilo designan los radicales insaturados o parcialmente insaturados, respectivamente carbocíclicos y heterocíclicos, monocíclicos o bicíclicos, que contienen como máximo 12 eslabones, que pueden contener opcionalmente un eslabón -C(O), conteniendo los radicales heterocíclicos uno o varios
 - 30 heteroátomos idénticos o diferentes elegidos entre O, N, o S, estando N, llegado el caso, sustituido opcionalmente;
- el término radical arilo designa así los radicales monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 eslabones tales como, por ejemplo, los radicales fenilo, naftilo, bifenilo, indenilo, fluorenilo y antraceno, más particularmente los radicales fenilo y naftilo y aún más particularmente el radical fenilo. Se puede indicar que un radical carbocíclico que contiene un eslabón -C(O) es, por ejemplo, el radical tetralona;
- 35 el término radical heteroarilo designa así los radicales monocíclicos o bicíclicos que contienen de 5 a 12 eslabones : los radicales heteroarilo monocíclicos tales como, por ejemplo, los radicales tienilo tal como 2-tienilo y 3-tienilo, furilo tal como 2-furilo, 3-furilo, piranilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo tal como 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diazolilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo tal como 3 ó 4-isoxazolilo, furazanilo, tetrazolilo libre o salificado, estando todos
 - 40 estos radicales sustituidos opcionalmente, y entre ellos más particularmente los radicales tienilo tal como 2-tienilo y 3-tienilo, tiazolilo, furilo tal como 2-furilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, piridazinilo, estando estos radicales sustituidos opcionalmente ; los radicales heteroarilo bicíclicos tales como, por ejemplo, los radicales benzotienilo (benzotiofeno) tal como 3-benzotienilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroquinolilo, quinolona, tetralona, adamantilo, benzofurilo, isobenzofurilo, dihidrobenzofurano,
 - 45 etilendioxfenilo, tiantrenilo, benzopirrolilo, bencimidazolilo, benzoxacinilo, benzoxazolilo, tionaftilo, indolilo, dihidroindolilo, azaindolilo, indazolilo, purinilo, tienopirazolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, dihidrofuropirazolilo, dihidropirrolpiridilo, tetrahidropirrolpirazolilo, oxotetrahidropirrolpirazolilo, tetrahidropiranopirazolilo, tetrahidropiridinopirazolilo u oxodihidropiridino-pirazolilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente ;
 - 50 Como ejemplos de radicales heteroarilos o bicíclicos, se pueden citar más particularmente los radicales pirimidinilo, piridilo, pirrolilo, azaindolilo, indazolilo o pirazolilo, benzotiazolilo o bencimidazolilo sustituidos opcionalmente con uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes como se ha indicado anteriormente.

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

- entre los compuestos de salificación, las bases minerales tales como, por ejemplo, un equivalente de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o amonio o las bases orgánicas tales como, por ejemplo, metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-dimetiletanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, etanolamina, piridina, picolina, dicitclohexilamina, morfolina, bencilamina, procaína, lisina, arginina, histidina, N-metilglucamina,
- 5 • entre los compuestos de esterificación, radicales alquilo para formar grupos alcoxicarbonilo, tales como, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, pudiendo estar estos radicales alquilo sustituidos con radicales elegidos, por ejemplo, entre los átomos de halógeno, radicales hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquiltio, amino o arilo, como por ejemplo, en los grupos clorometilo, hidroxipropilo, metoximetilo, propioniloximetilo, metiltiometilo, dimetilaminoetilo, bencilo o fenetilo.
- 10 Las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos de productos de fórmula (I) pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, acético, trifluoroacético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, ascórbico, los ácidos alcanomonosulfónicos, tales como por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico, los ácidos alcanodisulfónicos, tales como, por ejemplo, ácido metanodisulfónico, ácido alfa,beta-etanodisulfónico, los ácidos arilmonosulfónicos tales como ácido bencenosulfónico y ácidos arildisulfónicos.

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

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

R1 representa un radical fenilo, piridina, tienilo, benzoxazol-4-ilo e indazol-6-ilo, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales CN, nitro, -COOH, -COOalk, -NRxRy, alcoxi, alquilo, alquino y cicloalquilo ;

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

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

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

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

R4 representa un átomo de hidrógeno;

R5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

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

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

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

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

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

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

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

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

- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-fenilacetamida
- 10 • N-(4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-[3-(dimetilamino)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2,4-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3,4-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 15 • 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(tiofen-3-il)acetamida
- N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 20 • N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3,5-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(4-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 25 • 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida
- N-(3-bromofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-[3-(2-metilpropan-2-il)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)benzoato de metilo
- ácido 3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)benzoico
- 30 • 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(propan-2-il)fenil]acetamida
- N-(3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(1H-indazol-6-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-cianofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 35 • N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida

ES 2 464 125 T3

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

ES 2 464 125 T3

- N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- ácido 2-fluoro-5-([4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil)amino)benzoico
- N-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 5 • N-(4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-bromofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[1-etil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(4-fluorofenil)acetamida
- N-(1H-indol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 10 • N-(4-fluorofenil)-3-metil-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]butanamida
- N-[4-fluoro-3-(metoximetil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(4-fluoro-3-yodofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]acetamida
- N-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 15 • 2,2-difluoro-N-(4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3,4-difluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 20 • N-(3-ciclopropilfenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(1-benzofur-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-fenilacetamida
- N-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 25 • N-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- N-(3-etinil-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[2-(4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 30 • 2-[2-(4,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- N-(4-Fluoro-3-yodo-fenil)-2-(1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetamida
- 2-[2-(4,5-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

ES 2 464 125 T3

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

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

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

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

- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-fenilacetamida
- 30 • N-(4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-[3-(dimetilamino)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2,4-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3,4-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 35 • 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(tiofen-3-il)acetamida

ES 2 464 125 T3

- N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 5 • N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3,5-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(4-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 10 • 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida
- N-(3-bromofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-[3-(2-metilpropan-2-il)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 3-([4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil)amino)benzoato de metilo
- ácido 3-([4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil)amino)benzoico
- 15 • 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(propan-2-il)fenil]acetamida
- N-(3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(1H-indazol-6-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-cianofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 20 • N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(piridin-3-il)acetamida
- N-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 25 • N-(3-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)acetamida
- N-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-ciclopropilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 30 • N-(2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]propanamida
- N-(2,3-dimetilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida

ES 2 464 125 T3

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

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

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

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

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

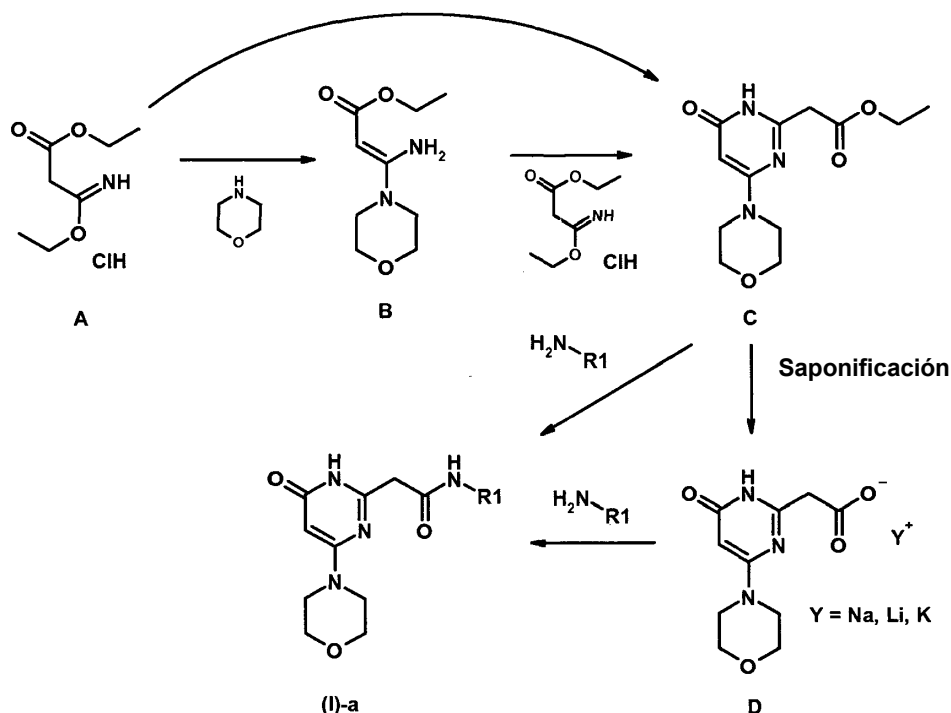
Preparación de compuestos de fórmula (I)

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

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

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

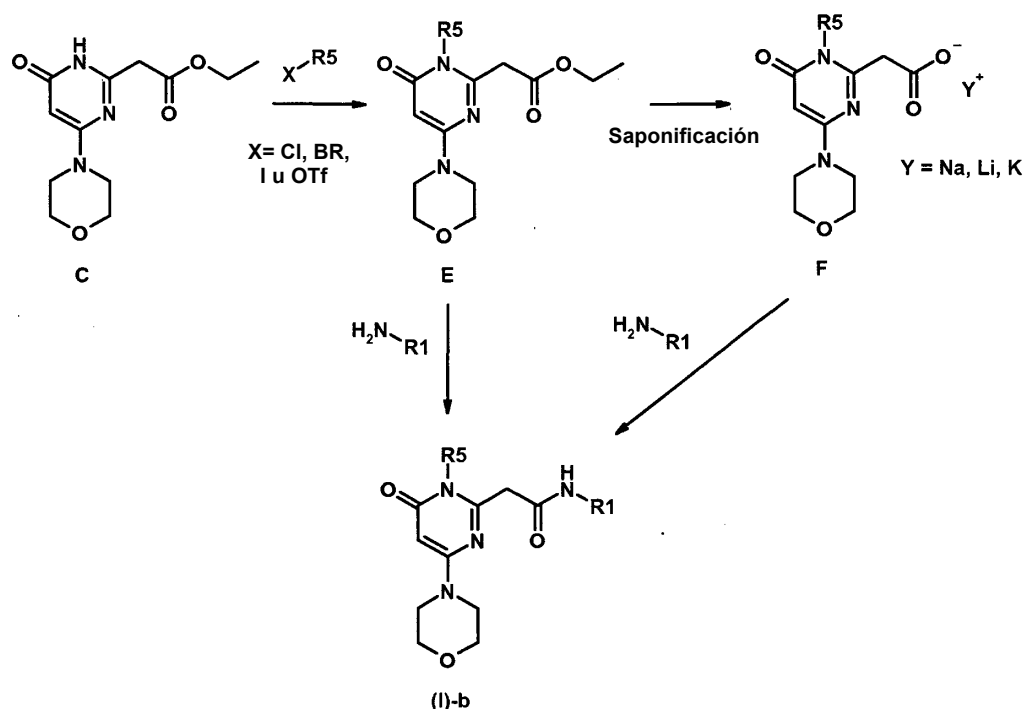
Esquema General 1A:



En el Esquema General 1A :

- 5 La cetena aminal B puede obtenerse a partir del imino-éter A o de su tautómero amino-acrilato comercial, por reacción con morfolina en un disolvente tal como etanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente, según el procedimiento descrito por Landwehr J. et al. en J. Med. Chem. 2006, 49, 4327-4332.
- 10 El éster C puede obtenerse por reacción de la cetena aminal B con el imino-éter A, o su tautómero amino-acrilato, en un disolvente tal como etanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente.
- 15 Alternativamente, el éster C puede obtenerse por reacción « one-pot » entre la morfolina y un exceso (por ejemplo 3 equivalentes) de imino-éter A (o de su tautómero amino-acrilato), en un disolvente tal como etanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente.
- 20 El carboxilato D puede obtenerse por hidrólisis del éster C en presencia de una base tal como sosa o litina, en un disolvente tal como tetrahidrofurano o metanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C
- 25 Las amidas (I)-a pueden obtenerse a partir del carboxilato D por condensación de una amina R₁-NH₂ en presencia de un agente de acoplamiento peptídico tal como, por ejemplo, EDCI (etil dimetilaminopropilo carbodiimida), DMT-MM [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,2,3-triazin-2-il) 4-metilmorfolinio], BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi trisdimetilamino fosfonio], PyBOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris pirrolidino fosfonio], PyBROP [hexafluorofosfato de bromo tris-pirrolidino fosfonio], HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] o una mezcla HOBT/EDCI [hidroxibenzotriazol / etil dimetilaminopropilo carbodiimida], en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, piridina, etanol, agua o metanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 50°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kunishima M. et al. en Tetrahedron 2001, 57, 1551-1558.
- Las amidas (I)-a pueden obtenerse igualmente a partir del éster C por reacción de una amina R₁-NH₂ en presencia de un agente tal como trimetil aluminio o tercbutilato de potasio, en un disolvente tal como tolueno, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20°C y 150°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Perreux L. et al. en Tetrahedron 2003 (59) 2185-2189 y por Auzeloux, P et al. en J. Med. Chem. 2000,43 (2), 190-197.

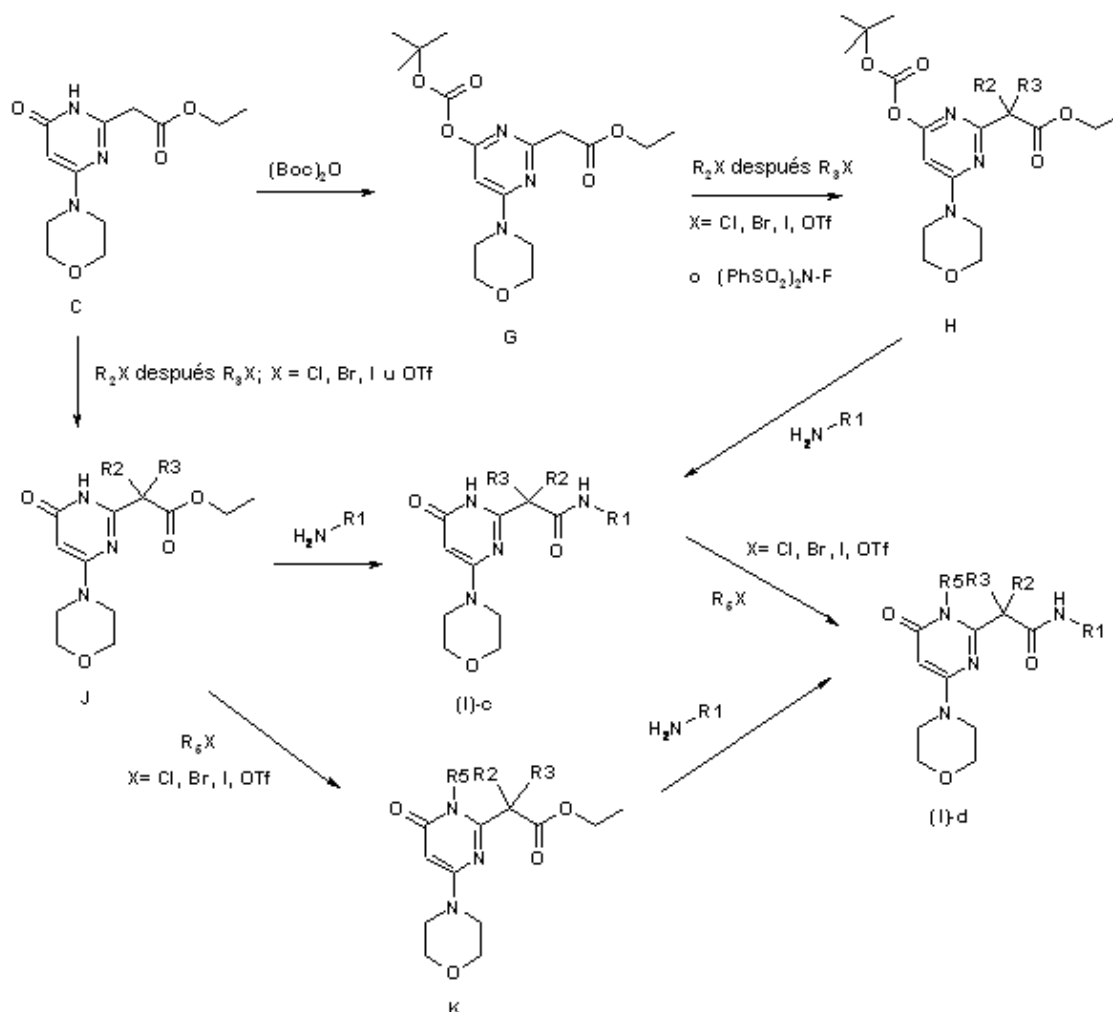
Esquema General 1B :



En el Esquema General 1B :

- 5 Los ésteres E pueden obtenerse a partir del éster C por reacción con un compuesto R5-X (X= Cl, Br, I o triflato), en presencia de una base tal como sosa, tercbutilato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente tal como metanol, etanol o dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, según por ejemplo el procedimiento descrito por Noël D. D'Angelo et al. en J. Med. Chem. 2008, 51, 5766—5779.
- 10 Los carboxilatos F pueden obtenerse por hidrólisis de los ésteres E, en presencia de una base tal como sosa o litina, en un disolvente tal como tetrahidrofurano o metanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C
- 15 Las amidas (I)-b pueden obtenerse a partir de los carboxilatos F por condensación de una amina R1-NH2 en presencia de un agente de acoplamiento peptídico tal como, por ejemplo, EDCI (etil dimetilaminopropilo carbodiimida), DMT-MM [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,2,3-triazin-2-il) 4-metilmorfolinio], BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris- dimetilamino fosfonio], PyBOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris-pirrolidino fosfonio], PyBROP [hexafluorofosfato de bromo tris-pirrolidino fosfonio], HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio]] o una mezcla HOBT/EDCI [hidroxibenzotriazol / etil dimetilaminopropilo carbodiimida], en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, piridina, etanol, agua o metanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 50°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kunishima M. et al. en Tetrahedron 2001, 57, 1551-1558.
- 20 Las amidas (I)-b pueden obtenerse igualmente a partir de los ésteres E por reacción de una amina R1-NH2, en presencia de un agente tal como trimetil aluminio, en un disolvente tal como tolueno, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente, como por ejemplo en las condiciones descritas por Auzeloux, P et al. en J. Med. Chem. 2000,43 (2), 190-197.

Esquema General 1C :



En el Esquema General 1C :

- 5 el éster G puede obtenerse a partir del éster C por reacción con (Boc)₂O (dicarbonato de tercbutilo), en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, dioxano, acetonitrilo o diclorometano, en presencia de una base como por ejemplo, hidruro de sodio, trietilamina, la N,N-diisopropiletilamina o piridina, a una temperatura comprendida entre 0°C y 60°C, según por ejemplo el procedimiento descrito por Hioki K. et al. *Synthesis* 2006, 12, 1931-1933
- 10 Los productos H pueden obtenerse a partir del éster G por reacción con R₂-X y opcionalmente con R₃-X (X= Cl, Br, I u OTf y R₂ y R₃ son grupos alquilo), en presencia de una base tal como sosa, tercbutilato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente tal como metanol, etanol o dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C, según por ejemplo el procedimiento descrito por Noël D. D'Angelo et al. en *J. Med. Chem.* 2008, 51, 5766—5779.
- 15 El producto H en el que R₂ = R₃ = F puede obtenerse por reacción del producto G con N-fluorobencenosulfonimida, en presencia de una base tal como sal de potasio de hexametil-disililazano, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre -78°C y 20°C, según por ejemplo el procedimiento descrito por Christopher S. Burgey et al. en *J. Med. Chem.* 2003, 46, 461-473.
- Los ésteres J en los que los grupos R₂ y R₃ son radicales alquilo pueden obtenerse a partir del éster C de la misma forma que los productos H, en presencia de una base tal como butillitio, hidruro de sodio, tercbutilato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C.
- 20 Las amidas (I)-c pueden obtenerse a partir de los ésteres H o J por reacción de una amina R₁-NH₂, en presencia de un agente tal como trimetil aluminio, en un disolvente tal como tolueno, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente, como por ejemplo en las condiciones descritas por Auzeloux, P et al. en *J. Med. Chem.* 2000,43 (2), 190-197.

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

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

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

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

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

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

- 20 • los grupos hidroxilo pueden protegerse, por ejemplo, con radicales alquilo tales como terc-butilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, metoximetilo, tetrahidropirano, bencilo o acetilo,
- los grupos amino pueden protegerse, por ejemplo, con radicales acetilo, tritilo, bencilo, terc-butoxicarbonilo, BOC, benciloxicarbonilo, ftalimido u otros radicales conocidos en la química de los péptidos.

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

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

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

- a) una reacción de esterificación de la función ácido,
- b) una reacción de saponificación de la función éster en función ácido,
- c) una reacción de reducción de la función carboxi libre o esterificado en función alcohol,
- 35 d) una reacción de transformación de la función alcoxi en función hidroxilo, o también de la función hidroxilo en función alcoxi,
- e) una reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden llevar las funciones reactivas protegidas,
- f) una reacción de salificación con un ácido mineral u orgánico o con una base para obtener la sal correspondiente,
- g) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas en productos desdoblados,
- 40 estando dichos productos de fórmula (I) así obtenidos en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

Las reacciones a) a g) se pueden realizar en las condiciones habituales conocidas por el experto en la materia tales como, por ejemplo, las indicadas a continuación.

- 45 a) Los productos descritos anteriormente pueden, si se desea, ser objeto sobre las funciones carboxi opcionales, de reacciones de esterificación que pueden realizarse según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica.

b) Las transformaciones opcionales de las funciones éster en función ácido de los productos descritos anteriormente pueden realizarse, si se desea, en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica, principalmente

por hidrólisis ácida o alcalina, por ejemplo con sosa o potasa en medio alcohólico tal como, por ejemplo, en metanol o también con ácido clorhídrico o sulfúrico.

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

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

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

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

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

El grupo ftalimido se puede eliminar con hidrazina.

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

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

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

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

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

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

40 La invención tiene muy particularmente por objeto, como medicamentos, los productos que responden a las fórmulas siguientes :

- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-fenilacetamida
- N-(4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 45 • N-[3-(dimetilamino)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2,4-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3,4-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(tiofen-3-il)acetamida

ES 2 464 125 T3

- N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 5 • N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3,5-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(4-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 10 • 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida
- N-(3-bromofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-[3-(2-metilpropan-2-il)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 3-([4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil)amino)benzoato de metilo
- ácido 3-([4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil)amino)benzoico
- 15 • 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(propan-2-il)fenil]acetamida
- N-(3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(1H-indazol-6-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-cianofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 20 • N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(piridin-3-il)acetamida
- N-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 25 • N-(3-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)acetamida
- N-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-ciclopropilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 30 • N-(2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]propanamida
- N-(2,3-dimetilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida

ES 2 464 125 T3

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

ES 2 464 125 T3

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

ES 2 464 125 T3

- 2-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[2-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]fenil]acetamida
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]acetamida
- 5 • 3-metil-2-[2-(4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-(2-{3-[(dimetilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(4-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 10 • 3-metil-2-[2-(3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[2-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(4-etoxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 1-[[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxamida
- 3-metil-2-[2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 15 • 2-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(3S)-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(3R)-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(5,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(4,5-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 20 • 2-[2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- N-(1-benzotiofen-4-il)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[2-(5-cloro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[4-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- N-[4-fluoro-2-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 25 • 2-[2-(5-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 2-[2-(4-Bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 2-(2-{(3S)-3-[(dimetilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-(2-{(3R)-3-[(dimetilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- N-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 30 • N-(1H-bencimidazol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-hidroxi-3-([4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil)amino)benzoato de metilo
- 2-[2-(4-Metoxi-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- N-(3-bromo-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida

- 5-fluoro-2-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)benzoato de metilo
- 2-(2-{3-[(dietilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(2,3-dihidro-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(5,6-Difluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 5 • 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-il)acetamida
- 2-[2-(8-cloro-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- N-(2-hidroxi-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2-hidroxi-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-ciano-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 10 • N-[2-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

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

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

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

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

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

- 25 Estas composiciones pueden ser sólidas o líquidas y pueden presentarse en todas las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana como, por ejemplo, comprimidos simples o grageados, píldoras, tabletas, cápsulas, gotas, granulados, preparaciones inyectables, pomadas, cremas o geles ; dichas composiciones se preparan según los métodos habituales. El principio activo puede incorporarse a los excipientes empleados habitualmente en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no acuosos, grasas de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes y conservantes.
- 30

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

Dicho medicamento puede estar destinado especialmente para el tratamiento o a la prevención de una enfermedad en un mamífero.

- 35 Se describe igualmente la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se define anteriormente para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de enfermedades asociadas a una proliferación no controlada.

- 40 La presente invención tiene así muy particularmente por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de enfermedades en oncología y principalmente destinado al tratamiento de cánceres.

- 45 Entre estos cánceres, se interesa en el tratamiento de tumores sólidos o líquidos, en el tratamiento de cánceres resistentes a agentes citotóxicos. Los productos de la presente invención citados pueden particularmente utilizarse para el tratamiento de tumores primarios y/o de metástasis , en particular en los cánceres gástricos, hepáticos, renales, de ovario, del colon, de la próstata, del endometrio, de pulmón (NSCLC y SCLC), glioblastomas, cánceres de tiroides, de vesícula, de mama, en melanoma, en tumores hematopoyéticos linfoides o mieloides, en sarcomas, en cánceres de cerebro, de laringe, del sistema linfático, cánceres de los huesos y del páncreas, en hamartomas.

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

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

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

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

- 10 Los presente invención tiene por lo tanto por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente para su utilización para el tratamiento de tumores primarios y/o de metástasis en particular en los cánceres gástricos, hepáticos, renales, de ovario, de colon, de la próstata, del endometrio, de pulmón (NSCLC y SCLC), los glioblastomas, los cánceres de tiroides, de la vejiga, de mama, en el melanoma, en los tumores hematopoyéticos linfoides o mieloides, en los sarcomas, en los cánceres de cerebro, de laringe, del sistema linfático, cánceres de huesos y de páncreas, en los hamartomas.

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

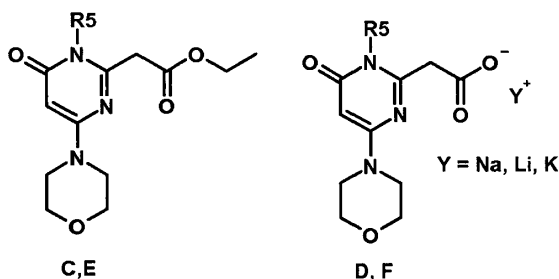
Dichos medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres pueden utilizarse solos o en asociación.

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

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

Dichos agentes terapéuticos pueden ser los agentes antitumorales utilizados habitualmente.

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



25

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

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

Parte experimental

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

El horno de microondas utilizado es un aparato Biotage, Initiator™ 2.0, 400W máx, 2450 MHz.

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

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

Método A :

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

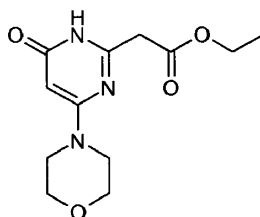
40

Método B :

- Aparato WATERS ZQ ; Ionización : electropulverización en modo positivo y/o negativo (ES+/-) ; Condiciones cromatográficas : Columna : XBridge C18 2,5 μm - 3 x 50 mm; Disolventes : A: H₂O (ácido fórmico al 0,1 %) B : CH₃CN (ácido fórmico al 0,1 %) ; Temperatura de la columna : 70°C ; Caudal : 0,9 ml/min ; Gradiente (7 min) : de 5% a 100 % de B en 5,3 min ; 5,5 min : 100% de B ; 6,3 min : 5% de B; Tiempo de retención = Tr (min).

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

Etapa 1 :



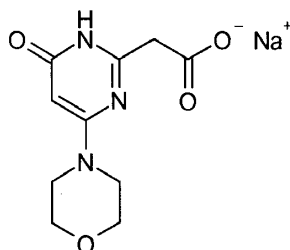
- 10 A una disolución de 25 g de morfolina en 400 mL de etanol calentada a 95 °C se añaden 168,5 mL de hidrocloruro de 3-etoxi-3-iminopropanoato de etilo y 155 mL de N,N-diisopropiletilamina en 200 mL de etanol. La mezcla de reacción se calienta a 95°C durante 30 horas y se deja que vuelva a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra sobre vidrio fritado, se lava con 500 mL de etanol, 2 veces con 500 mL de agua y finalmente con 500 mL de éter etílico. El sólido se seca en vacío para proporcionar 35 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :
- 15 Espectro RMN 1H (400MHz) : 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); 3,38 a 3,44 (m, 4 H); 3,56 (s, 2H); 3,61 (dd, J = 4,0 y 5,7 Hz, 4 H); 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 11,69 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,48;

[M+H]⁺ : m/z 268 ; [M-H]⁻ : m/z 266

- 20 Etapa 2:



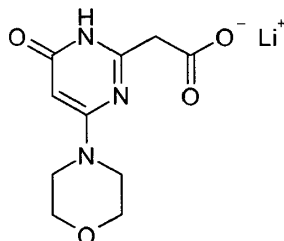
- 25 A una disolución de 10 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparada en la etapa 1 del ejemplo 1 en 300 mL de tetrahidrofurano, se añaden 18,7 mL de sosa 2M. Se agita la mezcla de reacción durante 48 horas a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra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

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

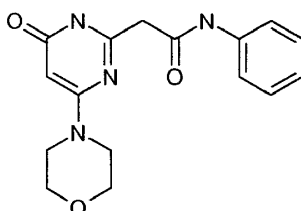
Espectrometría de Masas : método A

- 30 Tiempo de retención Tr (min) = 0,29;

[M+H]⁺ : m/z 240 ; [M-H]⁻ : m/z 238

Etapa 2':

5 A una disolución de 2 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparada en la etapa 1 del ejemplo 1 en 75 mL de metanol, se añaden 7,5 mL de agua y 197 mg de hidróxido de litio. Después de 48 horas de agitación a temperatura ambiente, se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se añaden 50 mL de agua. La fase acuosa se lava con acetato de etilo y se liofiliza. Se obtienen 1,73 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de litio en forma de sólido blanco, cuyas características son similares al producto de la etapa 2.

Etapa 3 :

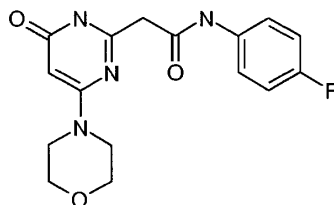
10 A una disolución de 200 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 en 3 mL de N,N-dimetilformamida se añaden 370 mg de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato, 113 mg de 1-hidroxibenzotriazol y 0,140 mL de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

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

20 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,55;

[M+H]⁺ : m/z 315 ; [M-H]⁻ : m/z 313

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

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

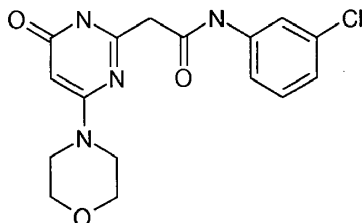
30 Espectro RMN 1H :3,41 (t, J=4,9 Hz, 4 H) ; 3,55 a 3,64 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 7,15 (t, J = 8,9 Hz, 2 H); 7,58 (dd, J = 5,6 y 9,0 Hz, 2 H); 10,20 (s, 1 H); 11,65 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 2,86;

[M+H]⁺ : m/z 333 ; [M-H]⁻ : m/z 331

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



- 5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en la etapa 3 del ejemplo 1 a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de litio obtenido en la etapa 2' del ejemplo 1 y 0,235 mL de 3-clororoanilina en lugar de anilina. Después de purificar por cromatografía en columna de sílice, eluyente : diclorometano/metanol/acetonitrilo 90/5/5, se obtienen 71 mg de N-(3-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida cuyas características son las siguientes:

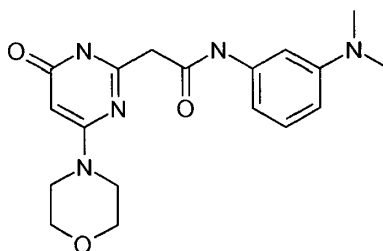
- 10 Espectro RMN 1H :3,42 (d, J=5,1 Hz, 4 H); 3,53 a 3,69 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 7,34 (t, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,42 (dt, J=1,3 y 7,8 Hz, 1 H);7,77 (t, J=2,1 Hz, 1H); 10,34 (s ancho, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 0,68;

[M+H]⁺ : m/z 349 ; [M-H]⁻ : m/z 347

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



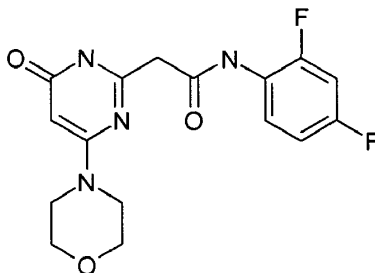
- 20 A una disolución de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 en 4 mL de N,N-dimetilformamida se añaden 0,160 mL de piridina, 240 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 400 mg de N,N-dimetil-m-fenilendiamina.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

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

Espectrometría de Masas : método B

- 30 Tiempo de retención Tr (min) = 0,40;

[M+H]⁺ : m/z 358 ; [M-H]⁻ : m/z 356

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

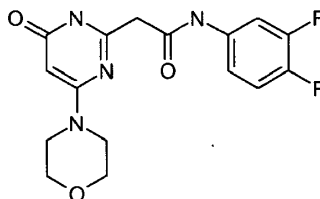
A una disolución de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 en 2 mL de N,N-dimetilformamida se añaden 2,5 mL de piridina, 233 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 400 mg de 2,4-difluoroanilina.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

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

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 0,59;

[M+H]⁺ : m/z 351 ; [M-H]⁻ : m/z 349

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

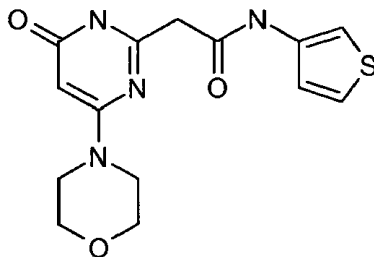
El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 400 mg de 3,4-difluoroanilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 210 mg de N-(3,4-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida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

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

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,64;

[M+H]⁺ : m/z 351 ; [M-H]⁻ : m/z 349

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

El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 400 mg de hidrocloreto de 3-aminotiofeno en lugar de

2,4-difluoroanilina. Se obtienen 252 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(tiofen-3-il)acetamida en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes:

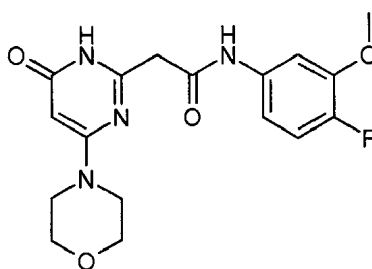
Espectro RMN ¹H :3,41 (t, J=5,0 Hz, 4 H) ; 3,51 a 3,64 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 7,08 (d, J = 5,6 Hz, 1 H); 7,35 a 7,56 (m, 2 H); 10,55 (s ancho, 1 H); 11,64 (s ancho, 1 H)

5 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,52;

[M+H]⁺ : m/z 321 ; [M-H]⁻ : m/z 319

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



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

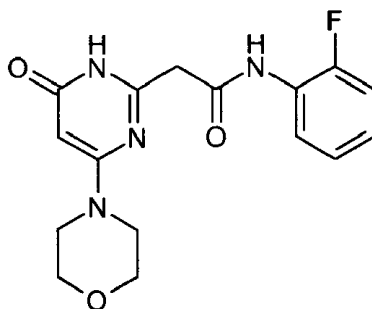
15 Espectro RMN ¹H (400MHz) : 3,41 (t, J = 4,9 Hz, 4 H); 3,56 a 3,62 (m, 6 H); 3,79 (s, 3H); 5,20 (s, 1 H); 7,02 a 7,09 (m, 1 H); 7,10 a 7,17 (m, 1 H); 7,47 (dd, J = 2,4 y 8,1 Hz, 1 H); 10,20 (s, 1 H); 11,64 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,60;

[M+H]⁺ : m/z 363 ; [M-H]⁻ : m/z 361

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



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

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

Espectrometría de Masas : método A

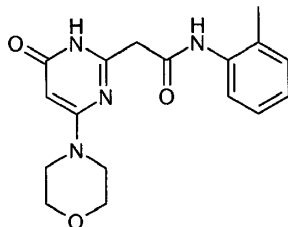
Tiempo de retención Tr (min) = 0,56;

[M+H]⁺ : m/z 333 ; [M-H]⁻ : m/z 331

Pureza : 94 %

Punto de fusión (Kofler) : 279°C

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



5

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

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

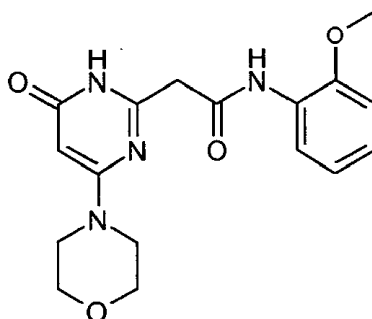
Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 2,81;

[M+H]⁺ : m/z 329 ; [M-H]⁻ : m/z 327

15 Punto de fusión (Kofler) : 194°C

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



20

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

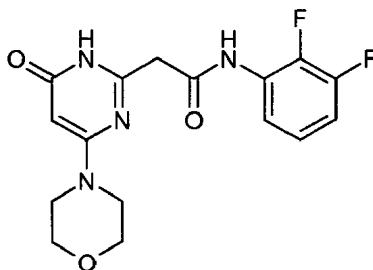
25

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

30 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,59;

[M+H]⁺ : m/z 345 ; [M-H]⁻ : m/z 343

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

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

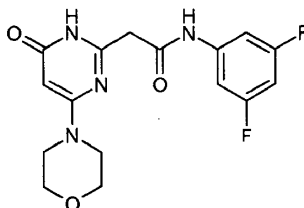
Espectro RMN 1H :3,42 (t, J=5,1 Hz, 4 H) ; 3,61 (t, J = 5.1 Hz, 4 H); 3,69 (s, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 7,18 (t, J = 7,0 Hz, 2 H); 7,69 (s ancho, 1 H); 10,24 (s ancho, 1 H);11,63 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

10 Tiempo de retención Tr (min) = 0,61;

[M+H]⁺ : m/z 351 ; [M-H]⁻ : m/z 349

Punto de fusión (Kofler) : 248°C

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

15 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 9 a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 y 780 mg de 3,5-difluoroanilina en lugar de 2-fluoroanilina. Se obtienen 133 mg de N-(3,5-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

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

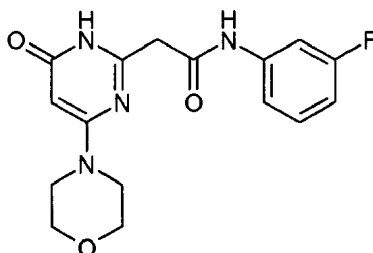
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,66;

[M+H]⁺ : m/z 351 ; [M-H]⁻ : m/z 349

Punto de fusión (Kofler) > 260°C.

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



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 9 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 y 0,90 mL de 3-fluoroanilina en

lugar de 2-fluoroanilina. Se obtienen 160 mg de N-(3-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

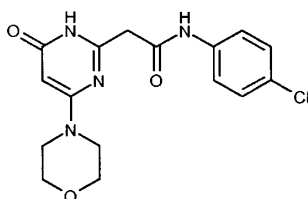
Espectro RMN 1H (400MHz) : 3,42 (d, J = 5,0 Hz, 4 H); 3,57 a 3,62 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 6,89 (t, J = 9,0 Hz, 1 H); 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1 H); 7,31 a 7,40 (m, 1 H); 7,55 (d, J = 12,1 Hz, 1 H); 10,38(s ancho, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)

5 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 2,93;

[M+H]⁺ : m/z 333 ; [M-H]⁻ : m/z 331

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



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

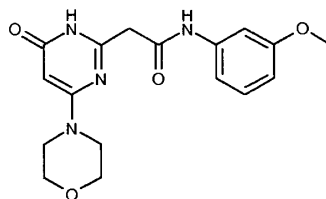
15 Espectro RMN 1H :3,37 a 3,46 (m, J=4,9 Hz, 4 H); 3,51 a 3,66 (m, 6 H); 5,21 (s, 1 H); 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 2 H); 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2 H); 10,34 (s ancho, 1 H); 11,71 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,68;

[M+H]⁺ : m/z 349 ; [M-H]⁻ : m/z 347

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



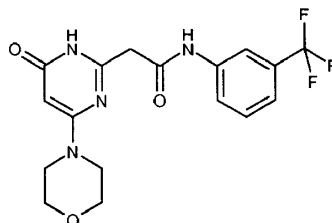
20 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 9 a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 y 1,254 mL de 3-metoxianilina en lugar de 2-fluoroanilina. Se obtienen 56 mg de N-(3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetami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

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

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,58;

30 [M+H]⁺ : m/z 345 ; [M-H]⁻ : m/z 343

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

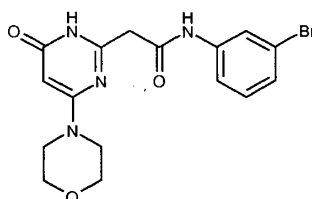
5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 9 a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 y 0,705 mL de 3-(trifluorometil)anilina en lugar de 2-fluoroanilina. Se obtienen 228 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(trifluor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

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

10 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 3,39;

[M+H]⁺ : m/z 383 ; [M-H]⁻ : m/z 381

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

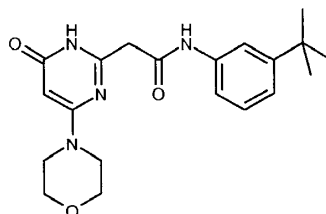
15 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 9 a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 y 0,61 mL de 3-bromoanilina en lugar de 2-fluoroanilina. Se obtienen 105 mg de N-(3-bromofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida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

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

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,70;

[M+H]⁺ : m/z 395 ; [M-H]⁻ : m/z 393

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

25 A una disolución de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 en 10 mL de metanol se añaden 224 mg de 3-(terc-butil)anilina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos y se añaden 442 mg cloruro de hidrato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolin-4-io. Se agita así durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El resto de la evaporación se recoge con 10 mL de agua y 10 mL de acetato de etilo. Se agita durante 30 minutos. El precipitado formado se filtra. Se obtienen así 235 mg de N-[3-(2-metilpropan-2-il)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

30

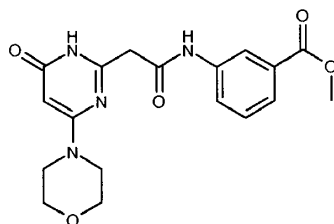
Espectro RMN ¹H : 1,26 (s, 9 H) ; 3,42 (t, J = 4,8 Hz, 4 H) ; 3,53 a 3,64 (m, 6H) ; 5,20 (s, 1 H) ; 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) ; 7,23 (t, J = 8,1 Hz, 1 H) ; 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) ; 7,58 (s ancho, 1 H) ; 10,09 (s ancho, 1 H) ; 11,65 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,83;

5 [M+H]⁺ : m/z 371 ; [M-H]⁻ : m/z 369

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



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

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

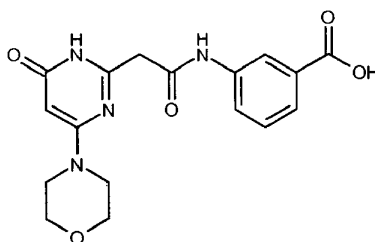
15 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,59;

[M+H]⁺ : m/z 373 ; [M-H]⁻ : m/z 371

Pureza : 95%

EJEMPLO 21: Síntesis del ácido 3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)benzoico



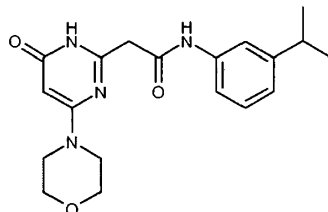
20 A una disolución de 335 mg de 3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)benzoato de metilo en 25 mL de metanol, se añaden 1,8 mL de sosa 2 M. La mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 2h30 y se concentra bajo presión reducida. El resto de la evaporación se recoge en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

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

30 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,46;

[M+H]⁺ : m/z 359 ; [M-H]⁻ : m/z 357

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

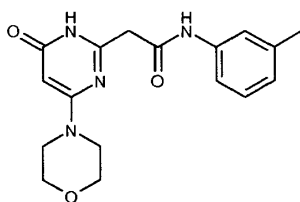
El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 19 a partir de 653 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 utilizando una mezcla de 10 mL de agua y 2 mL de tetrahidrofurano en lugar de metanol y 270 mg de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

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

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,78;

[M+H]⁺ : m/z 357 ; [M-H]⁻ : m/z 355

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

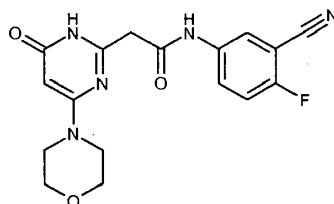
El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 19 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 utilizando una mezcla de 1 mL de agua y 9 mL de etanol en lugar de metanol y 214 mg de 3-metil-anilina en lugar de 3-(terc-butil)ánilina. Se obtienen 196 mg de N-(3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

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

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,63;

[M+H]⁺ : m/z 329 ; [M-H]⁻ : m/z 327

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

El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 19 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 y 163 mg de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3-(terc-butil)ánilina. La mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida y el resto se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con un gradiente de eluyente CH₂Cl₂/MeOH : 90/10 en diclorometano de 0% a 100%. Se obtienen 81 mg de N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido ámbar cuyas características son las siguientes:

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

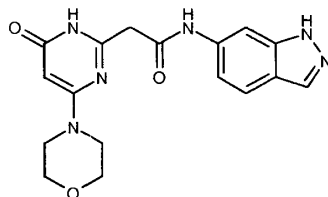
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,60;

5 [M+H]⁺ : m/z 358 ; [M-H]⁻ : m/z 356

Pureza : 95%

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



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

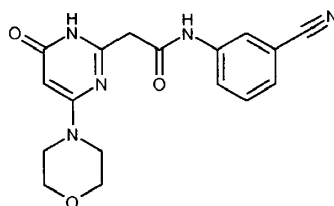
20 Espectro RMN 1H :3,42 (t, J=4,9 Hz, 4 H) ; 3,60 (dd, J = 4,0 y 5,7 Hz, 4H); 3,64 (s, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 7,08 (dd, J = 1,8 y 8,6 Hz, 1 H); 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 7,96 (s, 1 H); 8,09 (s, 1 H); 10,32 (s ancho, 1 H); 11,67 (s ancho, 1 H); 12,88 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,45;

[M+H]⁺ : m/z 355 ; [M-H]⁻ : m/z 353

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



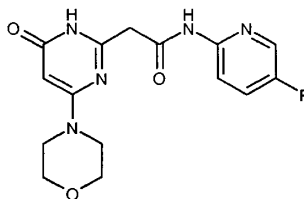
30 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 19 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 utilizando una mezcla de 6 mL de agua y 1 mL de acetato de etilo en lugar de metanol y 118 mg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

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

Espectrometría de Masas : método A

35 Tiempo de retención Tr (min) = 0,55;

[M+H]⁺ : m/z 340 ; [M-H]⁻ : m/z 338

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

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

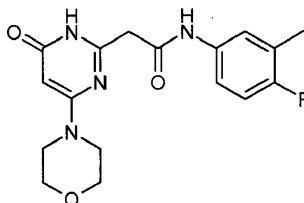
Espectro RMN 1H :3,36 a 3,46 (m, 4 H) ; 3,60 (t, J = 5,0 Hz, 4 H); 3,67 (s, 2H); 5,20 (s, 1 H); 7,75 (td, J=2,7 y 6,1 Hz, 1 H); 8,07 (dd, J = 9.4 y 4 Hz, 1 H); 8,33 (d, J= 2,7 Hz, 1 H);10,80 (s, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 2,67;

[M+H]⁺ : m/z 334 ; [M-H]⁻ : m/z 332

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



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

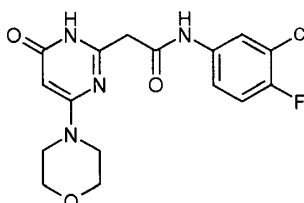
Espectro RMN 1H :2,20 (d, J=1,2 Hz, 3 H); 3,41 (t, J = 4,9 Hz, 4 H); 3,55 a 3,63 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 7,07 (t, J = 9,2 Hz, 1 H); 7,33 a 7,41 (m, 1 H); 7,46 (dd, J=2,7 y 6,8 Hz, 1 H);10,13 (s, 1 H); 11,63 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,66;

25 [M+H]⁺ : m/z 347 ; [M-H]⁻ : m/z 345

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



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

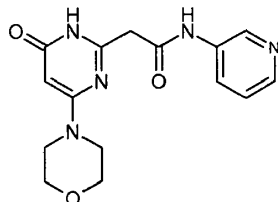
Espectro RMN 1H :3,41 (t, J=5,0 Hz, 4 H) ; 3,56 a 3,63 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 7,38 (t, J = 8,8 Hz, 1 H); 7,41 a 7,50 (m, 1 H); 7,88 (dd, J=2,7 y 6,8 Hz, 1 H);10,38 (s, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,70;

[M+H]⁺ : m/z 367 ; [M-H]⁻ : m/z 365

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



5

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

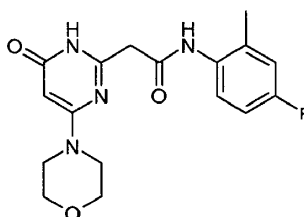
10 Espectro RMN ¹H :3,39 a 3,46 (m, 4 H) ; 3,56 a 3,66 (m, 6 H); 5,20 (s ancho, 1 H); 7,35 (s ancho, 1 H); 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 8,28 (s ancho, 1 H); 8,71 (s ancho, 1 H); 10,37 (s ancho, 1 H); 11,67 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,25;

[M+H]⁺ : m/z 316 ; [M-H]⁻ : m/z 314

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



20 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 200 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 y 278 mg de 4-fluoro-2-metilfenilamina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 92 mg de N-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido rosado cuyas características son las siguientes:

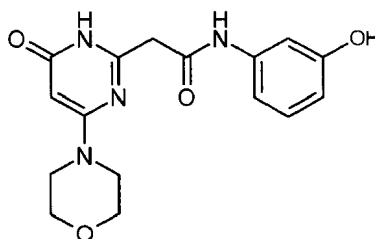
Espectro RMN ¹H :2,21 (s, 3 H) ; 3,44 (t, J = 4,9 Hz, 4 H); 3,57 a 3,66 (m, 6H); 5,19 (s, 1 H); 6,99 (td, J=3,2 y 8,6 Hz, 1 H); 7,08 (dd, J = 3,1 y 9,7 Hz, 1 H); 7,36 (dd, J = 5,6 y 8,6 Hz, 1 H); 9,56 (s ancho, 1 H); 11,67 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,59;

25 [M+H]⁺ : m/z 347 ; [M-H]⁻ : m/z 345

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



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 418 mg de 3-aminofenol en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen

210 mg de N-(3-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido rosado cuyas características son las siguientes:

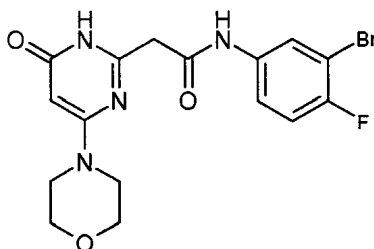
Espectro RMN 1H :3,37 a 3,47 (m, 4 H) ; 3,51 a 3,63 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 6,45 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 7,07 (t, J = 8,6 Hz, 1 H); 7,12 (s ancho, 1 H); 9,36 (s ancho, 1 H); 10,00 (s ancho, 1 H); 11,63 (s ancho, 1 H)

5 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,43;

[M+H]⁺ : m/z 331 ; [M-H]⁻ : m/z 329

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



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

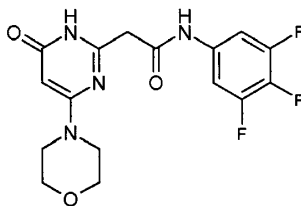
15 Espectro RMN 1H :3,41 (t, J=4,9 Hz, 4 H) ; 3,55 a 3,65 (m, 6 H); 5,20 (s, 1H); 7,34 (t, J = 8,8 Hz, 1 H); 7,44 a 7,53 (m, 1 H); 8,00 (dd, J = 2,2 y 6,1 Hz, 1 H); 10,35 (s ancho, 1 H); 11,67 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 3,30

[M+H]⁺ : m/z 411 ; [M-H]⁻ : m/z 409

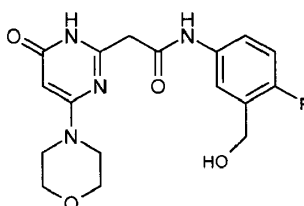
20 **EJEMPLO 34:** Síntesis de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)acetamida



25 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 200 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 113 mg de 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 33 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)acetamida cuyas características son las siguientes:

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

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



30

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

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

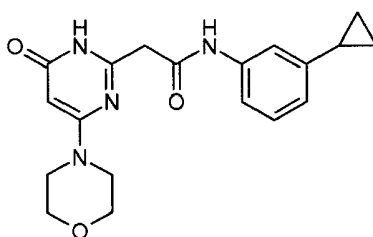
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,46

- 10 [M+H]⁺ : m/z 363 ; [M-H]⁻ : m/z 361

Punto de fusión (Kofler) > 260°C.

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



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

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

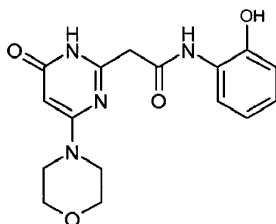
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,72

[M+H]⁺ : m/z 353 ; [M-H]⁻ : m/z 355

Punto de fusión (Kofler) = 246°C

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



- 30 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 278 mg de 2-aminofenol en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 370 mg de N-(2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

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

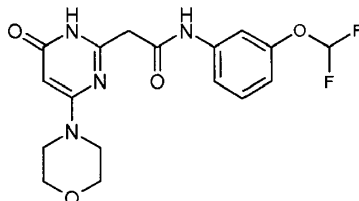
Espectrometría de Masas : método A

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

[M+H]⁺ : m/z 331 ; [M-H]⁻ : m/z 329

Punto de fusión (Kofler) > 260°C.

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



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

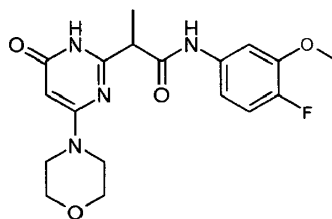
10 Espectro RMN 1H (400MHz) : 3,36 a 3,48 (m, 4 H); 3,54 a 3,65 (m, 6 H); 5,20 (s ancho, 1 H); 6,88 (s ancho, 2 H); 7,17 (t, J = 69,0 Hz, 1 H); 7,36 (s, 1 H); 7,48 a 7,57 (m, 1 H); 10,34 (s ancho, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,67;

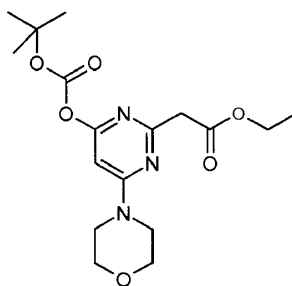
[M+H]⁺ : m/z 381 ; [M-H]⁻ : m/z 379

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



15

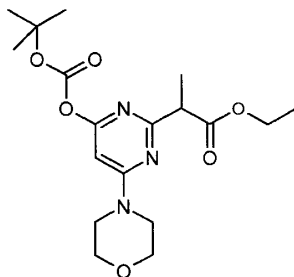
Etapa 1:



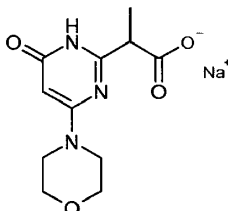
20

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

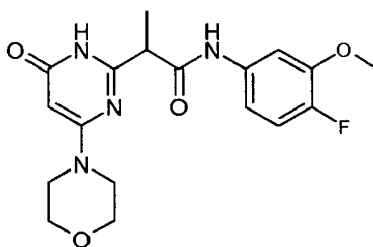
25

Etapa 2:

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

10 Etapa 3 :

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

Etapa 4 :

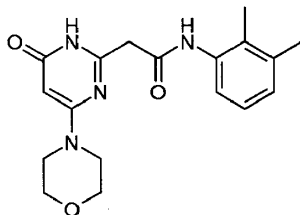
- 20 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 100 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]propanoato de sodio y 195 mg de 4-fluoro-3-metoxianilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 30 mg de N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]propanamida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

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

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,65

[M+H]⁺ : m/z 377 ; [M-H]⁻ : m/z 375

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

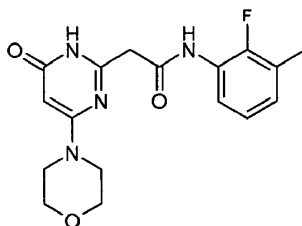
5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 242 mg de 2,3-dimetilanilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 190 mg de N-(2,3-dimetilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida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

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

Espectrometría de Masas : método A

10 Tiempo de retención Tr (min) = 0,62

[M+H]⁺ : m/z 343 ; [M-H]⁻ : m/z 341

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

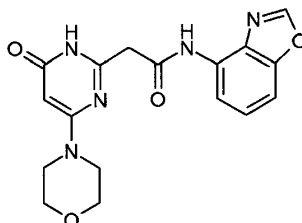
15 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 250 mg de 2-fluoro-3-metilanilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 208 mg de N-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida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

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

20 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,65

[M+H]⁺ : m/z 347 ; [M-H]⁻ : m/z 345

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

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

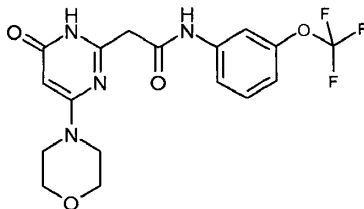
30 Espectro RMN 1H (400MHz) : 3,43 a 3,48 (m, 4 H) ; 3,62 (t, J = 4,9 Hz, 4 H) ; 3,80 (s, 2H) ; 5,21 (s, 1 H) ; 7,36 a 7,42 (m, 1 H) ; 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) ; 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) ; 8,78 (s, 1 H) ; 10,44(s ancho, 1 H) ; 11,73 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,55

[M+H]⁺ : m/z 356 ; [M-H]⁻ : m/z 354

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



5

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

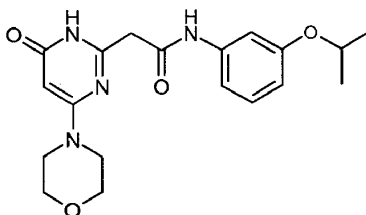
10 Espectro RMN 1H :3,37 a 3,44 (m, 4 H) ; 3,54 a 3,64 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 7,05 (d, J = 6,6 Hz, 1 H); 7,41 a 7,48 (m, 2 H); 7,74 (s, 1 H); 10,45 (s ancho, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,78;

[M+H]⁺ : m/z 399 ; [M-H]⁻ : m/z 397

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



20

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

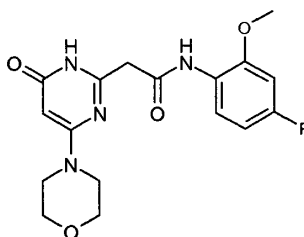
Espectro RMN 1H :3,35 (t, J=5,0 Hz, 4 H) ; 3,56 (t, J = 4,9 Hz, 4 H); 4,25(s, 2 H); 5,25 (s ancho, 1 H); 7,31 a 7,40 (m, 2 H); 7,62 a 7,74 (m, 2 H); 11,92 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,60;

25 [M+H]⁺ : m/z 313 ; [M-H]⁻ : m/z 311

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



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 460 mg de 4-fluoro-2-metoxianilina en lugar de 2,4-difluoroanilina.

Se obtienen 245 mg de N-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido rosado cuyas características son las siguientes:

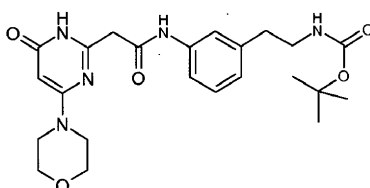
Espectro RMN ¹H :3,43 (m, 4 H) ; 3,62 (m, 4 H) ; 3,67 (s, 2 H) ; 3,85 (s, 3 H) ; 5,20 (s, 1 H) ; 6,74 (dt, J=2,8 y 8,6 Hz, 1 H) ; 6,98 (dd, J=2,8 y 10,9 Hz, 1 H) ; 7,88 (dd, J=6,7 y 8,6 Hz, 1 H) ; 9,44 (s, 1 H) ; 11,67 (s ancho, 1 H)

5 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,62 ;

[M+H]⁺ : m/z 363 ; [M-H]⁻ : m/z 361

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



10 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 930 mg de [2-(3-aminofenil)etil]carbamato de 2-metilpropan-2-ilo en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 285 mg de {2-[3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)fenil]etil}carbamato de 2-metilpropan-2-ilo en forma de sólido rosado cuyas características son las siguientes:

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

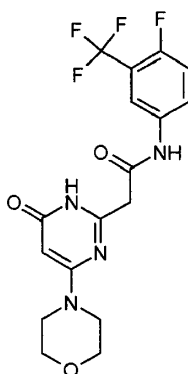
Espectrometría de Masas : método A

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

[M+H]⁺ : m/z 458 ; [M-H]⁻ : m/z 456

Punto de fusión = 194°C

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



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

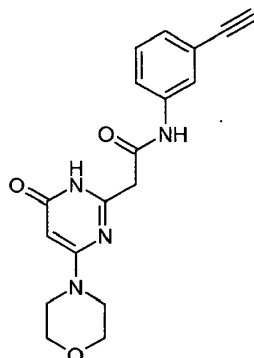
30 Espectro RMN ¹H :3,39 a 3,42 (m, 4 H) ; 3,57 a 3,61 (m, 4 H) ; 3,62 (s, 2 H) ; 5,21 (s, 1 H) ; 7,49 (t, J = 9,8 Hz, 1 H) ; 7,75 a 7,83 (m, 1 H) ; 8,06 (dd, J=2,4 y 6,4 Hz, 1 H) ; 10,53 (s ancho, 1 H) ; 11,68 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,77 ;

[M+H]⁺ : m/z 401 ; [M-H]⁻ : m/z 399

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



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

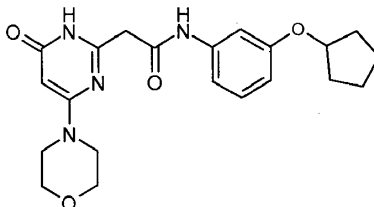
Espectro RMN 1H :3,39 a 3,44 (m, 4 H) ; 3,58 a 3,64 (m, 6 H); 4,16 (s, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,33 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,54 (d, J=7,8Hz, 1 H) ; 7,75 (s, 1H) ; 10,27 (s, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)

- 10 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,64 ;

[M+H]⁺ : m/z 339 ; [M-H]⁻ : m/z 337

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



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

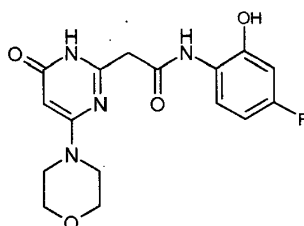
- 20 Espectro RMN 1H :1,50 a 1,75 (m, 6 H) ; 1,83 a 1,96 (m, 2 H); 3,39 a 3,44 (m, 4 H) ; 3,54 a 3,63 (m, 6 H); 4,73 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 6,60 (dd, J=2,0 y 8,3 Hz, 1 H) ; 7,03 (d ancho, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,18 (t, J = 8,3 Hz, 1 H); 7,26 (t, J = 2,2 Hz, 1 H); 10,10 (s, 1 H); 11,64 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,84 ;

[M+H]⁺ : m/z 399 ; [M-H]⁻ : m/z 397

- 25 **EJEMPLO 50:** Síntesis de N-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida (VAC.SON4.056.1)



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 815 mg de 2-amino-5-fluorofenol en lugar de 2,4-difluoroanilina. Después de purificar por cromatografía en columna de sílice, eluyente : CH₂Cl₂/MeOH 95/5, se obtienen 149 mg de N-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido gris cuyas características son las siguientes:

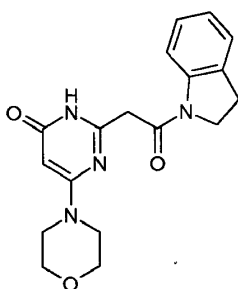
Espectro RMN 1H :3,41 a 3,47 (m, 4 H) ; 3,59 a 3,64 (m, 4 H); 3,67 (s, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 6,58 (dt, J=2,8 y 8,8 Hz, 1 H); 6,66 (dd, J = 2,8 y 10,4 Hz, 1 H); 7,80 (dd, J = 6,4 y 8,8 Hz, 1 H); 8,66 a 12,13 (m extendido, 3 H)

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 2,74

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

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



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

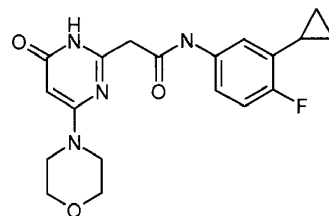
Espectro RMN 1H :3,17 (t, J=8,3 Hz, 2 H) ; 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,75 (s, 2 H); 4,14 (t, J = 8,3 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,01 (t, J = 7,6 Hz, 1 H); 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1 H); 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1 H); 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 1 H); 11,61 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,64

20 [M+H]⁺ : m/z 341 ; [M-H]⁻ : m/z 339

EJEMPLO 52: Síntesis de N-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida (VAC. PSB2.078.11)



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

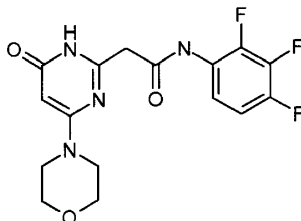
Espectro RMN 1H :0,62 (m, 2 H) ; 0,99 (m, 2 H); 1,97 a 2,09 (m, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,56 (s, 2 H); 3,58 a 3,63 (m, 4 H); 5,20 (s, 1 H); 7,07 (t, J = 9,5 Hz, 1 H); 7,18 (dd, J = 2,3 y 7,0 Hz, 1 H); 7,30 a 7,37 (m, 1 H); 10,11 (s, 1 H); 11,63 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

35 Tiempo de retención Tr (min) = 0,75

[M+H]⁺ : m/z 373 ; [M-H]⁻ : m/z 371

EJEMPLO 53: Síntesis de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(2,3,4-trifluorofenil)acetamida (VAC. PSB2.078.12)



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

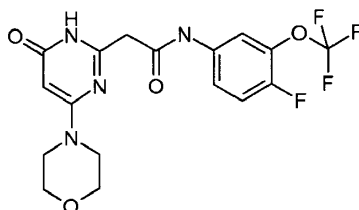
10 Espectro RMN 1H :3,43 (m, 4 H) ; 3,61 (m, 4 H) ; 3,67 (s, 2 H) ; 5,20(s, 1 H) ; 7,24 a 7,35 (m, 1 H) ; 7,56 a 7,67 (m, 1 H) ; 10,18 (s ancho, 1 H) ; 11,67 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,65

[M+H]⁺ : m/z 369 ; [M-H]⁻ : m/z 367

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



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

Espectro RMN 1H (400MHz) :

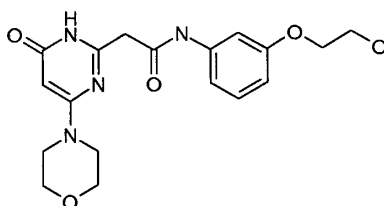
3,37 a 3,44 (m, 4 H) ; 3,55 a 3,65 (m, 6 H) ; 5,20 (s, 1 H) ; 7,40 a 7,59 (m, 2 H) ; 7,90 (d ancho, J=6,8 Hz, 1 H) ; 10,48 (s ancho, 1H) ; 11,66 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

25 Tiempo de retención Tr (min) = 0,80

[M+H]⁺ : m/z 417 ; [M-H]⁻ : m/z 415

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



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

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

Espectro RMN 1H (400MHz) :

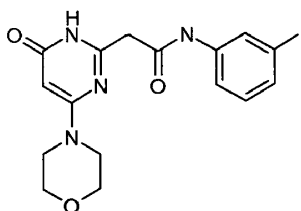
- 5 Para este lote, observamos señales anchas con : 3,42 (m, 4 H); 3,59 (m, 6 H); 3,70 (m, 2 H); 3,93 (m, 2 H); 4,82 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 6,64 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,15 a 7,23 (t, J=8,1 Hz, 1 H) ; 7,28 (s, 1H); 10,12 (s, 1H); 11,65 (s, 1H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,46

[M+H]⁺ : m/z 375 ; [M-H]⁻ : m/z 373

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



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

Espectro RMN 1H (400MHz) :

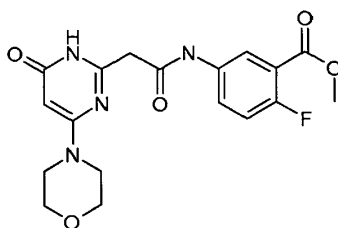
3,41 (m, 4 H); 3,58 a 3,64 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 7,12 (t, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 8,06 (s, 1 H); 10,26 (s ancho, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

- 20 Tiempo de retención Tr (min) = 3,41

[M+H]⁺ : m/z 441 ; [M-H]⁻ : m/z 439

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



- 25 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 466 mg de 5-amino-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 625 mg de 2-fluoro-5-([4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil)amino)benzoato de metilo en forma de sólido rosado cuyas características son las siguientes:

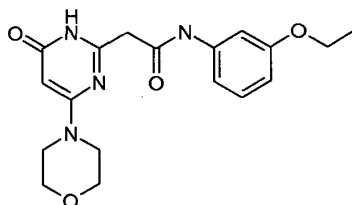
Espectro RMN 1H (400MHz) :

- 30 3,41 (m, 4 H); 3,57 a 3,62 (m, 6 H); 3,85 (s, 3 H) ; 5,20 (s, 1 H); 7,32 (dd, J=9,0 y 10,6 Hz, 1 H) ; 7,79 (ddd, J=2,9 y 4,1 y 9,0 Hz, 1 H); 8,15 (dd, J=2,9 y 6,4 Hz, 1 H) ; 10,40 (s, 1 H); 11,67 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,59

[M+H]⁺ : m/z 391 ; [M-H]⁻ : m/z 389

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

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

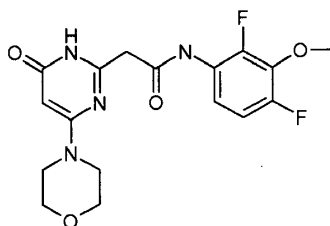
Espectro RMN 1H (400MHz) :

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

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,66

[M+H]⁺ : m/z 359 ; [M-H]⁻ : m/z 357

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

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

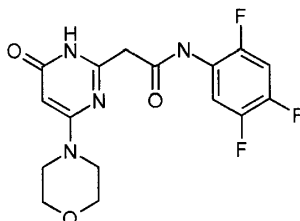
Espectro RMN 1H (400MHz) :

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

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,01

[M+H]⁺ : m/z 381 ; [M-H]⁻ : m/z 379

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

El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 294 mg de 2,4,5-trifluoroanilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 230 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(2,4,5-trifluorofenil)acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz) :

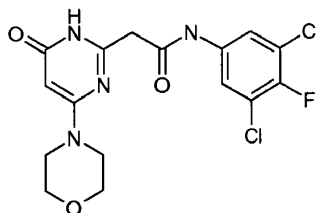
3,42 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,69 (s, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 7,65 (dt, J=7,6 y 10,8 Hz, 1 H); 8,01 (td, J=8,0 y 12,3 Hz, 1 H); 10,18 (s ancho, 1 H); 11,67 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

5 Tiempo de retención Tr (min) = 3,10

[M+H]⁺ : m/z 369 ; [M-H]⁻ : m/z 367

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



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

Espectro RMN 1H (400MHz) :

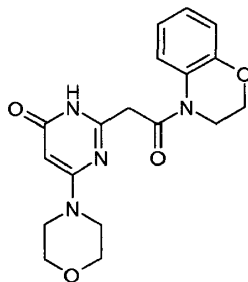
3,41 (m, 4 H); 3,56 a 3,64 (m, 6 H); 5,21 (s, 1 H); 7,74 (d, J = 6,1 Hz, 2 H); 10,50 (s ancho, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)

15 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,82

[M+H]⁺ : m/z 401 ; [M-H]⁻ : m/z 399

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



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

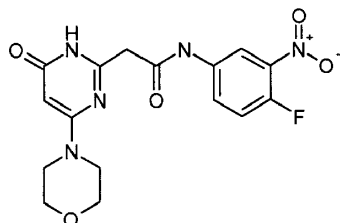
25 Espectro RMN 1H (400MHz) :

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

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,62

30 [M+H]⁺ : m/z 357 ; [M-H]⁻ : m/z 355

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

- 5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 510 mg de 4-fluoro-3-nitroanilina en lugar de 2,4-difluoroanilina. Se obtienen 339 mg de N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

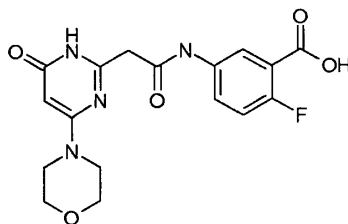
Espectro RMN ¹H (400MHz) :

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

- 10 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,63

[M+H]⁺ : m/z 378 ; [M-H]⁻ : m/z 376

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

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

- 25 Espectro RMN ¹H (400MHz) :

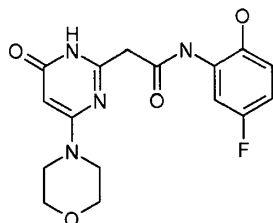
3,41 (m, 4 H); 3,60 (t, J = 4,9 Hz, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 7,24 (t, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,75 (m, 1 H); 8,06 (m, 1H) ; 10,34 (s ancho, 1H); 11,67 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,46

- 30 [M+H]⁺ : m/z 377 ; [M-H]⁻ : m/z 375

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



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

Espectro RMN 1H (400MHz) :

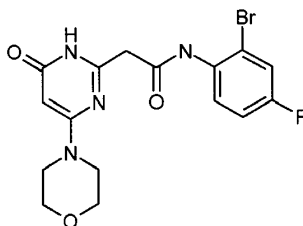
3,44 (m, 4 H); 3,59 a 3,65 (m, 4 H); 3,72 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,70 a 6,78 (m, 1 H); 6,81 a 6,87 (m, 1 H); 7,85 (dd, J = 3,0 y 10,8 Hz, 1 H); 9,10 a 10,09 (m extendido, 1 H) ; 10,64 a 11,96 (m extendido, 1 H)

- 10 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,55

[M+H]⁺ : m/z 349 ; [M-H]⁻ : m/z 347

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



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

Espectro RMN 1H (400MHz) :

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

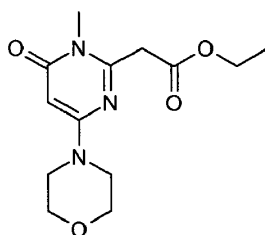
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,65

[M+H]⁺ : m/z 411 ; [M-H]⁻ : m/z 409

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

Etapas 1:



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

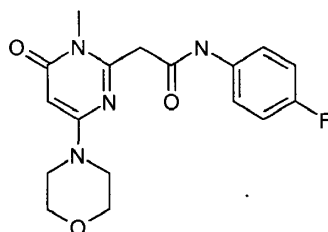
mezcla de reacción se calienta a 40 °C durante 16 y se enfría a temperatura ambiente. La suspensión se filtra sobre vidrio fritado, se lava con dioxano y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano,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

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,53

[M+H]⁺ : m/z 282 ; [M-H]⁻ : m/z 280

Etapa 2:



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

Espectro RMN 1H (400MHz) :

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

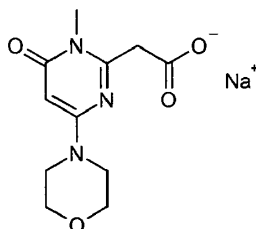
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,62

[M+H]⁺ : m/z 347 ; [M-H]⁻ : m/z 345

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

Etapa 1 :



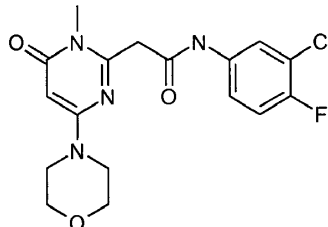
A una disolución de 1,62 g de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 67, en 20 mL de tetrahidrofurano, se añaden 2,88 mL de sosa 2M. Se agita la mezcla de reacción durante 48 horas a temperatura ambiente. El precipitado formado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

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 1,67

[M+H]⁺ : m/z 254 ; [M-H]⁻ : m/z 252

Etapa 2:



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

Espectro RMN 1H (400MHz) :

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

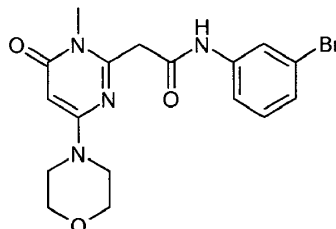
- 15 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,75

[M+H]⁺ : m/z 381 ; [M-H]⁻ : m/z 379

Punto de fusión (Kofler) : 248°C

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



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

- 25 Espectro RMN 1H (400MHz) :

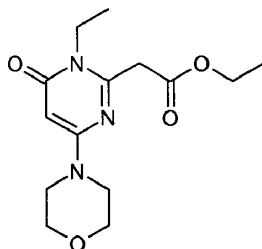
3,34 (s, 3 H); 3,37 a 3,42 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,92 (s, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,19 a 7,33 (m, 2 H); 7,45 (m, 1 H) ; 7,91 (s ancho, 1 H); 10,37 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,75

- 30 [M+H]⁺ : m/z 407 ; [M-H]⁻ : m/z 405

Punto de fusión (Kofler) : 266°C

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

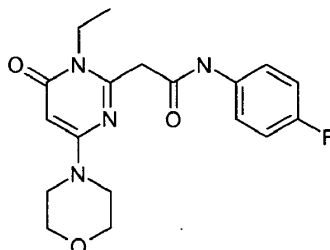
5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 67 a partir de 600 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 y 0,23 mL de yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo así como reemplazando el carbonato de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

10 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,59 ;

[M+H]⁺ : m/z 296 ; [M-H]⁻ : m/z 294

Pureza : 86 %

Etapa 2:

15 A una disolución de 0,13 mL de 4-fluoroanilina en 4 mL de tolueno se añaden sucesivamente gota a gota 0,640 mL de una disolución de trimetilaluminio 2M en tolueno y, después de agitar 40 minutos a temperatura ambiente, una disolución de 190 mg de [1-etil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo en 6 mL de tolueno. La mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 4 horas, se enfría mediante un baño de hielo y se vierte sobre agua.

20 Se añaden una disolución 1M de fosfato de potasio y acetato de etilo, la fase orgánica se extrae, se lava de nuevo con una disolución 1M de fosfato de potasio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y finalmente se concentra bajo presión reducida. Después de purificar por cromatografía en columna de sílice, eluyente : CH₂Cl₂/ CH₃CN/ MeOH, 98/01/01 y , 96/02/02, se obtienen 60 mg de 2-[1-etil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(4-fluorofenil)acetamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

25 Espectro RMN 1H (400MHz) :

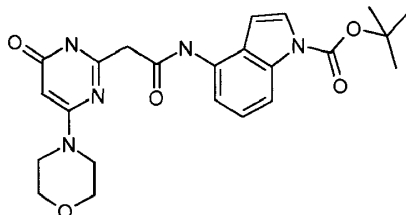
1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,57 (m, 4 H); 3,88 (s, 2 H); 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2 H); 5,33 (s, 1 H); 7,15 (t, J = 8,9 Hz, 2 H); 7,57 (dd, J = 5,0 y 8,9 Hz, 2 H); 10,26 (s, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,66

30 [M+H]⁺ : m/z 361 ; [M-H]⁻ : m/z 359

Punto de fusión (Kofler) : 238°C

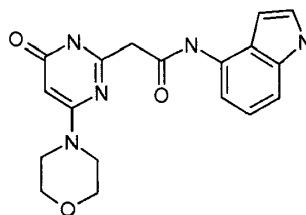
EJEMPLO 71: Síntesis de N-(1H-indol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamidaEtapa 1 :

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

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,88

- 10 [M+H]⁺ : m/z 454 ; [M-H]⁻ : m/z 452

Etapa 2 :

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

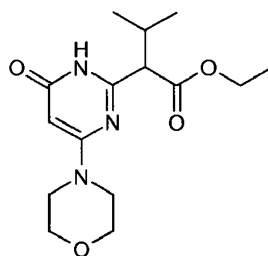
Espectro RMN 1H (400MHz) :

- 20 3,43 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,73 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,68 (s ancho, 1 H); 7,01 (t, J = 7,9 Hz, 1 H); 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1 H); 7,30 (t, J = 2,4 Hz, 1 H); 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1 H); 9,80 (s ancho, 1 H); 11,11 (s ancho, 1 H); 11,67 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,48

- 25 [M+H]⁺ : m/z 354 ; [M-H]⁻ : m/z 352

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

- 30 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 67 a partir de 600 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 y 0,29 mL de 2-yodopropano en

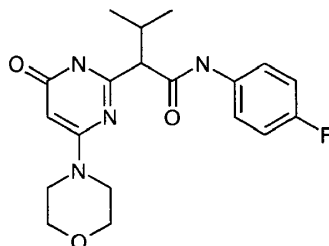
lugar de yoduro de metilo así como reemplazando el carbonato de potasio por carbonato de cesio. Después de purificar por cromatografía en columna de sílice, eluyente : CH₂Cl₂/ CH₃CN/ MeOH, 90/05/05, se obtienen 20 mg de 3-metil-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]butanoato de etilo en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

5 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,70

[M+H]⁺ : m/z 310 ; [M-H]⁻ : m/z 308

Etapa 2:



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

15 Espectro RMN 1H (400MHz) :

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

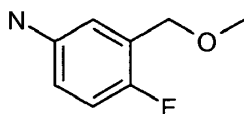
Espectrometría de Masas : método A

20 Tiempo de retención Tr (min) = 0,76

[M+H]⁺ : m/z 375 ; [M-H]⁻ : m/z 373

Punto de fusión (Kofler) : 266°C

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



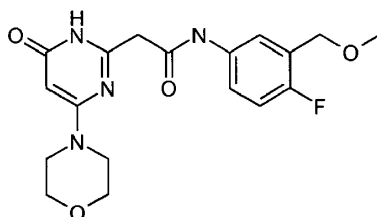
25

Etapa 1:

En un matraz, se introducen 374 mg de hidruro de sodio al 60% en 10 mL de tetrahidrofurano, 1 g de (5-amino-2-fluorofenil)metanol y 0,441 mL de yoduro de metilo. Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, se añade una disolución de cloruro de sodio y éter dietílico. La fase orgánica se extrae y se lava con agua hasta pH = 7.

30 Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 900 mg de 4-fluoro-3-(metoximetil)anilina en forma de una aceite negro utilizado tal cual en la etapa siguiente.

Etapa 2:



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

5 Espectro RMN 1H (400MHz) :

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

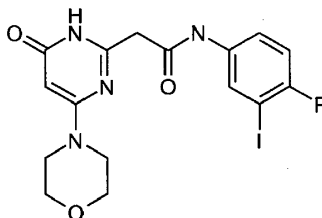
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,60

10 [M+H]⁺ : m/z 377 ; [M-H]⁻ : m/z 375

Punto de fusión (Kofler) : 220°C

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



Etapa 1 :

- 15 A una suspensión de 1 g de limadura de hierro en 10 mL de etanol, 5 mL de agua y 250,4 mg de cloruro de amonio, llevada a reflujo se añade 1 g de 4-fluoro-3-nitrobenzoceno solubilizado en 5 mL de etanol. Después de 1 hora de calentamiento a reflujo, la mezcla de reacción se filtra y los extractos orgánicos se evaporan. El residuo de la evaporación se recoge en una mezcla de agua y de diclorometano. La fase acuosa se extrae 3 veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se reagrupan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran bajo presión reducida. Se obtienen 840 mg de 4-fluoro-3-yodoanilina cuyas características son las siguientes :
- 20

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,60

[M+H]⁺ : m/z 238

Etapa 2:

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

Espectro RMN 1H (400MHz) :

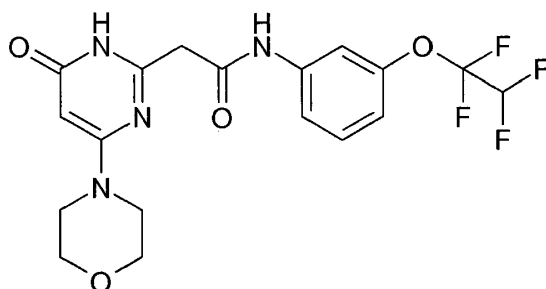
- 30 3,42 (m, 4 H); 3,57 a 3,63 (m, 6 H); 5,21 (s, 1 H); 7,23 (t, J = 8,6 Hz, 1 H); 7,52 (ddd, J=2,5 y 4,4 y 8,6 Hz, 1 H); 8,12 (dd, J = 2,5 y 5,4 Hz, 1 H); 10,29 (s ancho, 1 H); 11,65 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,74

[M+H]⁺ : m/z 459 ; [M-H]⁻ : m/z 457

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



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

Espectro RMN 1H (400MHz) :

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

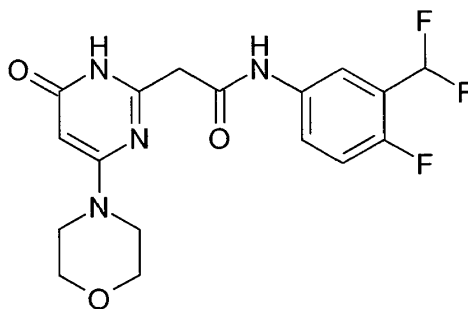
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,77

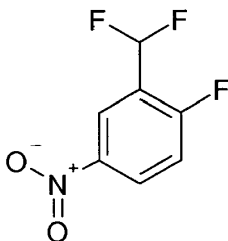
[M+H]⁺ : m/z 431 ; [M-H]⁻ : m/z 429

- 15 Punto de fusión (Kofler) : 229°C

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



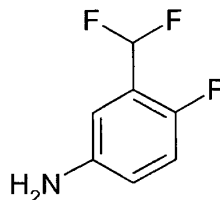
Etapa 1 :



- 20 A una disolución de 3,36 g de 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído en 100 mL de diclorometano se añaden, a una temperatura cercana a 20°C y bajo argón, 4,48 g (3,5 mL) de N-etil-N-(trifluoro-lambda~4~-sulfanil)etanamina. Después de 3h30 de agitación a una temperatura cercana a 20°C se añaden lentamente 300 mL de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Después de una hora de agitación, la fase orgánica se lava con
- 25 40 mL de agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 3,6 g de 2-(difluorometil)-1-fluoro-4-nitrobenzene en forma de un líquido amarillo cuyas características son las siguientes :

Espectrometría de Masas : Los espectros se han realizado por introducción directa en un aparato WATERS GCTof (introducción directa sin LC) : EI : [M⁺] m/z = 191.

Etapa 2:



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

Etapa 3 :

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

Espectro RMN 1H (400MHz) :

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

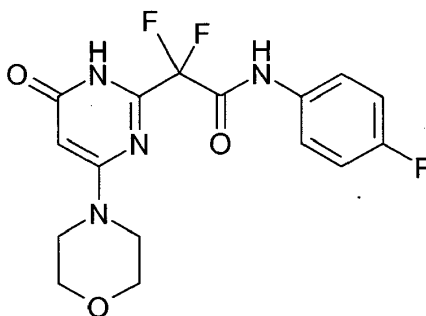
Espectrometría de Masas : método A

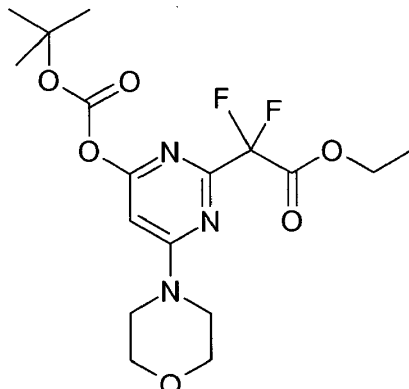
Tiempo de retención Tr (min) = 0,67

[M+H]⁺ : m/z 383 ; [M-H]⁻ : m/z 381

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

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



Etapa 1 :

- 5 A una disolución de 570 mg de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazán-2-ida de potasio en 9 mL de tetrahidrofurano situada a una temperatura de -78°C y bajo argón, se añaden 350 mg de [4-(((2-metilpropan-2-il)oxi)carbonil)oxi]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]acetato de etilo previamente disuelto en 6 mL de tetrahidrofurano. Después de 45 min de agitación a esta temperatura, se añaden 409 mg de dibromuro de manganeso(2+). Después de treinta minutos de agitación de la suspensión obtenida, siempre a una temperatura de -78°C , se añaden 847 mg de N-fluoro-N-(fenilsulfonyl)bencenosulfonamida. Después de volver a una temperatura cercana a 20°C , la suspensión se agita una noche. El medio se vierte sobre una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se recoge con 10 mL de cloruro de metileno, el insoluble se filtra y se lava tres veces con 5 mL de cloruro de metileno. El filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida y después de purificar en columna de sílice el resto aceitoso, eluyente: $\text{CH}_2\text{CH}_2/\text{AcOEt}$, 95/05, se obtienen 278 mg de difluoro[4-(((2-metilpropan-2-il)oxi)carbonil)oxi]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]acetato de etilo en forma de un aceite incoloro cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masas: método A

Tiempo de retención T_r (min) = 1,06

$[\text{M}+\text{Na}]^+$: m/z 426 ; pico base : m/z 304

Etapa 2:

- 20 A una disolución de 0,136 mL de 4-fluoroanilina en 5 mL de tolueno a una temperatura comprendida entre 0°C y 10°C se introducen lentamente 0,756 mL de una disolución de tricloruro de aluminio (2N) en tolueno. Después de 40 min de agitación a una temperatura cercana a 20°C se añaden lentamente 271 mg de difluoro[4-(((2-metilpropan-2-il)oxi)carbonil)oxi]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]acetato de etilo solubilizados en 6 mL de tolueno. Después de 2h30 de reflujo, se vuelve a una temperatura cercana a 20°C y a 0°C se añaden 26 mL de agua y 26 mL de una disolución molar de dihidrógenofosfato de potasio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Después de purificar en columna de sílice el resto, eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95/05, el sólido se recoge con 5 mL de diclorometano, la mezcla se calienta a 40°C durante 5mn y se vuelve a una temperatura cercana a 20°C . Se filtra con succión el insoluble, éste se lava tres veces con lavados de 1 mL de diclorometano y se seca en campana en vacío. Se obtienen 28 mg de 2,2-difluoro-N-(4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

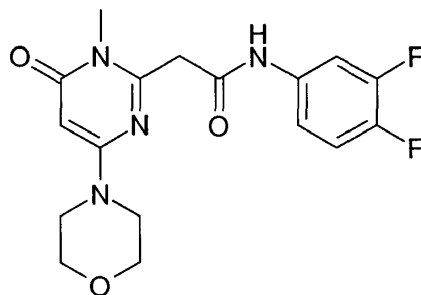
Espectro RMN ^1H (400MHz) :

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

- 35 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención T_r (min) = 0,69

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

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

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

Espectro RMN 1H (400MHz) :

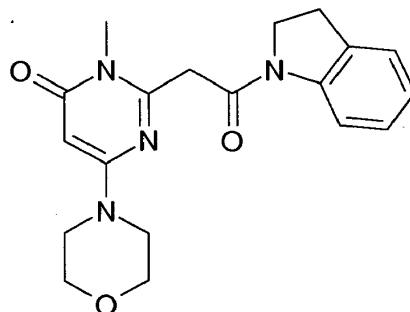
3,33 (s, 3H); 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4H) ; 3,91 (s, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,26 (m, 1 H); 7,39 (q, J=9,5 Hz, 1H) ; 7,73 (ddd, J=2,2 y 7,5 y 13,0 Hz, 1 H); 10,43 (s, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,69

[M+H]⁺ : m/z 365 ; [M-H]⁻ : m/z 363

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

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

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

Espectro RMN 1H (400MHz) :

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

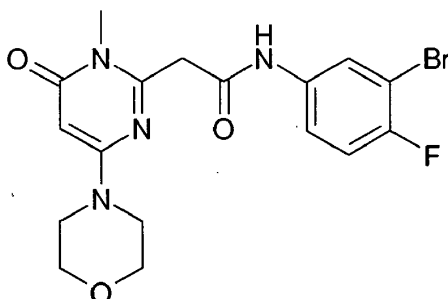
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,68

[M+H]⁺ : m/z 355 ; [M-H]⁻ : m/z 353

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

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



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

10 Espectro RMN 1H (400MHz) :

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

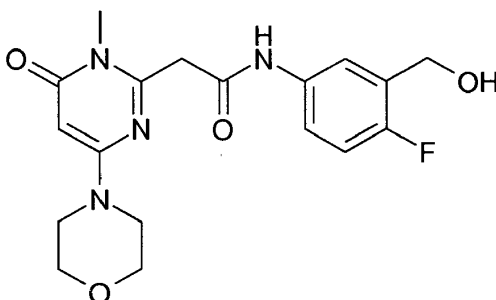
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,76

15 [M+H]⁺ : m/z 425 ; [M-H]⁻ : m/z 423

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

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



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

25 Espectro RMN 1H (400MHz) :

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

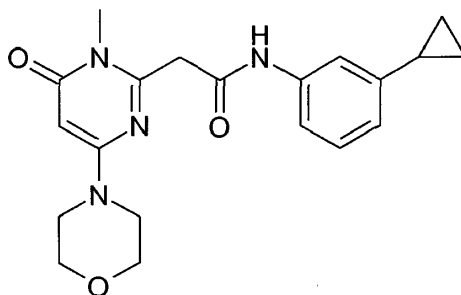
Espectrometría de Masas : método A

30 Tiempo de retención Tr (min) = 0,49

[M+H]⁺ : m/z 377 ; [M-H]⁻ : m/z 375

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

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



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

10 Espectro RMN 1H (400MHz) :

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

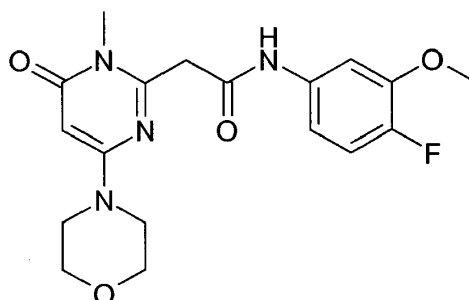
Espectrometría de Masas : método A

15 Tiempo de retención Tr (min) = 0,76

[M+H]⁺ : m/z 369 ; [M-H]⁻ : m/z 367

Punto de fusión (Kofler) : 216°C

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



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

Espectro RMN 1H (400MHz) :

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

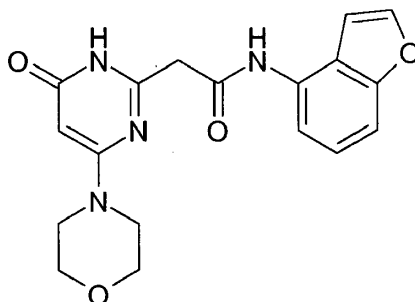
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,64

[M+H]⁺ : m/z 377 ; [M-H]⁻ : m/z 375

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

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



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

Espectro RMN 1H (400MHz) :

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

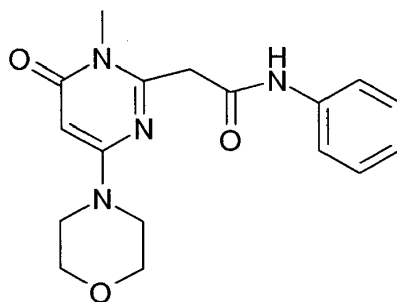
Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 2,96

[M+H]⁺ : m/z 355 ; [M-H]⁻ : m/z 353

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

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



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

Espectro RMN 1H (400MHz) :

- 25 3,35 (s, 3 H); 3,41 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,91 (s, 2 H); 5,35 (s, 1 H); 7,06 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,31 (t, J = 7,8 Hz, 2 H); 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 2 H); 10,19 (s, 1 H)

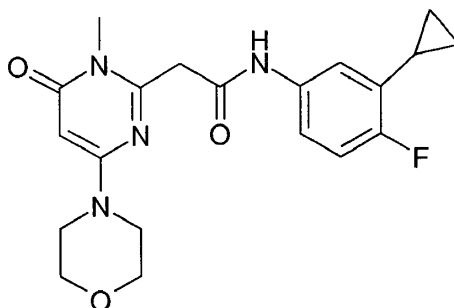
Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 2,87

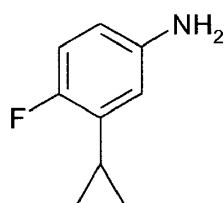
[M+H]⁺ : m/z 329 ; [M-H]⁻ : m/z 327

Punto de fusión (Kofler) : 212°C

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



Etapa 1



5

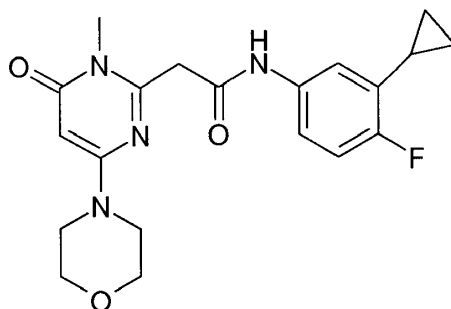
A una disolución de 950 mg de 3-bromo-4-fluoroanilina en 20 mL de tolueno con agitación y bajo argón se añaden 558 mg de ácido ciclopropilborónico, 3,7g de fosfonato de potasio tribásico, 70 mg de triciclohexilfosfano y 56 mg de diacetato de paladio(2+) en 1,5 mL de agua. La mezcla se desgasea y se calienta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

10

Espectrometría de Masas : método A

15 Tiempo de retención Tr (min) = 0,40

[M+H]⁺ : m/z 152 ;



Etapa 2

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

25

Espectro RMN 1H (400MHz) :

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

30

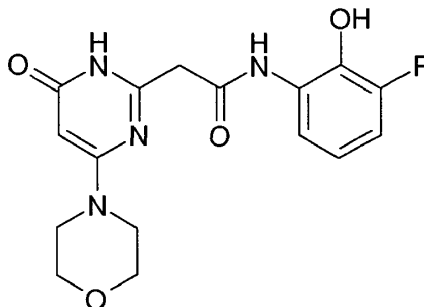
Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,53

[M+H]⁺ : m/z 387 ; [M-H]⁻ : m/z 385

Punto de fusión (Kofler) : 245°C

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



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

Espectro RMN 1H (400MHz) :

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

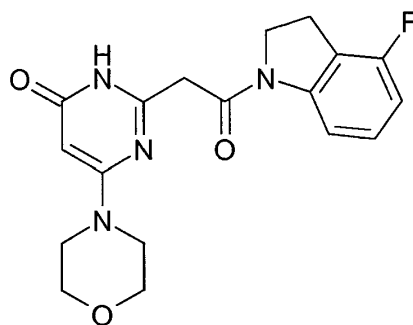
15 Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 2,66

[M+H]⁺ : m/z 349 ; [M-H]⁻ : m/z 347

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

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



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

Espectro RMN 1H (400MHz) :

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

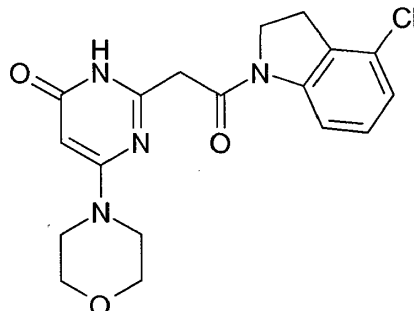
Espectrometría de Masas : método B

30 Tiempo de retención Tr (min) = 3,20

[M+H]⁺ : m/z 359 ; [M-H]⁻ : m/z 357

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

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



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

- 10 Espectro RMN 1H (400MHz) :

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

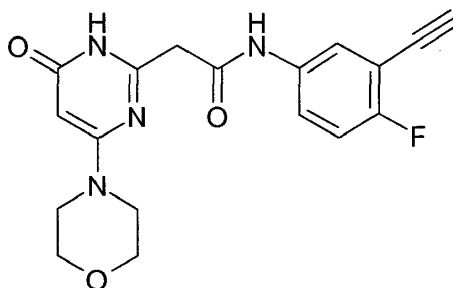
Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,46 ;

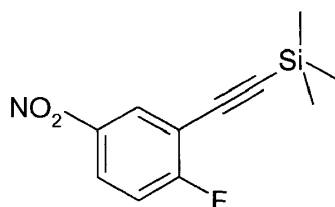
- 15 [M+H]⁺ : m/z 375 ; [M-H]⁻ : m/z 373

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

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



Etapa 1 :

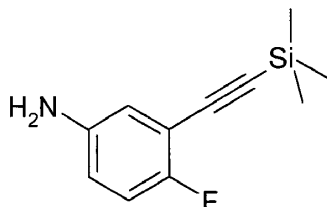


- 20 A una disolución de 1,169 g de 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenceno en 13 mL de trietilamina con agitación y bajo argón, se añaden 1,126 mL de etinil(trimetil)silano, 55 mg de trifenilfosfina y 24 mg de acetato de paladio (2+). Después de 4 horas y treinta minutos a una temperatura de 100°C, el medio de reacción se enfría y el insoluble se filtra sobre vidrio fritado. El filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida. Después de dos purificaciones en columna de sílice eluyente: Heptano/AcOEt, 90/10 y Heptano/AcOEt, 95/5, se obtienen 460 mg de [(2-fluoro-5-nitrofenil)etinil](trimetil)silano en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes :
- 25

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

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

Etapa 2



5

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

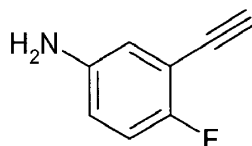
10

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,11

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

Etapa 3



15

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

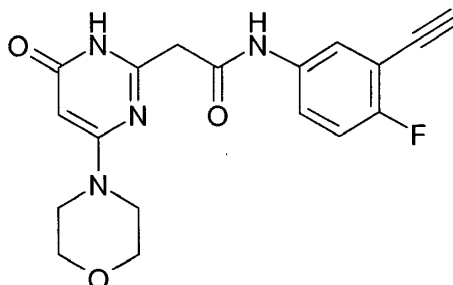
20

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,49

[M+H]⁺ : m/z 136 ;

Etapa 4



25

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

30

Espectro RMN 1H (400MHz) :

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

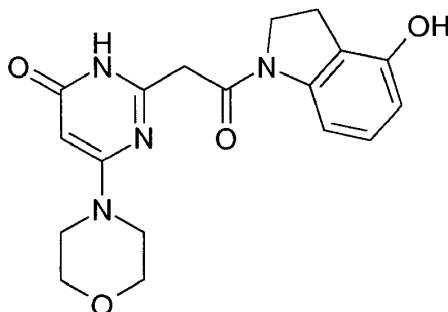
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,75

5 [M+H]⁺ : m/z 357 ; [M-H]⁻ : m/z 355

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

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



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

Espectro RMN 1H (400MHz) :

15 3,01 (t, J = 8,1 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,71 (s, 2 H); 4,12 (t, J = 8,1 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 6,49 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 6,97 (t, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 9,44 (s ancho, 1 H); 11,60 (s ancho, 1 H)

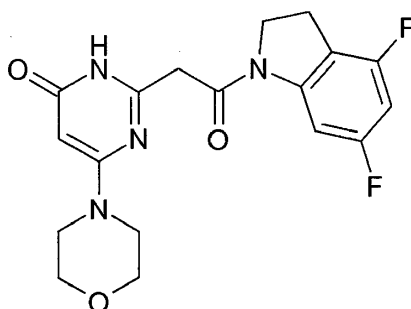
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,57

[M+H]⁺ : m/z 357 ; [M-H]⁻ : m/z 355

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

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



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

Espectro RMN 1H (400MHz) :

30 3,17 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,78 (s, 2 H); 4,24 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,89 (t ancho, J=8,9 Hz, 1 H); 7,64 (d ancho, J=8,9 Hz, 1 H); 11,62 (m extendido, 1 H)

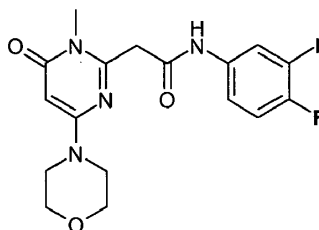
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,73

[M+H]⁺ : m/z 377 ; [M-H]⁻ : m/z 375

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

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



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

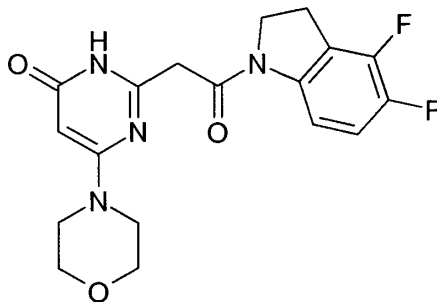
Espectro RMN 1H (400MHz) : 3,33 (s, 3 H); 3,40 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,90 (s, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,22 (t, J = 8,4 Hz, 1 H); 7,49 (m, 1 H); 8,11 (dd, J = 2,4 y 5,6 Hz, 1 H); 10,33 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

- 15 Tiempo de retención Tr (min) = 3,50 ;

[M+H]⁺ : m/z 473 ; [M-H]⁻ : m/z 471

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



- 20 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 pero a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1, de 383 mg de hidrocloreto de 4,5-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol, y de 254 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,32 mL de piridina y de 4 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 210 mg de 2-[2-(4,5-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido en polvo rosa claro cuyas características son las siguientes :

- 25 Espectro RMN 1H (400MHz) :

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

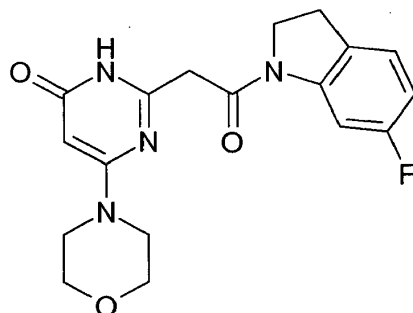
Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,30 ;

- 30 [M+H]⁺ : m/z 377 ; [M-H]⁻ : m/z 375

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

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



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

Espectro RMN 1H (400MHz) :

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

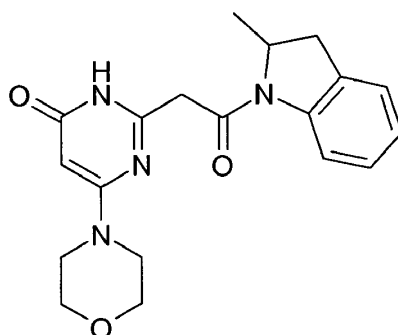
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,67 ;

[M+H]⁺ : m/z 359 ; [M-H]⁻ : m/z 357

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

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



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

Espectro RMN 1H (400MHz) :

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

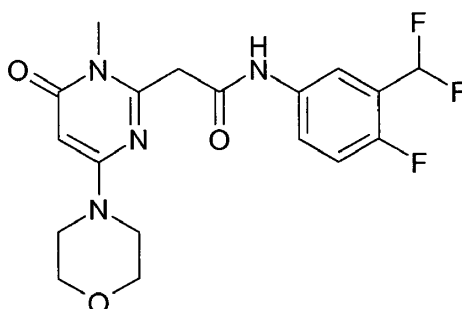
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,70 ;

[M+H]⁺ : m/z 355 ; [M-H]⁻ : m/z 353

Punto de fusión (Kofler) : 172°C

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



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

10 Espectro RMN 1H (400MHz) :

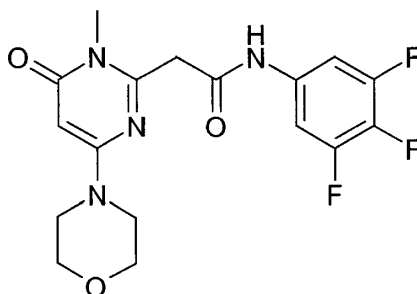
3,34 (s, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,92 (s, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,20 (t, J = 54,3 Hz, 1 H); 7,34 (t, J = 9,5 Hz, 1 H); 7,68 (m, 1 H); 7,89 (m, 1 H); 10,45 (s, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,29 ;

15 [M+H]⁺ : m/z 397 ; [M-H]⁻ : m/z 395

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



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

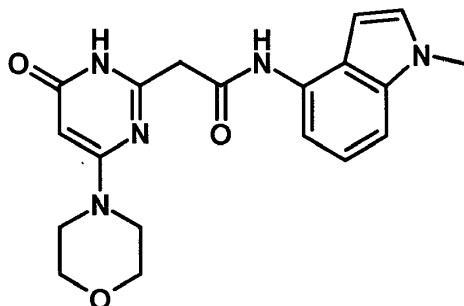
Espectro RMN 1H (400MHz) : 3,33 (s, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,93 (s, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,46 (dd, J = 6,4 y 10,3 Hz, 2 H); 10,58 (s ancho, 1 H)

25 Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,47 ;

[M+H]⁺ : m/z 383 ; [M-H]⁻ : m/z 381

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

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

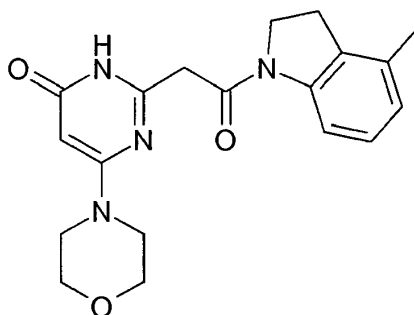
A una disolución de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 en 2 mL de N,N-dimetilformamida se añaden 2 mL de piridina, 300 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 272 mg de 1-metil-1H-indol-4-ilamina.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

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

Espectrometría de Masas : método

[M+H]⁺ : m/z 366 ; [M-H]⁻ : m/z 368

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



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

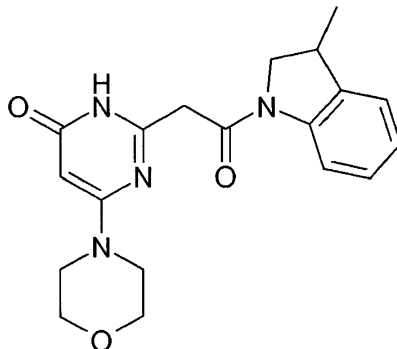
- 20 Espectro RMN 1H (400MHz) : 2,21 (s, 3 H); 3,08 (t, J = 8,3 Hz, 2 H); 3,42 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,75 (s, 2 H); 4,15 (t, J = 8,3 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,07 (t, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 11,62 (m extendido, 1 H)

- 25 Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,31 ;

[M+H]⁺ : m/z 355 ; [M-H]⁻ : m/z 353

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

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

El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 170 mg de 3-metil-indolina, de 487 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 310 μ L de piridina y de 6,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 367 mg de 2-[2-(3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo cristalino blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400MHz) : 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); 3,42 (m, 4 H); 3,49 (m, 1 H); 3,60 (m, 4 H); 3,68 (dd, J = 6,8 y 9,8 Hz, 1 H); 3,75 (s, 2 H); 4,33 (t, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,04 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,18 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 11,62 (m extendido, 1 H)

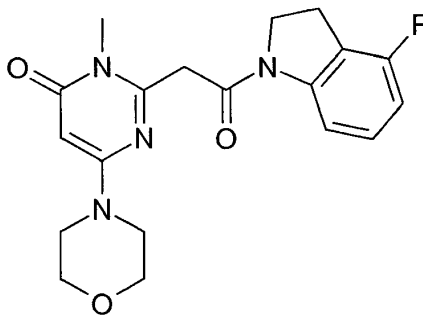
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,73 ;

[M+H]⁺ : m/z 355 ; [M-H]⁻ : m/z 353

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

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



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

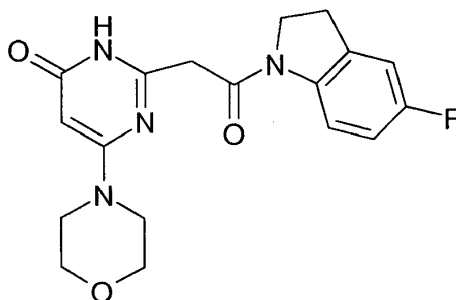
Espectro RMN 1H (400MHz) : 3,19 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 3,31 (s, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,57 (m, 4 H); 4,12 (s, 2 H); 4,25 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 6,87 (t, J = 8,7 Hz, 1 H); 7,22 (m, 1 H); 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,73 ;

[M+H]⁺ : m/z 373 ; [M-H]⁻ : m/z 371

Punto de fusión (Kofler) : 244°C

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

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

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

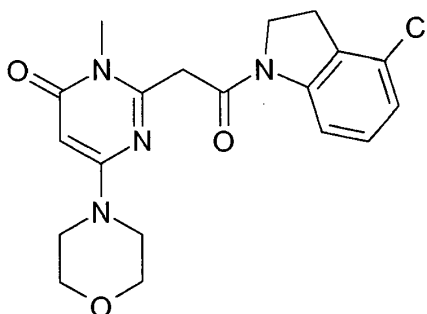
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,70 ;

[M+H] $^+$: m/z 359 ; [M-H] $^-$: m/z 357

Punto de fusión (Kofler) : 264°C

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



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

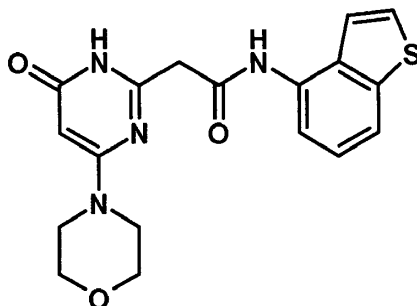
Espectro RMN ^1H (400MHz) : 3,18 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 3,31 (s ancho, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 4,11 (s, 2 H); 4,23 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,22 (t, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1 H)

25 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,81 ;

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

Punto de fusión (Kofler) : 235°C

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

A una disolución de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 en 2 mL de N,N-dimetilformamida se añaden 2 mL de piridina, 257 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 223 mg de benzo[B]tiofen-4-ilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas y se concentra bajo presión reducida. Se añade agua y acetato de etilo y se agita así durante 30 minutos. El precipitado formado se filtra, se lava con agua, éter etílico y éter de petróleo. El sólido obtenido se seca en vacío. Se obtienen 262 mg de N-(1-benzotiofen-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido blanco hueso cuyas características son las siguientes:

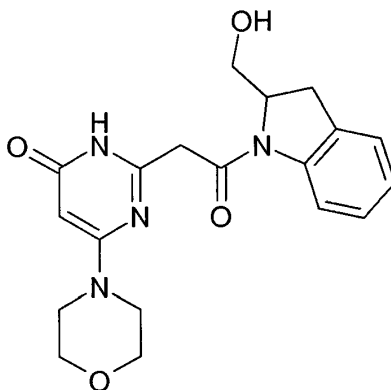
Espectro RMN 1H (400MHz) : 3,43 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,74 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 1 H); 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1 H); 7,71 a 7,82 (m, 3 H); 10,17 (m extendido, 1 H) ; 11,70 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,66;

[M+H]⁺ : m/z 369 ; [M-H]⁻ : m/z 371

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



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

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

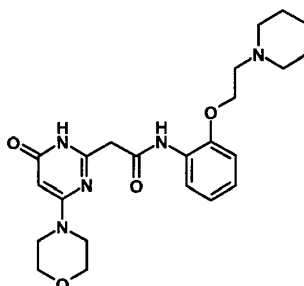
Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 2,80 ;

[M+H]⁺ : m/z 371 ; [M-H]⁻ : m/z 369

Punto de fusión (Kofler) : 200°C

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



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

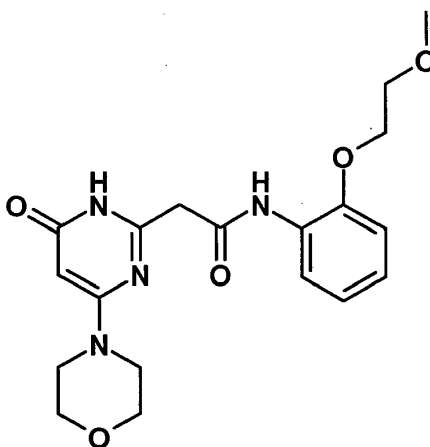
10 Espectro RMN 1H (400MHz) : 1,37 (m, 2 H); 1,43 a 1,53 (m, 4 H); 2,40 (m, 4 H); 2,65 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 3,43 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,68 (s, 2 H); 4,13 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 5,22 (s, 1 H); 6,89 (m, 1 H); 7,00 a 7,13 (m, 2 H); 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 9,30 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 2,20 ;

[M+H]⁺ : m/z 442 ; [M-H]⁻ : m/z 440

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



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

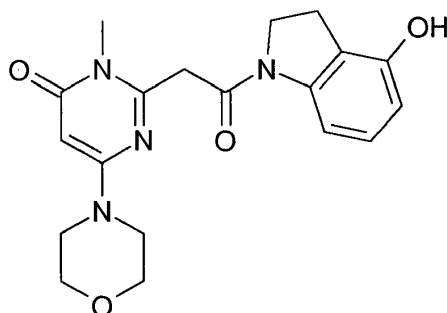
25 Espectro RMN 1H (400MHz) : 3,19 a 3,33 (s parcialmente enmascarado, 3 H) ; 3,43 (m, 4H); 3,61 (m, 4 H); 3,67 a 3,72 (m, 4 H); 4,16 (t, J = 4,5 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,94 (m, 1 H); 7,02 a 7,13 (m, 2 H); 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 9,25 (s ancho, 1 H); 11,67 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,00 ;

[M+H]⁺ : m/z 387 ; [M-H]⁻ : m/z 389

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



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

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

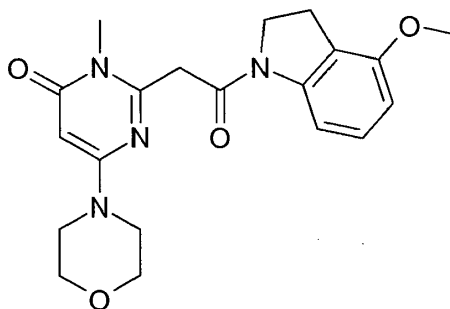
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,49 ;

[M+H]⁺ : m/z 371 ; [M-H]⁻ : m/z 369

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

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



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

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

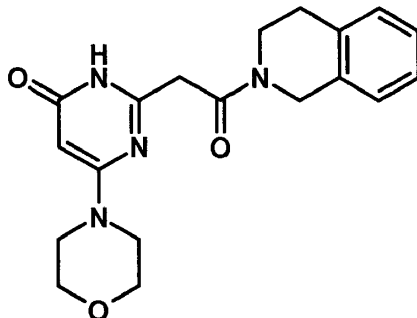
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,69 ;

[M+H]⁺ : m/z 385

30 Punto de fusión (Kofler) : 229°C

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



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

Espectro RMN 1H (400 MHz) para este lote, todas las señales son anchas con : 2,86 (m, 2 H); 3,33 (m, 4 H); 3,56 (m, 4 H); 3,72 (m, 4 H); 4,67 (s, 2 H); 5,13 (s, 1 H); 7,18 (s, 4 H); 11,23 (m extendido, 1 H)

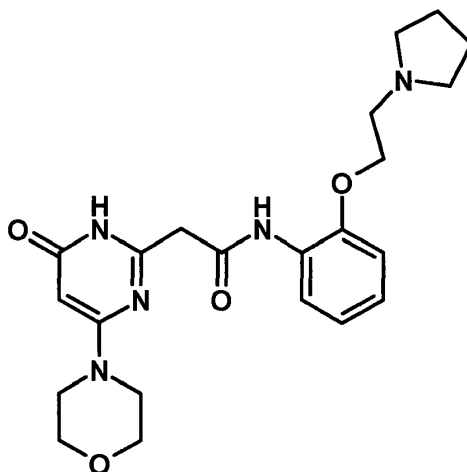
10 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,62 ;

[M+H]⁺ : m/z 355 ; [M-H]⁻ : m/z 353

Punto de fusión (Kofler) : 107,5°C

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



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

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

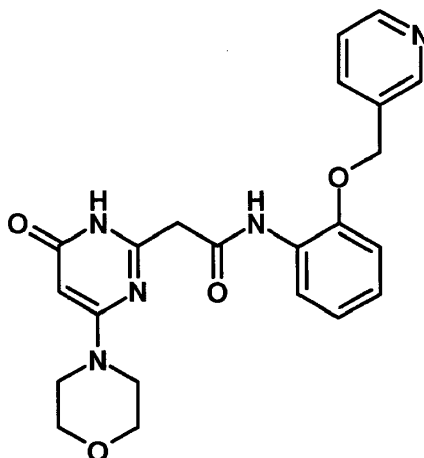
25 Espectro RMN 1H (400MHz) : 1,71 (m, 4 H); 2,60 (m ancho, 4 H); 2,84 (m ancho, 2H) ; 3,43 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,67 (s, 2 H); 4,16 (t, J = 5,9 Hz, 2 H); 5,22 (s, 1 H); 6,93 (m, 1 H); 7,03 a 7,13 (m, 2 H); 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 9,46 (s ancho, 1 H); 13,33 (m muy extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,39 ;

[M+H]⁺ : m/z 426 ; [M-H]⁻ : m/z 428

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



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

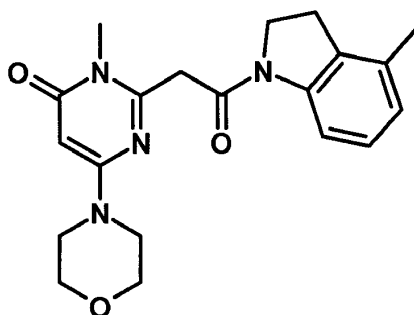
10 Espectro RMN 1H (400MHz) : todas las señales son anchas con : 3,37 (m, 4 H); 3,55 (m, 4 H); 3,70 (s, 2 H); 5,19 (s, 1 H); 5,26 (s, 2 H); 6,93 (t, J = 7,6 Hz, 1 H); 7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1 H); 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1 H); 7,40 (m, 1 H); 7,88 (m, 2 H); 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1 H); 8,70 (s, 1 H); 9,47 (s,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

Espectrometría de Masas : método A

15 Tiempo de retención Tr (min) = 0,44 ;

[M+H]⁺ : m/z 420 ; [M-H]⁻ : m/z 422

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



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

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

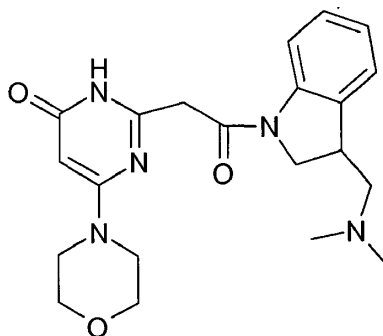
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,75 ;

[M+H]⁺ : m/z 369 ; [M-H]⁻ : m/z 367

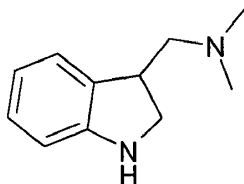
Punto de fusión (Kofler) : 239°C

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



5

Etapa 1



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

15 Espectrometría de Masas : método A

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

[M+H]⁺ : m/z 177

Etapa 2

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

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

Espectrometría de Masas : método A

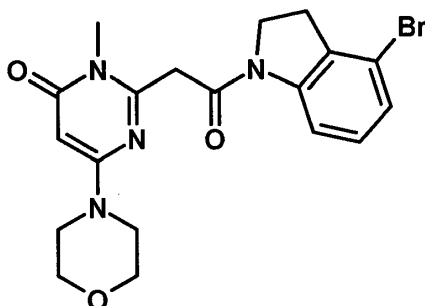
Tiempo de retención Tr (min) = 0,37 ;

[M+H]⁺ : m/z 398 ; [M+2H]²⁺ : m/z 199,5 (pico base)

30 [M-H]⁻ : m/z 396 ;

Punto de fusión (Kofler) : 243°C

EJEMPLO 116: Síntesis de 2-[2-(4-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 68 a partir de 275 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 352 mg de hidrocloreto de 4-bromo-indolina, de 254 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 201 μ L de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 161 mg de 2-[2-(4-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo rosa cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz) : 3,14 (t, J = 8,3 Hz, 2 H); 3,30 (s enmascarado, 3 H) ; 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 4,11 (s, 2 H); 4,22 (t, J = 8,3 Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,14 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1 H)

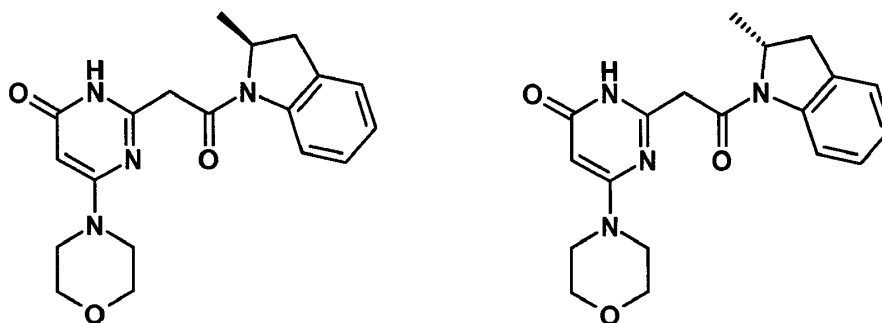
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,83 ;

[M+H]⁺ : m/z 431 ; [M-H]⁻ : m/z 433

Punto de fusión (Kofler) : 226°C

EJEMPLO 117 Y EJEMPLO 118: Separación de 2-{2-[(2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de 2-{2-[(2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



Los productos se obtuvieron por separación cromatográfica quiral de 311 mg de 2-{2-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona (ejemplo 96) en columna quiral Chiralpak T304 20 μ m (1.080 g, 20 μ m, 8/35 cm), eluyente : Acetonitrilo/Isopropanol : 90/10; caudal :185 mL/min. Después de purificar, se obtienen como primer enantiómero, 160 mg de (+)-2-{2-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona, en forma de un sólido amorfo rosa cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz) : para este lote, las señales son anchas con : 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); 2,44 (m parcialmente enmascarado, 1 H) ; 2,69 (d, J = 15,2 Hz, 1 H); 3,42 (m, 4 H); 3,60 (m, 4H); 3,72 (d, J = 15,7 Hz, 1 H); 3,92 (d, J = 15,7 Hz, 1 H); 4,72 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,04 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,18 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 11,67 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,70 ;

[M+H]⁺ : m/z 355 ; [M-H]⁻ : m/z 353 ;

Poder rotatorio : $\alpha_D = +65,0^\circ \pm 1,3$ (c=1,736 mg en 0,5 mL de metanol)

Después el segundo enantiómero, es decir : 143 mg de (-)-2-[2-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido amorfo blanco cuyas características son las siguientes:

5 Espectro RMN 1H (400MHz) : para este lote, las señales son anchas con : 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); 2,45 (m parcialmente enmascarado, 1 H) ; 2,69 (m, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,72 (d, J = 15,7 Hz, 1 H); 3,92 (d, J = 15,7 Hz, 1 H); 4,70 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,04 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,18 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 11,64 (m extendido, 1 H)

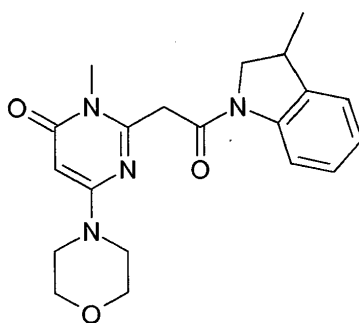
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,70 ;

[M+H]⁺ : m/z 355 ; [M-H]⁻ : m/z 353 ;

10 Poder rotatorio : $\alpha_D = -72,8^\circ \pm 1,2$ (c=2,338 mg en 0,5 mL de metanol)

EJEMPLO 119: Síntesis de 3-metil-2-[2-(3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



15 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 68 a partir de 275 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 254 mg de hidrocloreto de 3-metil-indolina, de 254 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 161 μ L de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 96 mg de 3-metil-2-[2-(3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo rosa cuyas características son las siguientes :

20 Espectro RMN 1H (400MHz) : 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); 3,32 (s, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,49 (m, 1 H); 3,57 (m, 4 H); 3,71 (dd, J = 6,8 y 10,1 Hz, 1 H); 4,10 (s, 2 H); 4,36 (t, J = 10,1 Hz, 1 H); 5,36 (s, 1 H); 7,05 (t, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1 H)

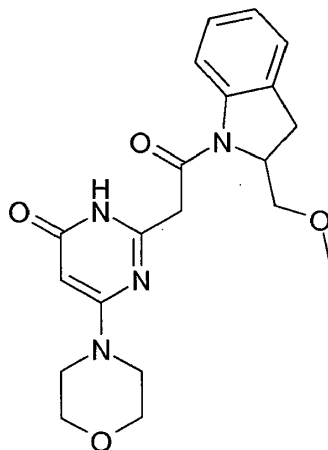
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,77 ;

[M+H]⁺ : m/z 369 ; [M-H]⁻ : m/z 367

25 Punto de fusión (Kofler) : 225°C

EJEMPLO 120: Síntesis de 2-[2-[2-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 326 mg de 2-(metoximetil)-indolina, de 249 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 162 μ L de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 143 mg de 2-{2-[2-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

- 5 Espectro RMN 1H (400MHz) : 2,84 (d, J = 16,4 Hz, 1 H); 3,26 (s, 3 H); 3,34 a 3,46 (m, 7 H); 3,60 (m, 4 H); 3,79 (d, J = 15,6 Hz, 1 H); 4,00 (d, J = 15,6 Hz, 1 H); 4,80 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,03 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,17 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)

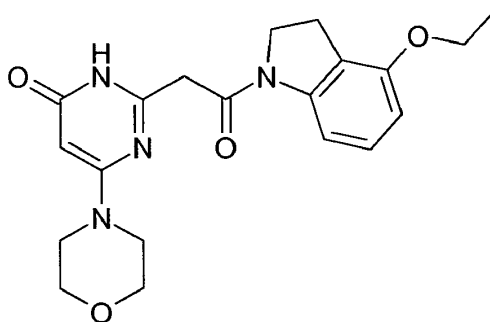
Espectrometría de Masas : método B

- 10 Tiempo de retención Tr (min) = 3,26 ;

[M+H]⁺ : m/z 385 ; [M-H]⁻ : m/z 383

Punto de fusión (Kofler) : 112-115°C

EJEMPLO 121: Síntesis de 2-[2-(4-etoxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



- 15 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 163 mg de 4-(etoxi)-indolina, de 249 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 162 μ L de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 260 mg de 2-[2-(4-etoxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

- 20 Espectro RMN 1H (400 MHz): 1,33 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); 3,03 (t, J = 8,6 Hz, 2 H); 3,42 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,73 (s, 2 H); 4,06 (q, J = 6,8 Hz, 2 H); 4,14 (t, J = 8,6 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 6,68 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,12 (t, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 11,61 (s ancho, 1 H)

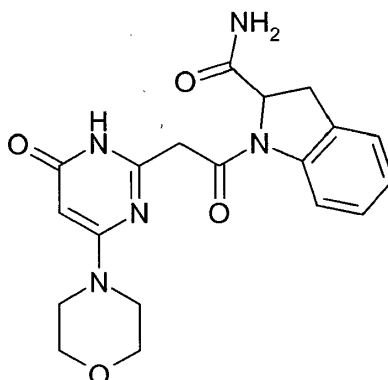
Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,48 ;

- 25 [M+H]⁺ : m/z 385 ; [M-H]⁻ : m/z 383

Punto de fusión (Kofler) : 257°C

EJEMPLO 122: Síntesis de 1-[[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 324 mg de 2-carboxamido-indolina, de 249 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 162 μ L de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 93 mg de 1-[[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

5 Espectro RMN 1H (400MHz) : 3,11 (d, J = 16,9 Hz, 1 H); 3,36 a 3,47 (m, 5 H); 3,54 a 3,63 (m, 5 H); 3,77 (d, J = 15,7 Hz, 1 H); 5,07 (dd, J = 3,8 y 9,1 Hz, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,02 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,18 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,36 (s ancho, 1 H); 7,76 (s ancho, 1 H); 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 11,59 (m extendido, 1 H)

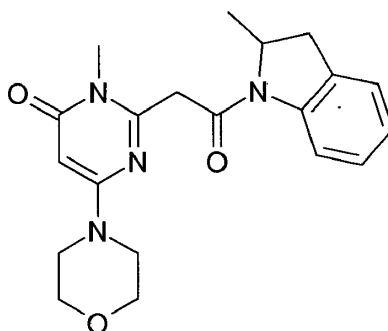
Espectrometría de Masas : método A

10 Tiempo de retención Tr (min) = 0,50 ;

[M+H]⁺ : m/z 384 ; [M-H]⁻ : m/z 382

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

EJEMPLO 123: Síntesis de 3-metil-2-[2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



15 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 68 a partir de 550 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 400 mg de 2-metil-indolina, de 500 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 320 μ L de piridina y de 8,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 37 mg de 3-metil-2-[2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo rosa cuyas características son las siguientes :

20 Espectro RMN 1 H (400 MHz, 1,28 (d, J=6,8 Hz, 3 H) ; 2,70 (d, J = 15,9 Hz, 1 H) ; 3,23 a 3,30 (s enmascarado, 3 H) ; 3,40 (m, 5 H) ; 3,60 (m, 4 H) ; 4,02 (d, J = 16,9 Hz, 1 H) ; 4,29 (d, J = 16,9 Hz, 1 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 5,36 (s, 1 H) ; 7,05 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) ; 7,18 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) ; 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) ; 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1 H)

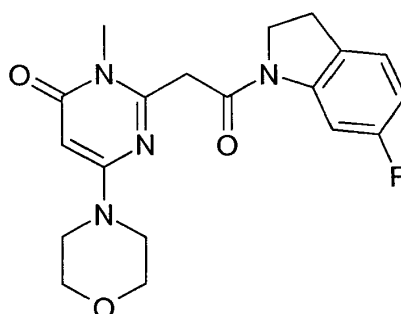
Espectrometría de Masas : método A

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

[M+H]⁺ : m/z 369 ; [M-H]⁻ : m/z 367

Punto de fusión (Kofler) : 148°C

EJEMPLO 124: Síntesis de 2-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



30 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 68 a partir de 275 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 205 mg de 6-fluoro-indolina, de 254 mg de

hidrocloruro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 161 μL de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 140 mg de 2-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo rosa muy claro cuyas características son las siguientes :

5 Espectro RMN 1H (400MHz) : 3,14 (t, J = 8,2 Hz, 2 H); 3,25 a 3,45 (m parcialmente enmascarado, 7 H); 3,58 (m, 4 H); 4,11 (s, 2 H); 4,22 (t, J = 8,2 Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 6,84 (t, J = 8,7 Hz, 1 H); 7,26 (m, 1 H); 7,77 (d ancho, J=10,3 Hz, 1 H)

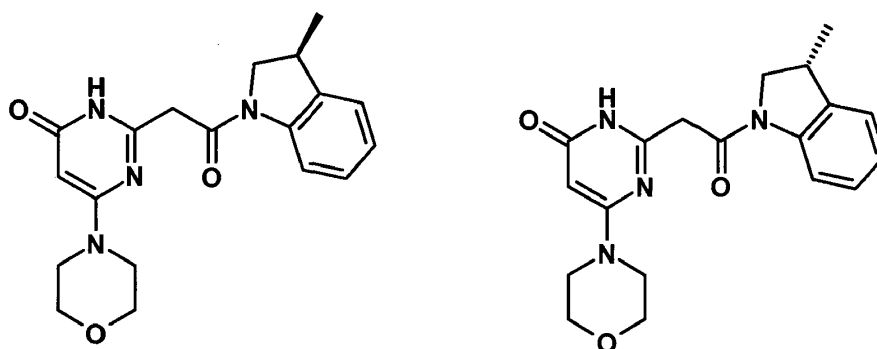
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,73 ;

[M+H]⁺ : m/z 373 ; [M-H]⁻ : m/z 371

10 Punto de fusión (Kofler) : 223°C

EJEMPLO 125 y **EJEMPLO 126**: Separación de 2-[2-[(3S)-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de 2-[2-[(3R)-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



15 Los productos se obtuvieron por separación cromatográfica quiral de 369 mg de 2-[2-[3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona (ejemplo 101) en columna quiral Chiralpak T304 20 μm (1.100 g, 20 μm , 8/35 cm), eluyente : heptano/etanol/metanol : 25/40/35 ; caudal: 200 mL/min. Después de purificar, se obtienen como primer enantiómero, 168 mg de (+)-2-[2-[3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona, en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

20 Espectro RMN 1H (400MHz) : 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); 3,42 (m, 4 H); 3,49 (m, 1 H); 3,60 (m, 4 H); 3,68 (dd, J = 6,6 y 10,1 Hz, 1 H); 3,75 (s, 2 H); 4,33 (t, J = 10,1 Hz, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,04 (t, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 11,61 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,72 ;

[M+H]⁺ : m/z 355 ; [M-H]⁻ : m/z 353 ;

25 Poder rotatorio : $\alpha_D = +17,1 \pm 0,8$ (c=1,656 mg en 0,5 mL de DMSO)

Después el segundo enantiómero, es decir : 164 mg de (-)-2-[2-[3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

30 Espectro RMN 1H (400MHz) : 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); 3,41 (m, 4 H); 3,49 (m, 1 H); 3,60 (m, 4 H); 3,68 (dd, J = 6,6 y 10,3 Hz, 1 H); 3,75 (s, 2 H); 4,33 (t, J = 10,3 Hz, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,05 (t, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 11,60 (m extendido, 1 H)

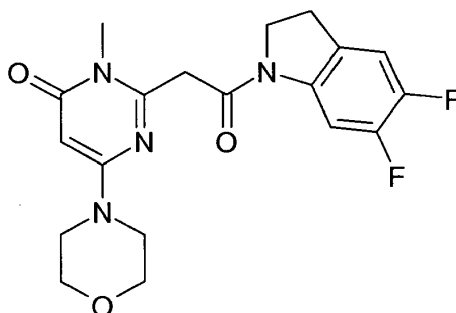
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,72 ;

[M+H]⁺ : m/z 355 ; [M-H]⁻ : m/z 353 ;

Poder rotatorio : $\alpha_D = -13,0^\circ$ (c=1,386 mg en 0,5 mL de DMSO)

EJEMPLO 127: Síntesis de 2-[2-(5,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 68 a partir de 275 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 232 mg de 5,6-difluoro-indolina, de 254 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 161 μ L de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 167 mg de 2-[2-(5,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo blanco hueso cuyas características son las siguientes :

10 Espectro RMN 1H (400MHz) : 3,16 (t, J = 8,6 Hz, 2 H); 3,31 (s, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 4,11 (s, 2 H); 4,22 (t, J = 8,6 Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,37 (dd, J = 8,9 y 10,3 Hz, 1 H); 7,95 (dd, J=7,5 y 12,1 Hz, 1 H)

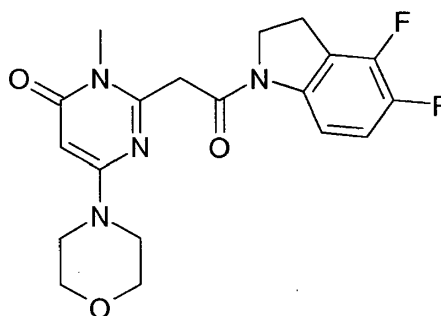
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,76 ;

[M+H]⁺ : m/z 391 ; [M-H]⁻ : m/z 389

Punto de fusión (Kofler) : 250 °C

15 **EJEMPLO 128:** Síntesis de 2-[2-(4,5-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



20 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 68 a partir de 275 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 287 mg de hidrocloreto de 4,5-difluoro-indolina, de 254 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 241 μ L de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 155 mg de 2-[2-(4,5-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo de color teja cuyas características son las siguientes :

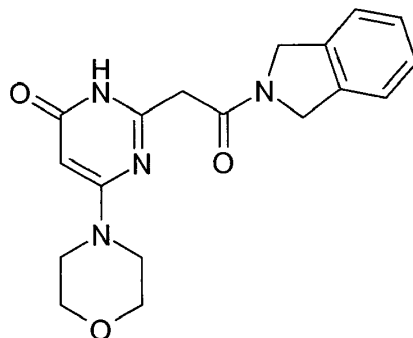
Espectro RMN 1H (400MHz) : 3,25 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 3,31 (s, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 4,11 (s, 2 H); 4,27 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,23 (m, 1 H); 7,79 (dd, J=4,3 y 8,9 Hz, 1 H)

25 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,77 ;

[M+H]⁺ : m/z 391 ; [M-H]⁻ : m/z 389

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

EJEMPLO 129: Síntesis de 2-[2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 70 a partir de 250 mg de isoindolina, de 267 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1 del ejemplo 1 y de 1,15 mL de una disolución de trimetilaluminio 2M, en una mezcla de 20 mL de tolueno y de 10 mL de tetrahidrofurano. Se obtienen así 80 mg de 2-[2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

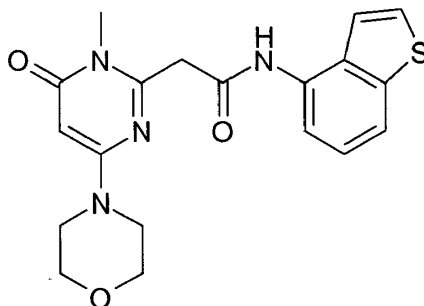
Espectro RMN 1H (400MHz) : 3,39 (m, 4 H); 3,59 (m, 4 H); 3,67 (s, 2 H); 4,67 (s, 2 H); 4,90 (s, 2 H); 5,19 (s, 1 H); 7,26 a 7,42 (m, 4 H); 11,60 (m extendido, 1 H)

10 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,60 ;

[M+H]⁺ : m/z 341 ; [M-H]⁻ : m/z 339

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

EJEMPLO 130: Síntesis de N-(1-benzotiofen-4-il)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida

15 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 68 a partir de 551 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 328 mg de benzo[b]tiofen-4-ilamina, de 498 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 324 µL de piridina y de 8,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 110 mg de N-(1-benzotiofen-4-il)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

20 Espectro RMN 1H (400MHz) : 3,38 (s, 3 H); 3,41 (m, 4 H); 3,57 (m, 4 H); 4,05 (s, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 1 H); 7,63 (d, J = 5,6 Hz, 1 H); 7,72 a 7,81 (m, 3 H); 10,14 (m extendido, 1 H)

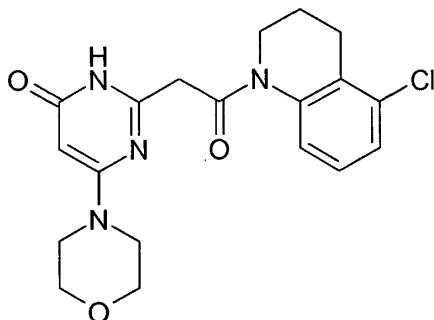
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,71 ;

25 [M+H]⁺ : m/z 385 ; [M-H]⁻ : m/z 383

Punto de fusión (Kofler) : 254°C

EJEMPLO 131: Síntesis de 2-[2-(5-cloro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 184 mg de 5-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-quinoleína (puede prepararse según WO2004/0116388), de 249 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 162 μ L de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 141 mg de 2-[2-(5-cloro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400MHz) : 1,96 (m, 2 H); 2,77 (t, J = 6,8 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4H); 3,61 (m, 4 H); 3,70 (t, J = 6,8 Hz, 2 H); 3,79 (s, 2 H); 5,16 (s, 1 H); 7,21 (t, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,55 (d ancho, J=8,0 Hz, 1 H); 11,57 (m extendido, 1 H)

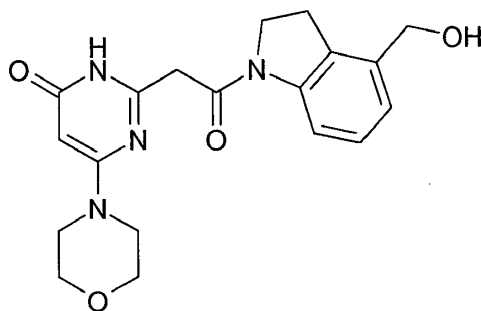
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,78 ;

[M+H]⁺ : m/z 389 ; [M-H]⁻ : m/z 387

Punto de fusión (Kofler) : 238°C

EJEMPLO 132: Síntesis de 2-[2-[4-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 173 mg de 4-(hidroximetil)-indolina, de 254 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 161 μ L de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 288 mg de 2-[2-[4-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo rosa cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400MHz) : 3,12 (t, J = 8,3 Hz, 2 H); 3,42 (m, 4 H); 3,59 (m, 4H); 3,75 (s, 2 H); 4,15 (t, J = 8,3 Hz, 2 H); 4,46 (d, J = 5,4 Hz, 2 H); 5,10 (t, J = 5,4 Hz, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,15 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 11,62 (s ancho, 1 H)

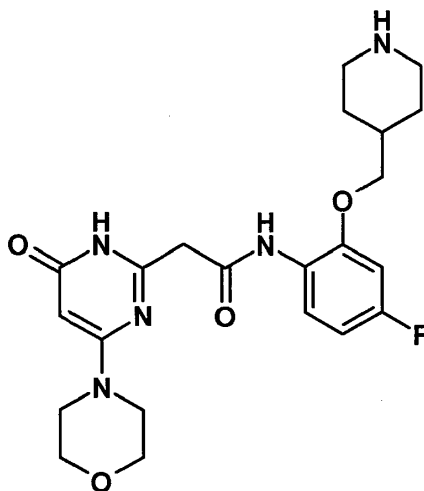
Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 2,48 ;

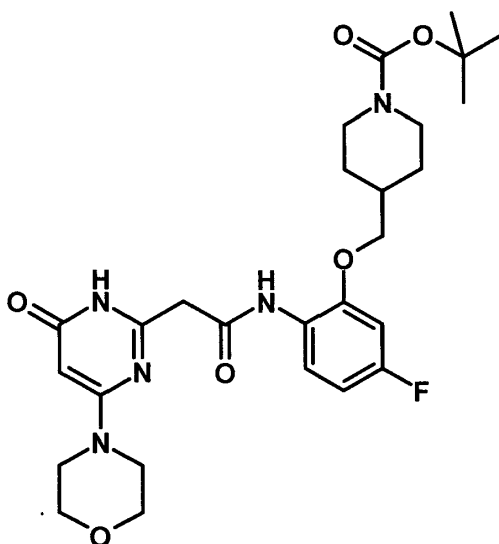
[M+H]⁺ : m/z 371 ; [M-H]⁻ : m/z 369

Punto de fusión (Kofler) : 234°C

EJEMPLO 133: Síntesis de N-[4-fluoro-2-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



Etapa 1:



5

A una disolución de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 en 3 mL de N,N-dimetilformamida se añaden 3 mL de piridina, 500 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 930 mg de éster terc-butílico del ácido 4-(2-amino-5-fluoro-fenoximetil)-piperidina-1-carboxílico. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 días y se concentra bajo presión reducida. Después de purificar en columna de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (95/05 en volúmenes), se obtienen 225 mg de éster terc-butílico del ácido 4-{5-Fluoro-2-[2-(4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetilamino]-fenoximetil}-piperidina-1-carboxílico en forma de un sólido violáceo cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de Masas : método B

15 Tiempo de retención Tr (min) = 4,02 ;

[M+H]⁺ : m/z 544 ; [M-H]⁻ : m/z 546

Etapa 2:

A una disolución de 223 mg de éster terc-butílico del ácido 4-{5-Fluoro-2-[2-(4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetilamino]-fenoximetil}-piperidina-1-carboxílico en 6 mL de etanol se añaden 1,5 mL de ácido clorhídrico 4M en dioxano. Después de 20h de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra bajo presión reducida, se recoge con una disolución de amoniaco en metanol y se concentra de nuevo a sequedad. Después de purificar por cromatografía en columna de sílice, eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/, 90/10, se obtienen 65 mg de

20

N-[4-fluoro-2-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida cuyas características son las siguientes:

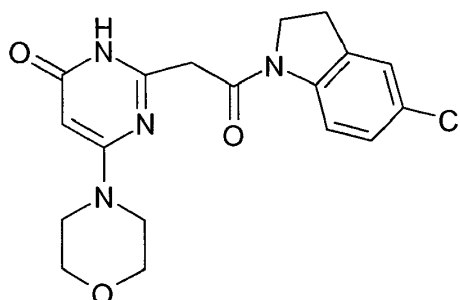
Espectro RMN ¹H (400MHz): 1,52 (m, 2 H); 1,89 (m, 2 H); 2,06 (m, 1 H); 2,86 (m, 2 H); 3,25 (m parcialmente enmascarado, 2 H); 3,43 (m, 4 H); 3,62 (m, 4 H); 3,71 (s, 2 H); 3,92 (d, J = 6,4 Hz, 2 H); 5,22 (s, 1 H); 6,74 (dt, J=2,7 y 8,8 Hz, 1 H); 7,00 (dd, J = 2,7 y 11,0 Hz, 1 H); 7,75 (dd, J = 6,6 y 8,8 Hz, 1 H); 7,87 (m muy extendido, 2 H); 9,22 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de Masas: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,48;

[M+H]⁺: m/z 444; [M-H]⁻: m/z 446

10 **EJEMPLO 134:** 2-[2-(5-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



15 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 307 mg de 5-cloro-indolina, de 254 mg de hidrocloruro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,16 mL de piridina y de 4 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 255 mg de 2-[2-(5-cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆): 3,18 (t, J = 8,3 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4H); 3,75 (s, 2 H); 4,16 (t, J = 8,3 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 7,21 (d ancho, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,32 (s ancho, 1 H) ; 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 11,61 (m extendido, 1H).

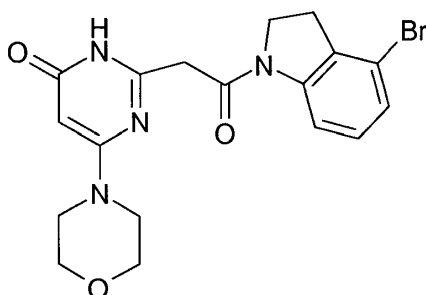
20 Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,42 ;

[M-H]⁻ : m/z 373

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

EJEMPLO 135: 2-[2-(4-Bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



25 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 402 mg de 4-bromo-indolina, de 254 mg de hidrocloruro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,16 mL de piridina y de 4 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 303 mg de 2-[2-(4-bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

30 Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆): 3,14 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,61 (m, 4H); 3,76 (s, 2 H); 4,19 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,14 (t, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,23 (d ancho, J=8,1 Hz, 1 H) ; 8,01 (d ancho, J=8,1 Hz, 1 H) ; 11,62 (m extendido, 1 H).

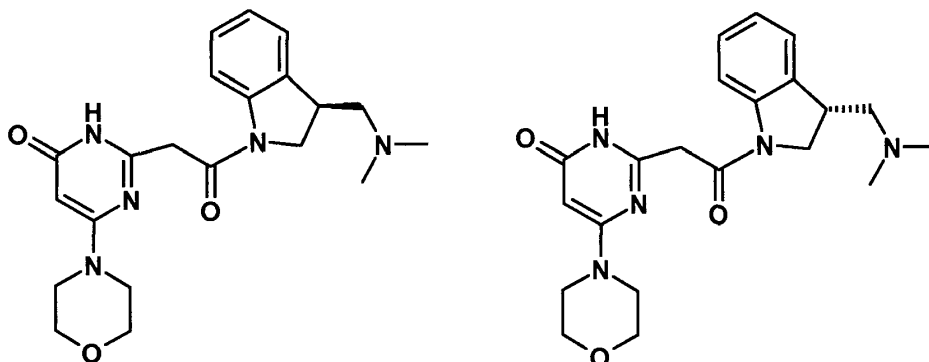
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,88 ;

[M+H]⁺ : m/z 419 ; [M-H]⁻ : m/z 417

Punto de fusión (Kofler) : 219 °C

- 5 **EJEMPLO 136** y **EJEMPLO 137**: Separación de 2-(2-((3S)-3-[(dimetilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de 2-(2-((3R)-3-[(dimetilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



- 10 Los productos se obtuvieron por separación cromatográfica quiral de 500 mg de 2-[2-(3-dimetilaminometil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona (ejemplo 115) en columna quiral chiralpak AD 20µm (lote CFB003) (1.200g, 20µm, 80/35mm), eluyente : Heptano/Metanol/Etanol : 50/20/30 ; caudal : 160ml/min. Después de purificar, se obtienen como primer enantiómero, 226mg de (+)-2-[2-(3-dimetilaminometil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona, en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes:

- 15 Espectro RMN 1H (400MHz) : 2,22 (s, 6 H); 2,36 (dd, J = 10,0 y 11,7 Hz, 1 H); 2,46 (dd, J = 5,4 y 11,7 Hz, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 5 H); 3,76 (m, 2 H); 3,91 (dd, J = 5,7 y 10,0 Hz, 1 H); 4,23 (t, J = 10,0 Hz, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,02 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 11,61 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

- 20 Tiempo de retención Tr (min) = 0,40 ;

[M+H]⁺ : m/z 398 ; [M-H]⁻ : m/z 396

Punto de fusión (Kofler) : 246°C

Poder rotatorio : 1,830 mg en 1 ml de DMSO signo positivo

- 25 Después el segundo enantiómero, es decir : 239 mg de (-)-2-[2-(3-dimetilaminometil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz) : 2,22 (s, 6 H); 2,36 (dd, J = 10,0 y 11,7 Hz, 1 H); 2,46 (dd, J = 5,4 y 11,7 Hz, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 5 H); 3,76 (m, 2 H); 3,91 (dd, J = 5,7 y 10,0 Hz, 1 H); 4,23 (t, J = 10,0 Hz, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,02 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 11,62 (m extendido, 1 H)

- 30 Espectrometría de Masas : método A

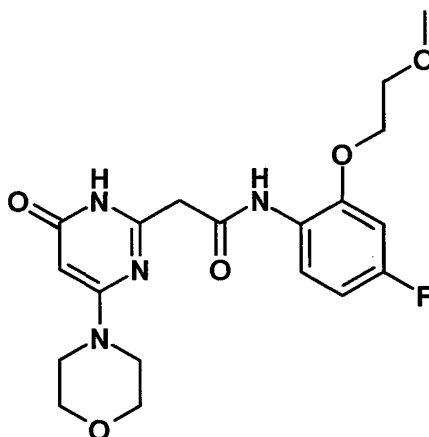
Tiempo de retención Tr (min) = 0,40 ;

[M+H]⁺ : m/z 398 ; [M-H]⁻ : m/z 396

Punto de fusión (Kofler) : 256°C

Poder rotatorio : 1,721 mg en 1 ml de DMSO signo negativo

EJEMPLO 138: Síntesis de N-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



5 A una disolución de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 en 3 mL de N,N-dimetilformamida se añaden 3 mL de piridina, 500 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 590 mg de 4-fluoro-2-(2-metoxi-etoxi)-fenilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas y se concentra bajo presión reducida. Se añade agua y acetato de etilo y se agita así durante 30 minutos. El precipitado formado se filtra, se lava con agua, éter etílico y éter de petróleo. El sólido obtenido se seca en vacío. Se obtienen 155 mg de N-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido rosado cuyas características son las siguientes:

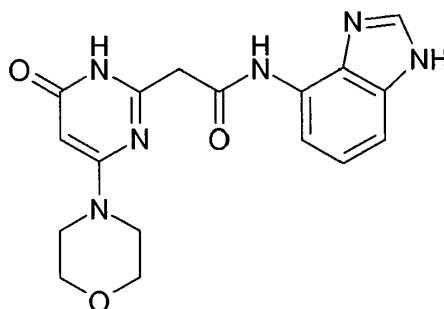
Espectro RMN 1H (400MHz) : 3,17 a 3,33 (m parcialmente enmascarado, 3 H); 3,43 (m, 4 H); 3,62 (m, 4 H); 3,68 (m, 4 H); 4,21 (m, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,75 (dt, J=2,7 y 8,8 Hz, 1 H); 7,02 (dd, J = 2,7 y 10,8 Hz, 1 H); 7,85 (dd, J = 6,8 y 8,8 Hz, 1 H); 9,28 (s ancho, 1 H); 11,65 (m extendido, 1 H)

15 Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,60 ;

[M+H]⁺ : m/z 405 ; [M-H]⁻ : m/z 407

EJEMPLO 139: Síntesis de N-(1H-bencimidazol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



20 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 130 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 113 mg de dihidrocloreto de 4-amino-benzimidazol, de 127 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 80 µL de piridina y de 2,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 112 mg de N-(1H-benzimidazol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de un polvo blanco hueso cuyas características son las siguientes :

25 Espectro RMN 1H (400MHz) : 3,48 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,79 (s ancho, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,14 (t, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,26 (s ancho, 1 H); 7,94 (s ancho, 1 H); 8,21 (s, 1 H); 10,20 (s ancho, 1 H); 11,70 (m extendido, 1 H); 12,54 (m extendido, 1 H)

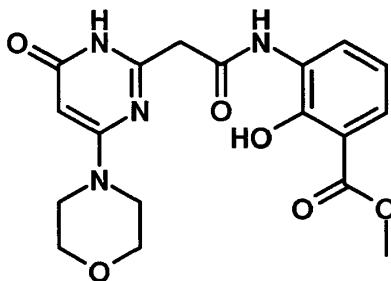
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,32 ;

30 [M+H]⁺ : m/z 355 ; [M-H]⁻ : m/z 353

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

EJEMPLO 140: Síntesis de 2-hidroxi-3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)benzoato de metilo



- 5 A una disolución de 1 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 en 6 mL de N,N-dimetilformamida se añaden 6 mL de piridina, 1 g de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 1 g de 3-amino-2-hidroxi-benzoato de metilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas y se concentra bajo presión reducida. Se añade agua y acetato de etilo y se agita así durante 30 minutos. El precipitado formado se filtra, se lava con agua, éter etílico y éter de petróleo. El sólido obtenido se seca en vacío. Se obtienen 1,27 g de 2-hidroxi-3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)benzoato de metilo en forma de sólido gris cuyas características son las siguientes:

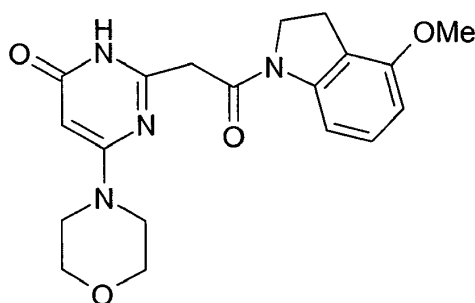
Espectro RMN ¹H (400MHz) : 3,45 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,73 (s, 2 H); 3,94 (s, 3 H); 5,21 (s, 1 H); 6,95 (t, J = 7,9 Hz, 1 H); 7,56 (dd, J = 1,3 y 7,9 Hz, 1 H); 8,21 (d ancho, J=7,9 Hz, 1 H) ; 9,71 (s ancho, 1 H); 11,03 (s ancho, 1 H); 11,70 (m extendido, 1 H)

- 15 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,66 ;

[M+H]⁺ : m/z 387 ; [M-H]⁻ : m/z 389

EJEMPLO 141: 2-[2-(4-Metoxi-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



- 20 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 308 mg de 4-metoxi-indolina, de 254 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,16 mL de piridina y de 4 mL de dimetilformamida. Se obtienen 269 mg de 2-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un polvo rosado cuyas características son las siguientes :

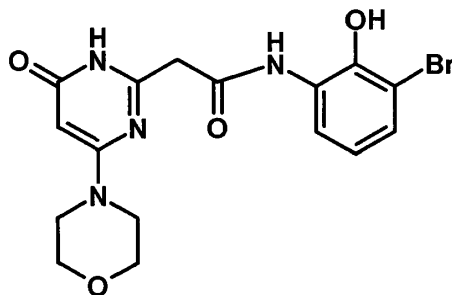
- 25 Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆): 3,04 (t, J = 8,2 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,61 (m, 4H); 3,74 (s, 2 H); 3,79 (s, 3 H); 4,14 (t, J = 8,2 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 6,70 (d ancho, J=7,9 Hz, 1 H) ; 7,15 (t, J = 7,9 Hz, 1 H); 7,64 (d ancho, J = 7,9 Hz, 1H) ; 11,61 (m extendido, 1 H).

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,75 ;

- 30 [M+H]⁺ : m/z 371 ; [M-H]⁻ : m/z 369

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

EJEMPLO 142: N-(3-bromo-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida

A una disolución de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio preparado en la etapa 2 del ejemplo 1 en 4 mL de piridina, se añaden 600 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 550 mg de 2-amino-6-bromofenol. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas y se concentra bajo presión reducida. Se añade agua y acetato de etilo y se agita así durante 30 minutos. El precipitado formado se filtra, se lava con agua, éter etílico y éter de petróleo. El sólido obtenido se seca en vacío. Se obtienen 543 mg de N-(3-bromo-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes:

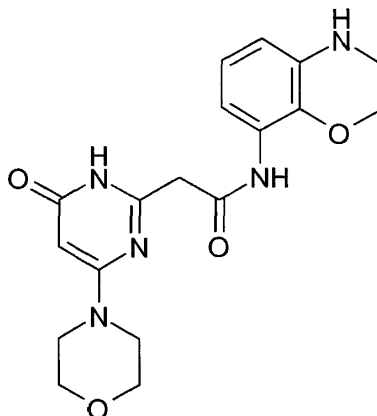
- 10 Espectro RMN 1H (400MHz) : 3,44 (m, 4 H); 3,62 (m, 4 H); 3,70 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,78 (t, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 9,82 (m extendido, 2 H) ; 11,62 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,64 ;

[M+H]⁺ : m/z 408; [M-H]⁻ : m/z 410

- 15 **EJEMPLO 143:** Síntesis de N-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 166 mg de 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-ilamina, de 249 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 162 µL de piridina y de 4,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 100 mg de N-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

- 20 Espectro RMN 1H (400MHz) : 3,32 (m parcialmente enmascarado, 2 H) ; 3,44 (m, 4 H); 3,62 (m, 6 H); 4,08 (m, 2 H); 5,08 (m, 1 H); 5,19 (s, 1 H); 6,49 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 6,56 (dd, J = 1,5 y 7,8 Hz, 1 H); 6,80 (dd, J = 1,5 y 7,8 Hz, 1 H); 9,43 (m extendido, 1 H) ; 11,63 (m extendido, 1 H)

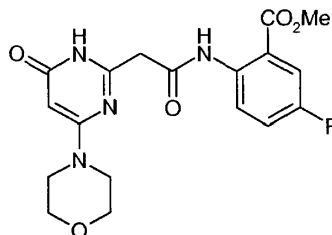
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 2,64 ;

[M+H]⁺ : m/z 372 ; [M-H]⁻ : m/z 370

Punto de fusión (Kofler) : 243°C

EJEMPLO 144: 5-fluoro-2-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)benzoato de metilo



El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 303 mg de 2-amino-5-fluorobenzoato de metilo, de 308 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 2 mL de piridina y de 2 mL de dimetilformamida. Se obtienen 310 mg de 5-fluoro-2-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)benzoato de metilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

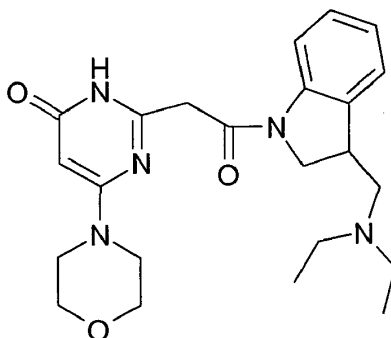
Espectro RMN ¹H (400MHz) : 3,44 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,67 (s, 2 H); 3,84 (s, 3 H); 5,21 (s, 1 H); 7,50 (m, 1 H); 7,64 (dd, J = 3,0 y 9,2 Hz, 1 H); 8,13 (dd, J = 5,3 y 8,9 Hz, 1 H); 10,57 (s ancho, 1 H); 11,70 (m extendido, 1 H)

10 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,71 ;

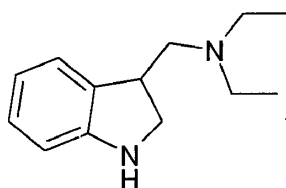
[M+H]⁺ : m/z 391 ; [M-H]⁻ : m/z 389

EJEMPLO 145: Síntesis de 2-(2-{3-[(diethylamino)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



15

Etapa 1



20

25

A una disolución de 0,5 g de dietil-(1H-indol-3-ilmetil)-amina (preparada según Synth. Commun. 2006, 1829) en 10 mL de ácido trifluoroacético bajo argón enfriada en un baño de hielo, se añaden progresivamente 0,48 g de cianoborohidruro de sodio y se agita durante media hora a 0°C y 3h a temperatura ambiente. El medio de reacción se vierte en 100 mL de agua y se alcaliniza con sosa al 30%. Después de añadir 100 mL de acetato de etilo, se agita durante 10 min a temperatura ambiente, la mezcla se decanta y la fase acuosa se extrae tres veces con 50 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con 40 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se recoge con 20 mL de sosa 2N, 40 mL de agua y 60 mL de acetato de etilo, se agita durante 5 min, y se decanta. La fase acuosa se extrae dos veces con 40 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida. Después de una purificación en columna de sílice, eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 89/10/1, se obtienen 246 mg de (2,3-dihidro-1H-indol-3-ilmetil)-dietil-amina en forma de un aceite amarillo cuyas características son las siguientes :

30 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,20 ;

[M+H]⁺ : m/z 205 ;

Etapa 2

5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 150 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 238 mg de (2,3-dihidro-1H-indol-3-ilmetil)-dietil-amina, de 140 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,1 mL de piridina y de 3 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 108 mg de 2-(2-{3-[(dietilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido crema cuyas características son las siguientes :

10 Espectro RMN 1H (400MHz) : 0,96 (t, J = 7,0 Hz, 6 H); 2,36 a 2,71 (m parcialmente enmascarado, 6 H); 3,41 (m, 4 H); 3,56 (m, 1 H); 3,61 (m, 4 H); 3,75 (s, 2 H); 3,88 (dd, J = 5,4 y 10,8 Hz, 1 H); 4,21 (t, J = 10,8 Hz, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,02 (t, J = 7,7 Hz, 1 H); 7,18 (t, J = 7,7 Hz, 1 H); 7,32 (d, J = 7,7 Hz, 1 H); 8,03 (d, J = 7,7 Hz, 1 H); 11,62 (m extendido, 1 H)

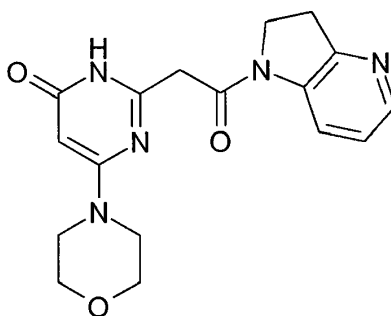
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,43 ;

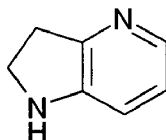
[M+H]⁺ : m/z 426 ; [M-H]⁻ : m/z 424

15 Punto de fusión (Kofler) : 202°C

EJEMPLO 146: Síntesis de 2-[2-(2,3-dihidro-1H-pirroló[3,2-b]piridin-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1



20 A una disolución de 1,5 g de 4-aza-indol en 45 mL de etanol absoluto, en un autoclave bajo argón se añaden 1,49 g de níquel de Raney al 50% en agua. La mezcla se hidrogena bajo 100 bares de hidrógeno a una temperatura de 95°C durante 41 h. Después de volver a temperatura ambiente, el catalizador se filtra sobre Clarcel y el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en un cartucho de 70g sílice 15-40 µm, eluyendo con diclorometano puro y con una mezcla diclorometano/ metanol 99/1 v/v con un caudal de 80 mL/ min, y en un cartucho de 30 g sílice 15-40 µm, eluyendo con diclorometano puro con un caudal de 30 mL/ min. Se obtienen así 0,18 g de 4-aza-indolina en forma de un sólido amarillo claro que funde a 63°C (Kofler).

Etapa 2

30 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 350 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 177 mg de 4-aza-indolina, de 340 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 216 µL de piridina y de 6,5 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 252 mg de 2-[2-(2,3-dihidro-1H-pirroló[3,2-b]piridin-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

35 Espectro RMN 1H (400MHz) : 3,24 al 3,37 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,79 (s, 2 H); 4,19 (t, J = 8,3 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,17 (dd, J = 4,4 y 8,3 Hz, 1 H); 8,13 (d, J = 4,4 Hz, 1 H); 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 11,63 (m extendido, 1 H)

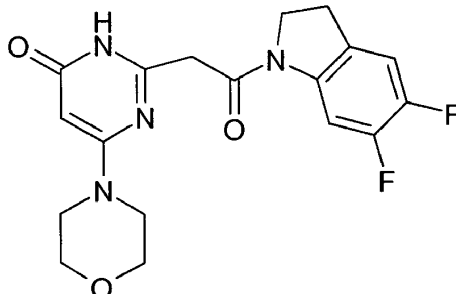
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,37 ;

[M+H]⁺ : m/z 342 ; [M-H]⁻ : m/z 340

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

EJEMPLO 147: 2-[2-(5,6-Difluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



- 5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 310 mg de 4-metoxi-indolina, de 254 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,16 mL de piridina y de 4 mL de dimetilformamida. Se obtienen 245 mg de 2-[2-(5,6-difluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :
- 10 Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆): 3,16 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4H); 3,76 (s, 2 H); 4,19 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,37 (t, J = 9,2 Hz, 1 H); 7,95 (dd, J=7,6 y 12,0 Hz, 1 H) ; 11,61 (m extendido, 1 H).

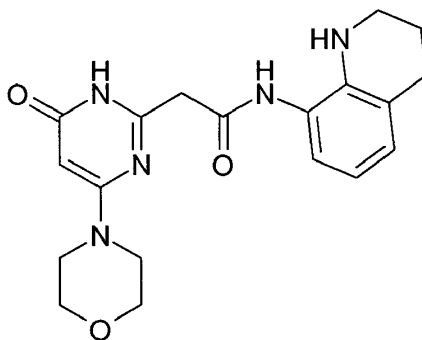
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,70 ;

- 15 [M+H]⁺ : m/z 377 ; [M-H]⁻ : m/z 375

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

EJEMPLO 148: Síntesis de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-il)acetamida



- 20 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 340 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 212 mg de 8-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinoleína, de 330 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 210 μL de piridina y de 5,0 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 243 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-il)acetamida en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :
- 25 Espectro RMN 1H (400MHz) : 1,79 (m, 2 H); 2,70 (t, J = 6,5 Hz, 2 H); 3,23 (t ancho, J=6,5 Hz, 2 H) ; 3,44 (m, 4 H); 3,59 (s, 2 H); 3,63 (m, 4 H); 5,03 (s ancho, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 6,43 (t, J = 7,7 Hz, 1 H); 6,75 (d, J = 7,7 Hz, 1 H); 6,93 (d, J = 7,7 Hz, 1 H); 9,22 (s ancho, 1 H); 11,62 (m extendido, 1 H)

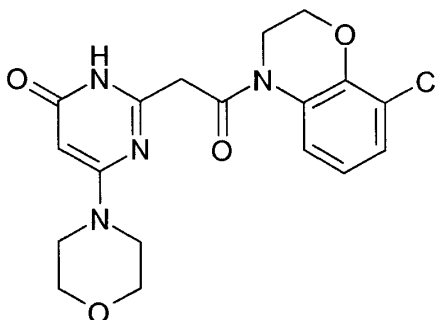
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,57 ;

- 30 [M+H]⁺ : m/z 370 ; [M-H]⁻ : m/z 368

Punto de fusión (Kofler) : 232°C

EJEMPLO 149: Síntesis de 2-[2-(8-cloro-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 220 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 157 mg de 8-cloro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (que puede prepararse según WO 2008/100463), de 214 mg de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 135 μ L de piridina y de 3,5 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 140 mg de 2-[2-(8-cloro-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

10 Espectro RMN 1H (400MHz) : para este lote, todas las señales son anchas con : 3,41 (m, 4 H); 3,57 (m, 4 H); 3,88 (m, 4 H); 4,42 (m, 2 H); 5,17 (s, 1 H); 6,88 (m, 1 H); 7,24 (m, 1 H); 7,71 (m muy extendido, 1 H) ; 11,57 (m extendido, 1 H)

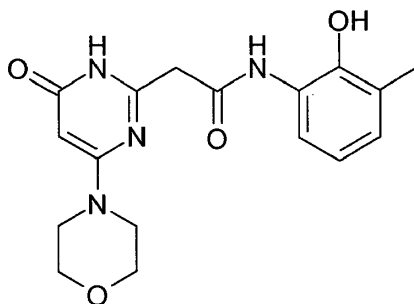
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,71 ;

15 [M+H]⁺ : m/z 391 ; [M-H]⁻ : m/z 389

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

EJEMPLO 150: Síntesis de N-(2-hidroxi-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida



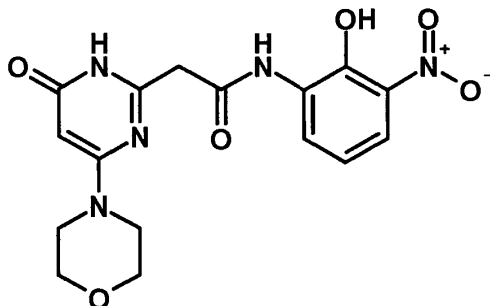
20 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 1 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 680 mg de 6-amino-2-metilfenol, de 1,2 g de hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 6 mL de piridina y de 8 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 1,1 g de N-(2-hidroxi-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

25 Espectro RMN 1H (400MHz) : 2,18 (s, 3 H); 3,45 (m, 4 H); 3,62 (m, 4 H); 3,70 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,73 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 6,91 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 8,80 (s, ancho, 1 H) ; 9,77 (s, 1 H); 11,68 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,61 ;

[M+H]⁺ : m/z 345 ; [M-H]⁻ : m/z 343

EJEMPLO 151: N-(2-hidroxi-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida

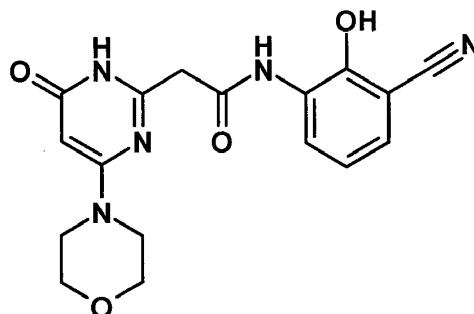
El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 1 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 590 mg de 2-amino-6-nitrofenol, de 734 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 5 mL de piridina y de 6 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 976 mg de N-(2-hidroxi-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400MHz) : 3,48 (m, 4 H); 3,63 (m, 4 H); 3,65 (s, 2 H); 5,19 (s, 1 H); 5,85 (dd, J = 7,2 y 8,7 Hz, 1 H); 7,37 (dd, J = 1,7 y 8,7 Hz, 1 H); 7,91 (dd, J = 1,7 y 7,2 Hz, 1 H); 9,74 (m extendido, 1 H) ; 11,75 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,61 ;

[M+H]⁺ : m/z 376 ; [M-H]⁻ : m/z 374

EJEMPLO 152: N-(3-ciano-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida

El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 1 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 513 mg de 3-amino-2-hidroxibenzonitrilo, de 734 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 5 mL de piridina y de 5 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 257 mg de N-(3-ciano-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

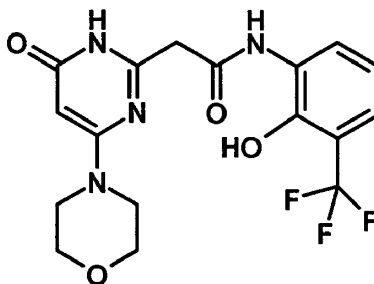
Espectro RMN 1H (400MHz) : 3,44 (m, 4 H); 3,62 (m, 4 H); 3,70 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,91 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 9,95 (m extendido, 1 H) ; 10,71 (m muy extendido, 1 H) ; 11,64 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,57 ;

[M+H]⁺ : m/z 356 ; [2M+H]⁺ : m/z 711 (pico base)

[M-H]⁻ : m/z 354 (pico base) ; [2M-H]⁻ : m/z 709

EJEMPLO 153: N-[2-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida

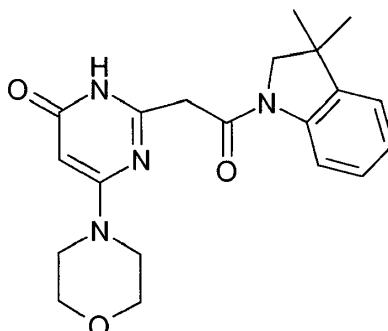
5 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 1 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 978 mg de 2-hidroxi-3-(trifluorometil)anilina, de 1,2 g de hidrocloruro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 6 mL de piridina y de 8 mL de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 600 mg de N-[2-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400MHz) : 3,44 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,69 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,95 (t, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 10,44 (m muy extendido, 3 H)

10 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,71 ;

[M+H]⁺ : m/z 399 ; [M-H]⁻ : m/z 397

EJEMPLO 154 : Síntesis de 2-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

15 El producto se prepara según el modo de operación descrito en el ejemplo 5 a partir de 177 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 236 mg de 3,3-dimetilindolina (que puede prepararse según T.W. Ramsay et al. Synth. Commun. 1995, 25, 4029), de 169 mg de hidrocloruro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,11 mL de piridina y de 5 mL de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a temperatura ambiente y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se añaden al resto 40 mL de agua que se tritura con espátula a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra, se solubiliza con una mezcla diclorometano / metanol y se seca. Después de concentrar a sequedad bajo presión reducida, el producto bruto se purifica por cromatografía en una columna de 30 g de sílice (0,02-0,045 mm), eluyente: diclorometano/metanol 90/10 v/v. Después de evaporar las diferentes fracciones, el resto sólido rosa se tritura en 10 mL de éter diisopropílico, se filtra y se seca en campana (1h/40°C/20 mbares). Se obtienen así 134 mg de 2-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido rosa cuyas características son las siguientes :

20 Espectro RMN 1H (400 MHz): 1,31 (s, 6 H); 3,42 (m, 4 H); 3,59 (m, 4 H); 3,75 (s, 2 H); 3,91 (s, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 7,05 (t, J = 7,6 Hz, 1 H); 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1 H); 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H) ; 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1 H); 11,61 (m extendido, 1 H)

30 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,77 ;

[M+H]⁺ : m/z 369 ; [M-H]⁻ : m/z 367

Punto de fusión (Kofler) : 248°C

Ejemplo 93 : Composición farmacéutica

Se prepararon comprimidos que responden a la fórmula siguiente :

0,2 g Producto del ejemplo 1
1 g Excipiente para un comprimido terminado a

5 (detalle del excipiente : lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

El ejemplo 1 se toma como ejemplo de preparado farmacéutico, pudiendo realizarse esta preparación, si se desea, con otros productos en ejemplos en la presente solicitud.

Parte farmacológica :Protocolos experimentales10 Procedimientos experimentales in vitro

La actividad inhibitora de las moléculas en la fosforilación de AKT se mide bien por transferencia western por la técnica descrita más adelante o bien por la técnica de detección MSD Multi-spot Biomarker de Meso Scale Discovery descrita igualmente más adelante. Se ha demostrado en un conjunto de moléculas que las 2 técnicas proporcionan resultados compatibles.

15 Estudio de la expresión de pAKT en células humanas PC3 de carcinoma de próstata medida por western blotting (ensayo A):

Este ensayo se basa en la medición de la expresión de la proteína AKT fosforilada en la serina 473. La fosforilación de AKT (pAKT) se mide por transferencia western en la línea de carcinoma de próstata humano PC3 (ATCC CRL-1435), utilizando un anticuerpo que reconoce específicamente pAKT-S473.

20 El día 1, las células PC3 se insemnan en placas de 6 pocillos (TPP, # 92006) a la concentración de 0,8x10⁶ células/pocillo en 1800 µl de medio DMEM (DMEM Gibco #11960-044) que contiene 10% de suero de ternera fetal (SVF Gibco, #10500-056) y 1% de glutamina (L-Glu Gibco #25030-024), y se incuban a 37°C, 5% CO₂, durante una noche.

25 El día 2, las células se incuban en presencia o no de los productos a ensayar durante 1 a 2 horas a 37°C en presencia de 5% CO₂. Las moléculas diluidas en sulfóxido de dimetilo (DMSO Sigma #D2650), se añaden a partir de una disolución madre concentrada 10 veces, siendo el porcentaje final de DMSO un 0,1%. Las moléculas se ensayan o bien a una sola concentración inferior o igual a 10µM, o bien a concentraciones crecientes en una gama que se puede extender al menos de 1nM a 10µM.

30 Después de esta incubación, las células se lisan para la preparación de las proteínas. Después de la aspiración del medio de cultivo, las células se aclaran con 1ml de PBS (DPBS Gibco, #14190-094), se recuperan por raspado en 200µl de tampón HNTG completo y transferencia a placas de 96 pocillos (Greiner #651201), y se lisan durante 1h sobre hielo. El tampón HNTG se compone de la mezcla siguiente :Hepes 50 mM, NaCl 150 mM, Triton 1%, glicerol 10%, con adición extemporánea de un comprimido de Protease Inhibitor Cocktail Mini (Roche 1836153) y de un comprimido de Phosphatase Inhibitor Cocktail (Roche104906837001) para 10ml de tampón.

35 El lisado se centrifuga 10min a 6.000RPM. Se recuperan 155µl de sobrenadante. Se incuban 150 µl para la desnaturalización durante 5min a 95°C en presencia de tampón NuPAGE LDS Sample Buffer 4X diluido 4 veces (Ref InVitrogen NP0007) y de NuPAGE Sample Reducing Agent 10X diluido 10 veces (Ref InVitrogen NP0009). Estas muestras se congelan a -20°C. Se dosifican 5 µl por la técnica microBCA según la ficha técnica del Kit de Ensayo de Proteínas MicroBCA (Pierce #23235).

40 Para la separación de las proteínas, se depositan 20µg de proteínas sobre gel NU-PAGE 4-12% Bis Tris Gel 12 pocillos (Ref InVitrogen NP0322BOX) y la migración se efectúa durante 1h30 en tampón de migración NU-PAGE MOPS SDS Running Buffer 20X diluido 20 veces (Ref InVitrogen NP0001), a 150 Volt.

El gel se transfiere a continuación sobre una membrana Invitrolon PVDF (Invitrogen #LC2007) previamente permeabilizada algunos segundos en etanol (Ethanol Fischer Scientific #E/0600DF/15).

45 La transferencia se efectúa en una cuba Biorad a 30 voltios durante la noche o a 60 voltios durante 3 horas, en presencia de tampón de transferencia NUPAGE Transfer Buffer 20X diluido 20 veces (Ref InVitrogen NP0006).

50 A continuación, la membrana se satura en solución de saturación, constituida por TBS (Tris Buffer Saline 10x, Sigma #T5912 Sigma, diluida 10 veces), Tween 20 0,1% (#P5927 Sigma) y BSA 3% (Bovine Albumin Serum Fraction V, Sigma #A4503), durante 6h después de una transferencia de una noche de duración o bien durante 1h después de una transferencia de una duración de 3 h.

Los anticuerpos primarios se diluyen a 1/1.000 para el anticuerpo anti-fosfo AKT-Ser473 (193H2, monoclonal de conejo, cat#4058 de Cell Signaling Technology) Abcam), en disolución de saturación compuesta por PBS, Tween 20 0,1%, BSA 3%, y se pone con agitación durante la noche a 4°C. Antes de la hibridación de los anticuerpos secundarios se efectúan dos aclarados de 5 min en solución de lavado constituida por TBS, Tween 20 0,1%.

- 5 Los anticuerpos secundarios se diluyen a 1/10000 para el anticuerpo conejo anti-ratón, Rabbit anti-Mouse IgG HRP (W402 Promega), y a 1/10000 para el anticuerpo Goat anti-Rabbit IgG HRP (W401 Promega) en solución de saturación, después se dejan en agitación durante 1h a temperatura ambiente.

Se efectúan dos aclarados de 30 min en solución de lavado y después un aclarado de 5 min con H2O para eliminar el Tween 20 restante.

- 10 La disolución de revelado se prepara volumen a volumen según la ficha técnica del Reactivo Plus de Western Lightning Chemiluminescence (Western Lightning Chemiluminescence Reagent Plus Perkin Elmer #NEL104).

La membrana se dispone durante 1 min en la solución de revelado, se escurre, se inserta entre dos transparentes y después se dispone en el aparato de medición para la lectura de la luminiscencia y la cuantificación de la señal. La lectura de la luminiscencia se efectúa con el aparato FujiFilm (ensayo Ray).

- 15 El aparato FUJI mide la señal total de luminiscencia obtenida (AU) para cada banda seleccionada. Después se sustraer el ruido de fondo (BG) proporcional al tamaño de la banda seleccionada (Area), ruido de fondo calculado a partir de una banda de ruido de fondo específico, con objeto de obtener la señal específica (AU-BG) para cada banda. La banda obtenida en ausencia de producto y en presencia de 0,1% DMSO se considera como el 100 % de la señal. El programa informático calcula el % de actividad específica (Ratio) obtenido para cada banda seleccionada en función de este 100 % de señal. El cálculo del porcentaje de inhibición se hace para cada concentración según la fórmula (100% - Relación).

2 experiencias independientes permiten calcular la media de los porcentajes de inhibición obtenidos a una concentración dada para los productos ensayados únicamente a una concentración.

- 25 Llegado el caso, la actividad de los productos se traduce en CI50 aproximado, obtenido a partir de una curva dosis-respuesta de diferentes concentraciones ensayadas y que representan la dosis que da 50% de inhibición específica (CI50 absoluta). 2 experimentos independientes permiten calcular la media de las CI50.

Estudio de la expresión de pAKT en células humanas PC3 de carcinoma de próstata medida por la técnica de Detección MSD Multi-spot Biomarker de Meso Scale Discovery (Ensayo B):

- 30 Este ensayo se basa en la medida de la expresión de la proteína AKT fosforilada en la serina 473 (P-AKT-S473), en la línea de carcinoma de próstata humano PC3, por la técnica basada en un inmuno-ensayo en sandwich utilizando el kit de Detección MSD Multi-spot Biomarker de Meso Scale Discovery : kits fosfo-Akt (Ser473) en lisado de células completas (#K151CAD) o fosfo-Akt (Ser473)/Akt Total en lisado de células completas (#K151OOD). El anticuerpo primario específico de P-AKT-S473 (Kit #K151CAD) se dispone en capa sobre un electrodo en cada pocillo de las placas de 96 pocillos del kit MSD : después de la adición de un lisado de proteínas a cada pocillo, el revelado de la señal se hace por adición de un anticuerpo secundario de detección, marcado con un compuesto electroquimioluminiscente. El procedimiento que sigue es el descrito en el kit.

- 35 El día 1, las células PC3 se inseminan en placas de 96 pocillos (TPP, # 92096) a la concentración de 35000x106 células/pocillo en 200 µl de medio DMEM (DMEM Gibco #11960-044) que contiene 10% de suero de ternera fetal (SVF Gibco, #10500-056) y 1% de glutamina (L-Glu Gibco #25030-024), y se incuban a 37°C, 5% CO2, durante una noche.

- 40 El día 2, las células se incuban en presencia o no de los productos a ensayar durante 1 a 2h a 37°C en presencia de 5% CO2. Las moléculas diluidas en sulfóxido de dimetilo (DMSO Sigma #D2650), se añaden a partir de una disolución madre concentrada 20 veces, siendo el porcentaje final de DMSO un 0,1%. Las moléculas se ensayan o bien a una sola concentración inferior o igual a 10µM, o bien a concentraciones crecientes en una gama que se puede extender al menos de 1nM a 10µM.

Después de esta incubación, las células se lisan para la preparación de las proteínas. Para ello, después de la aspiración del medio de cultivo, se añaden a los pocillos 50µl de tampón de lisis Tris Lysis Buffer completo del kit MSD, el cual contiene las soluciones de los inhibidores de proteasas y fosfatasa, y las células son lisadas durante 1h a 4°C bajo agitación. En este estadio las placas que contienen los lisados pueden congelarse a -20°C o a -80°C.

- 45 50 Los pocillos de las placas de 96 pocillos del kit MSD se saturan durante 1h a temperatura ambiente con la disolución de bloqueo del kit MSD. Se efectúan cuatro lavados con 150µl de disolución de lavado Tris Wash Buffer del kit MSD. Los lisados preparados anteriormente se transfieren a las placas Multi-spot de 96 pocillos del kit MSD y se incuban durante 1h a temperatura ambiente, con agitación. Se efectúan cuatro lavados con 150µl de disolución de lavado Tris Wash Buffer del kit MSD. Se añaden a los pocillos 25 µl de la solución MSD sulfo-tag detection antibody, y se incuban durante 1h a temperatura ambiente, bajo agitación. Se efectúan cuatro lavados con 150µl de disolución de

lavado Tris Wash Buffer del kit MSD. Se añaden a los pocillos 150µl de tampón de revelado Read Buffer del kit MSD, y las placas se leen inmediatamente con un instrumento S12400 de Meso Scale Discovery.

5 El aparato mide una señal para cada pocillo. Los pocillos sin células y que contienen el tampón de lisis sirven para determinar el ruido de fondo que se restará de todas las medidas (min). Los pocillos que contienen células en ausencia de producto y en presencia de 0,1 % de DMSO se consideran como el 100 % de señal (máx). El cálculo del porcentaje de inhibición se hace para cada concentración de producto ensayado según la fórmula siguiente: $(1 - ((\text{ensayo} - \text{min}) / (\text{max} - \text{min}))) \times 100$.

10 La actividad del producto se traduce en CI_{50} , obtenido a partir de una curva dosis-respuesta de diferentes concentraciones ensayadas y que representan la dosis que da 50 % de inhibición específica (CI_{50} absoluta). 2 experimentos independientes permiten calcular la media de las CI_{50} .

Los resultados obtenidos para los productos de los ejemplos en la parte experimental se proporcionan en la tabla de resultados farmacológicos siguiente:

Tabla de resultados farmacológicos :

ejemplo	Ensayo A	Ensayo B
Ejemplo 1	102	
Ejemplo 2	321	
Ejemplo 3	100	
Ejemplo 4		145
Ejemplo 5		51
Ejemplo 6	23	
Ejemplo 7		23
Ejemplo 8	318	
Ejemplo 9	727	
Ejemplo 10	3.498	
Ejemplo 11	632	
Ejemplo 12	737	
Ejemplo 13		71
Ejemplo 14	570	74
Ejemplo 15	1.420	
Ejemplo 16	850	
Ejemplo 17	1.481	
Ejemplo 18	23	
Ejemplo 19		42
Ejemplo 20	1.314	
Ejemplo 21	10.000	
Ejemplo 22	305	
Ejemplo 23	39	
Ejemplo 24		247
Ejemplo 25		

ES 2 464 125 T3

ejemplo	Ensayo A	Ensayo B
Ejemplo 26	2.287	
Ejemplo 27		71
Ejemplo 28	171	
Ejemplo 29	116	
Ejemplo 30		1.030
Ejemplo 31		58
Ejemplo 32	3.635	
Ejemplo 33	93	
Ejemplo 34	609	
Ejemplo 35	10.000	
Ejemplo 36	200	
Ejemplo 37	10.000	
Ejemplo 38	480	
Ejemplo 39	1.763	
Ejemplo 40	1.494	
Ejemplo 41	290	60
Ejemplo 42	400	148
Ejemplo 43	549	
Ejemplo 44	308	
Ejemplo 45	261	
Ejemplo 46	2.498	
Ejemplo 47	346	
Ejemplo 48	184	
Ejemplo 49		146
Ejemplo 50	6.721	
Ejemplo 51	133	
Ejemplo 52	227	
Ejemplo 53		66
Ejemplo 54	807	67
Ejemplo 55	10.000	
Ejemplo 56	137	
Ejemplo 57	5.865	
Ejemplo 58	760	71
Ejemplo 59	417	50

ES 2 464 125 T3

ejemplo	Ensayo A	Ensayo B
Ejemplo 60		290
Ejemplo 61		77
Ejemplo 62	530	
Ejemplo 63	6.155	
Ejemplo 64		10.000
Ejemplo 65	6.460	
Ejemplo 66		131
Ejemplo 67	2.207	
Ejemplo 68	202	79
Ejemplo 69	250	
Ejemplo 70		195
Ejemplo 71	5.375	120
Ejemplo 72		89
Ejemplo 73	650	
Ejemplo 74		10
Ejemplo 75		69
Ejemplo 76		77
Ejemplo 77		698
Ejemplo 78		129
Ejemplo 79		20
Ejemplo 80		94
Ejemplo 81		1.940
Ejemplo 82		133
Ejemplo 83		115
Ejemplo 84		17
Ejemplo 85		340
Ejemplo 86		26
Ejemplo 87		75
Ejemplo 88		5
Ejemplo 89		3
Ejemplo 90		14
Ejemplo 91		71
Ejemplo 92		57
Ejemplo 93		63

ES 2 464 125 T3

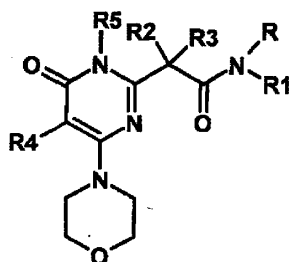
ejemplo	Ensayo A	Ensayo B
Ejemplo 94		11
Ejemplo 95		35
Ejemplo 96		6
Ejemplo 97		260
Ejemplo 98		219
Ejemplo 99		666
Ejemplo 100		3
Ejemplo 101		13
Ejemplo 102		43
Ejemplo 103		7
Ejemplo 104		42
Ejemplo 105		15
Ejemplo 106		27
Ejemplo 107		24
Ejemplo 108		56
Ejemplo 109		43
Ejemplo 110		278
Ejemplo 111		301
Ejemplo 112		23
Ejemplo 113		664
Ejemplo 114		26
Ejemplo 115		10
Ejemplo 116		51
Ejemplo 117		19
Ejemplo 118		12
Ejemplo 119		194
Ejemplo 120		11
Ejemplo 121		44
Ejemplo 122		503
Ejemplo 123		77
Ejemplo 124		124
Ejemplo 125		16
Ejemplo 126		57
Ejemplo 127		61

ES 2 464 125 T3

ejemplo	Ensayo A	Ensayo B
Ejemplo 128		69
Ejemplo 129		1.000
Ejemplo 130		70
Ejemplo 131		41
Ejemplo 132		533
Ejemplo 133		174
Ejemplo 134		124
Ejemplo 135		1
Ejemplo 136		26
Ejemplo 137		68
Ejemplo 138		35
Ejemplo 139		3.000
Ejemplo 140		302
Ejemplo 141		60
Ejemplo 142		22
Ejemplo 143		473
Ejemplo 144		432
Ejemplo 145		38
Ejemplo 146		180
Ejemplo 147		4
Ejemplo 148		234
Ejemplo 149		43
Ejemplo 150		189
Ejemplo 151		29
Ejemplo 152		938
Ejemplo 153		49
Ejemplo 154		28
Ensayos A y B : CI_{50} (nM)		

REIVINDICACIONES

1. Productos de fórmula (I):



en la que :

- 5 R1 representa un radical arilo o heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, CN, nitro, -COOH, -COOalk, -NRxRy, -CONRxRy, -NRxCORy, -CORy, -NRxCO2Rz, alcoxi, fenoxi, alquiltio, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, O-cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;
- 10 estando estos últimos radicales alcoxi, fenoxi, alquiltio, alquilo, alquenilo, alquinilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alcoxi, NRvRw, heterocicloalquilo o heteroarilo;
- estando además los radicales arilo y heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales alquilo y alcoxi ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno ;
- pudiendo contener además los radicales heterocicloalquilo y heteroarilo un radical oxo,
- 15 R representa un átomo de hidrógeno o bien forma con R1 un ciclo de 5 o 6 eslabones saturado o parcialmente o totalmente insaturado condensado a un resto arilo o heteroarilo y que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos distintos elegido(s) entre O, S, N, NH y Nalk, estando este radical bicíclico opcionalmente sustituido con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales CO-NH2, hidroxilo, alquilo y alcoxi; estando este último radical alquilo él mismo sustituido opcionalmente con un radical
- 20 hidroxilo, alcoxi, NH2, NHAIk o N(alk)2 ;
- R2, R3, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno ;
- R4 representa un átomo de hidrógeno;
- 25 R5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno;
- siendo NRxRy tal que Rx representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y Ry representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, NRvRw y heterocicloalquilo ; o bien Rx y Ry forman con el
- 30 átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, NH y N-alquilo, estando este radical cíclico eventualmente sustituido;
- siendo NRvRw tal que Rv representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y Rw representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo, CO2alk, o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi y heterocicloalquilo ; o bien Rv y Rw forman con el
- 35 átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, NH y N-alquilo, estando este radical cíclico eventualmente sustituido;
- los radicales cíclicos que pueden formar Rx y Ry o Rv y Rw respectivamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos
- 40 de halógeno, los radicales alquilo, hidroxilo, oxo, alcoxi, NH2; NHAIk y N(alk)2 ;
- Rz representa los valores de Ry a excepción de hidrógeno ;
- eligiéndose Rx, Ry y Rz en los radicales -NRxCORy, -CORy y NRxCO2Rz entre los significados indicados anteriormente para Rx, Ry, y Rz ;

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

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

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

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

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

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

R representa un átomo de hidrógeno o bien forma con R1 un ciclo benzoxazinilo, dihidroindolilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, dihidropirrolpiridilo, estando estos ciclos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales CO-NH2, hidroxilo, alquilo y alcoxi; estando este último radical alquilo él mismo sustituido opcionalmente con un radical hidroxilo, alcoxi, NH2, NHAalk o N(alk)2 ;

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

R4 representa un átomo de hidrógeno;

R5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

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

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

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

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

3. Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que responden a las fórmulas siguientes :

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

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

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

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

- N-(2,4-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida

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

- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(tiofen-3-il)acetamida

- N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida

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

- N-(2-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2,3-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3,5-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 5 - N-(3-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(4-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida
- N-(3-bromofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 10 - N-[3-(2-metilpropan-2-il)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)benzoato de metilo
- ácido 3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)benzoico
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(propan-2-il)fenil]acetamida
- N-(3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 15 - N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(1H-indazol-6-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-cianofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropiramidin-2-il]acetamida
- 20 - N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(piridin-3-il)acetamida
- N-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 25 - 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(3,4,5-trifluorofenil)acetamida
- N-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-ciclopropilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 30 - N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]propanamida
- N-(2,3-dimetilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(1,3-benzoxazol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida
- 35 - 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(propan-2-iloxi)fenil]acetamida
- N-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- {2-[3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)fenil]etil}carbamato de 2-metilpropan-2-ilo

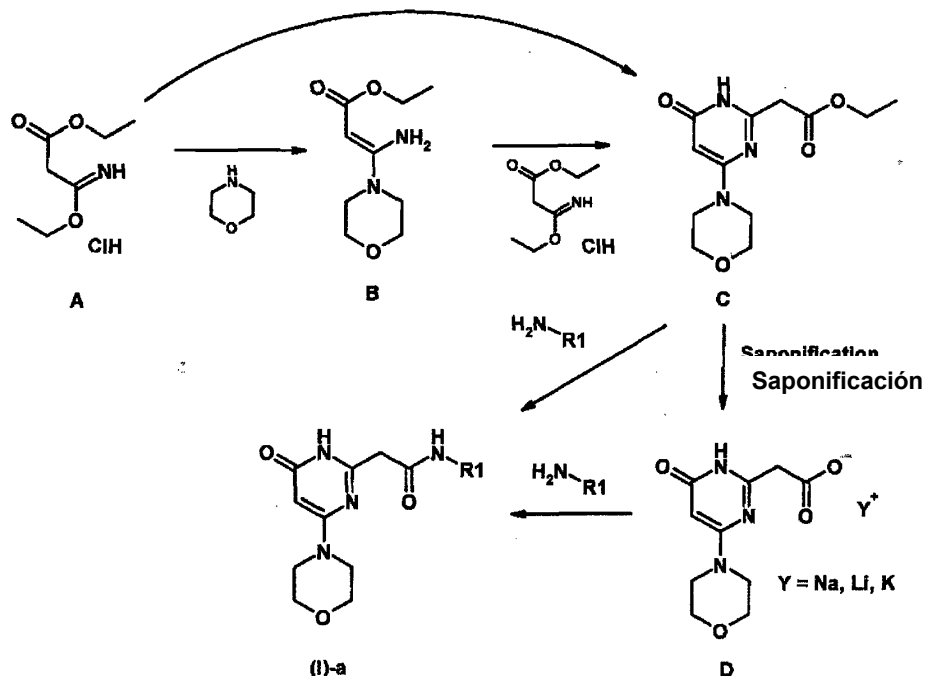
- N-[4-fluoro3-(fluorometil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-etnilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-[3-(ciclopentiloxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 5 - 2-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- N-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(2,3,4-trifluorofenil)acetamida
- N-[4-fluoro3-(trifluorometoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 10 - N-(3-yodofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-fluoro-5-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)benzoato de metilo
- N-(3-etoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(2,4,5-trifluorofenil)acetamida
- 15 - N-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[2-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- ácido 2-fluoro-5-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil}amino)benzoico
- N-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 20 - N-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-bromofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[1-etil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(4-fluorofenil)acetamida
- 25 - N-(1H-indol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(4-fluorofenil)-3-metil-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]butanamida
- N-[4-fluoro3-(metoximetil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(4-fluoro-3-yodofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]acetamida
- 30 - N-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2,2-difluoro-N-(4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3,4-difluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 35 - N-[4-fluoro3-(hidroximetil)fenil]-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-ciclopropilfenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida

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

- 2-[2-(4-etoxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 1-[[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxamida
- 3-metil-2-[2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5 - 2-{2-[(3S)-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(3R)-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(5,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(4,5-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 10 - N-(1-benzotiofen-4-il)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[2-(5-cloro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[4-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- N-[4-fluoro-2-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[2-(5-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 15 - 2-[2-(4-Bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 2-(2-[(3S)-3-[(dimetilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-(2-[(3R)-3-[(dimetilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- N-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(1H-bencimidazol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 20 - 2-hidroxi-3-[[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil]amino)benzoato de metilo
- 2-[2-(4-Metoxi-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- N-(3-bromo-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 5-fluoro-2-[[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil]amino)benzoato de metilo
- 25 - 2-(2-{3-[(dietilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(5,6-Difluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-il)acetamida
- 2-[2-(8-cloro-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 30 - N-(2-hidroxi-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(2-hidroxi-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-(3-ciano-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- N-[2-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetamida
- 2-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 35 así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

4. Procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 según el esquema 1A tal como se define a continuación.

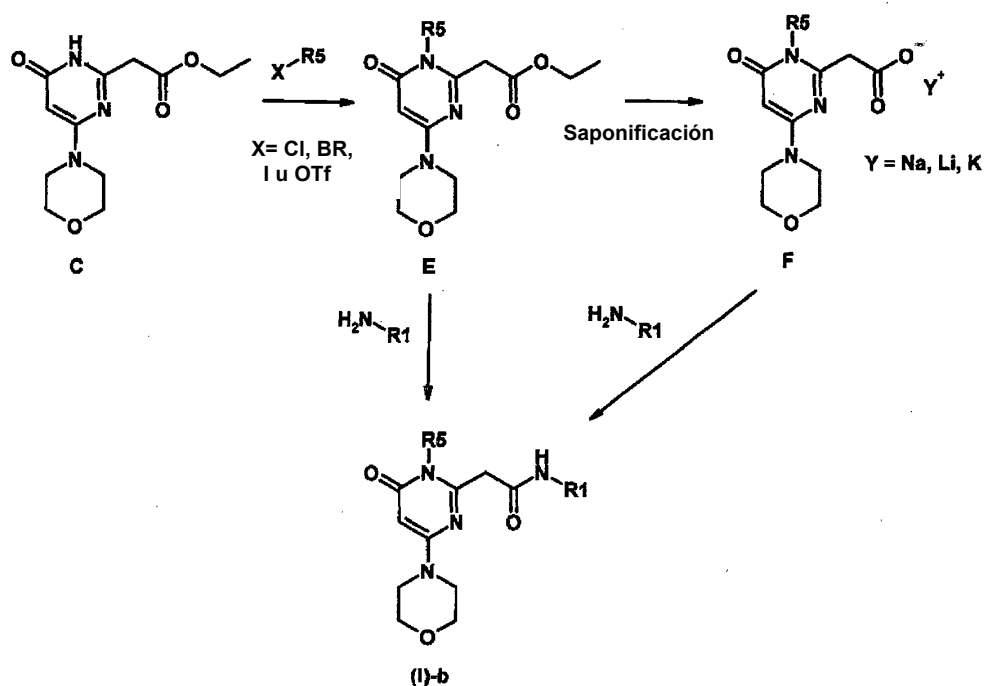
Esquema 1A



5 en el que el sustituyente R1 tiene los significados indicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2.

5. Procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 según el esquema 1B tal como se define a continuación.

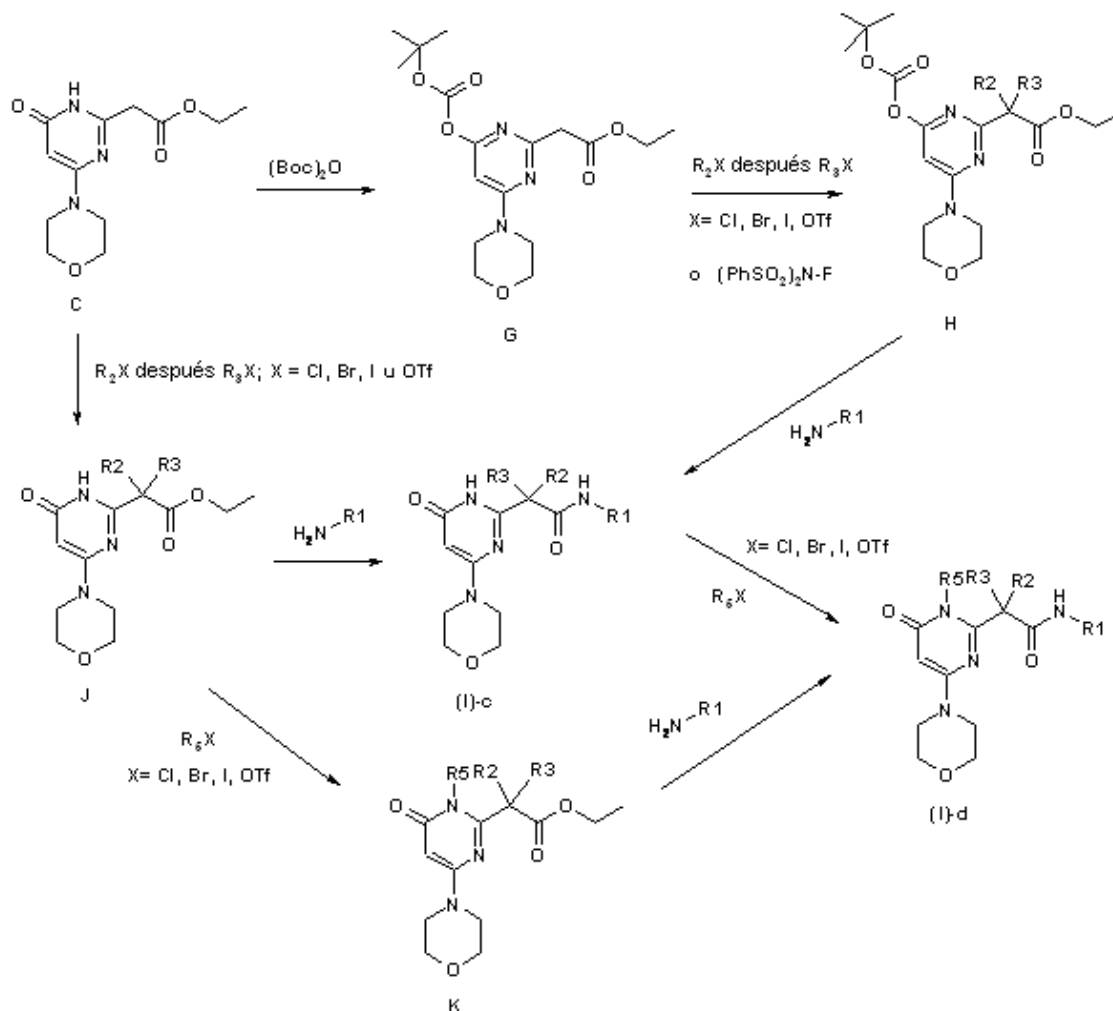
Esquema 1B



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

6. Procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 según el esquema 1C tal como se define a continuación.

Esquema 1C



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

7. Productos de fórmula (I) tal como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para su utilización como medicamentos.

10 8. Productos de fórmula (I) tal como se ha definido en la reivindicación 3, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), para su utilización como medicamentos.

9. Composiciones farmacéuticas que contienen a título de principio activo al menos uno de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este producto y un soporte farmacéuticamente aceptable.

15 10. Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización para el tratamiento de cánceres.

11. Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización para el tratamiento de tumores sólidos o líquidos.

20 12. Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización para el tratamiento de cánceres resistentes a los agentes citotóxicos.

